



Läkemedelsförhållningsmyndigheten

BESLUT

1 (4)

Datum
2003-10-02

Vår beteckning
729/2003

SÖKANDE

Orphan Europe Nordic AB
Kontaktperson: Sten Friberg
Banérgatan 37
115 22 STOCKHOLM

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Läkemedelsförhållningsmyndigheten bifaller ansökan om subvention och fastställer pris från och med 2003-10-03 enligt följande:

Namn, styrka	Förpackning	Varunummer	AIP	AUP
Carbaglu, 200 mg	60 st	014889	40 000 SEK	40 220 SEK

ANSÖKAN

Orphan Europe Nordic AB har ansökt om att Carbaglu tabletter 200 mg, 60 stycken, skall ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

BAKGRUND

Carbaglu är ett läkemedel som används för behandling av hyperammonemi på grund av brist på enzymet N-acetylglutamat syntas (NAGS).

Defekt i urinämnescykeln beror på defekt i en av de sex enzymer som är involverade i bildandet av urinämne och som resulterar i ackumulering av ammoniak, hyperammonemi. Generellt sett är förekomsten av defekter i urinämnescykeln mycket låg och beräknas ligga mellan 1/25 000-1/50 000 födslar. Av de sex möjliga defekterna utgör brist på NAGS den absolut mest ovanliga defekten. Vid brist på NAGS bildas ingen eller otillräcklig mängd N-acetylglutamat som är den naturligt förekommande aktivatorn av karbamylfosfatsyntetas, det

första enzymet i urinämnescykeln. Den mest allvarliga formen av NAGS-brist visar sig redan vid födseln och utgör ungefär 60 procent av fallen. Det finns även en form som visar sig senare i livet, från några månader till vuxen ålder. Obehandlad leder enzymdefekten till hyperammonemi som snabbt kan leda till allvarliga neurologiska skador och död hos barn och nyfödda. Det är av stor vikt att tidigt ställa diagnos och inleda behandling. Den behandling som finns att tillgå idag är konventionell terapi, t.ex. genom att reducera ammoniakproduktionen med hjälp av lågproteindiet. Denna behandling är emellertid i många fall inte tillräcklig för att förhindra hyperammonemi.

UTREDNINGEN I ÄRENDET

Carbaglu tabletter innehåller 200 mg cargininsyra. Cargininsyra motsvarar N-acetylglutamat, aktivatorn av karbamylfosfatsyntesen.

Carbaglu verkar som ett substitut för den saknade aktivatorn N-acetylglutamat och stimulerar därmed enzymet karbamylsyntetas. Därigenom normaliseras ammoniaknivån som är abnormt förhöjd i plasma vid NAGS.

Den initiala behandlingen med Carbaglu skall utföras under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av metabola rubbningar. Baserat på kliniska erfarenheter kan behandlingen börja så tidigt som första levnadsdagen. Initialdosen skall vara 100 mg/kg till 250 mg/kg per dag. Dosen skall därefter justeras individuellt till dess att normala ammoniaknivåer erhållits. Vid långtidsbehandling varierar doserna mellan 10 mg/kg och 100 mg/kg per dag.

Överlevnaden med den konventionella terapin är låg, ungefär 30 procent, och komplikationer inträffar i ungefär 50 procent av fallen. Dessa kräver sjukhusvård och komplikationerna är i ungefär 40 procent av fallen dödliga eller svårt handikappande. Bland de patienter som behandlats med Carbaglu har överlevnaden varit 95 procent. Dessutom har ingen, ur en kohort på 14 som behandlats i snitt 3 år, drabbats av komplikation som krävt sjukhusvård

Data presenterade för att styrka effekten av Carbaglu vid NAGS-brist bestod av en retrospektiv studie med 20 patienter som stod på kronisk behandling med Carbaglu. Den första patienten påbörjade behandlingen i oktober 1991 och studien avslutades i juni 2001. Tolv av patienterna har behandlats för NAGS-brist, de övriga åtta hade hyperammonemi av andra orsaker. Av de tolv patienterna var tre behandlade prospektivt p.g.a. att syskon dött av hyperammonemi, sex hade neonatala symtom och tre hade debut av sjukdomen vid en senare ålder (vid 13, 4,5 och 12 år). Plasmaammoniakkoncentrationen var över lag mycket välkontrollerad trots infektioner, vaccinationer och till och med operationer under anestesi. Ökning i plasmaammoniakkoncentrationen var sällsynt och när det inträffade var det endast minimalt. Inget dödsfall har rapporterats. Växten var normal hos alla patienterna, den psykomotoriska utvecklingen var normal med normal skolgång, utom för en som redan var utvecklingsstörd när behandlingen påbörjades. Ingen visade kliniska symtom på akut hyperammonemi, utom en patient som av misstag avbröt behandlingen med Carbaglu. Ammoniakkoncentrationen normaliserades hos denna inom fyra timmar efter att terapin påbörjats igen.

Kliniska erfarenheter från 90 patient-år visade endast enstaka fall av biverkningar, två fall av ökad svettning och en patient med ökade transaminaser.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Carbaglu är ett Orphan Drug eller sär läkemedel. Innan ett läkemedel kan få status som sär läkemedel skall det enligt Europaparlamentets och Rådets förordning (EG) nr 141/2000 göras klart att det används mot ett mycket allvarligt medicinskt tillstånd, livshotande eller kroniskt funktionsnedsättande. Högst fem av 10 000 personer i EU skall vara drabbade vid ansökningstillfället. Det får inte heller finnas någon annan tillgänglig terapi för den aktuella indikationen. Angelägenhetsgraden för dessa läkemedel anses vara hög.

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. skall ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och försäljningspris fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Företaget har inte presenterat något hälsoekonomiskt underlag. Inte heller finns det någon beräkning av den besparing som en behandling med Carbaglu kan ge i form av minskat behov av sjukhusvård jämfört med konventionell terapi.

Läkemedelsförmånsnämnden konstaterar emellertid att det begränsade patientantalet gör det svårt att ta fram denna typ av data redan vid registreringen av ett sär läkemedel. Även om ett fullständigt hälsoekonomiskt underlag normalt behövs, så är det inte något formellt krav för att nämnden skall kunna bifalla en ansökan. I ett fall som detta kan det vara orimligt att kräva ett sådant underlag varför bedömningen får göras på det underlag som finns eller som rimligen kan begäras.

Av utredningen framgår att Carbaglu har visat sig snabbt kunna normalisera ammoniaknivåerna i plasma vid NAGS-brist, ett livshotande tillstånd. NAGS-brist är mycket sällsynt och ett fall beräknas kunna uppträda i Sverige vart femte år. Behandlingen har visat sig överlägsen den konventionella behandlingen med t.ex. diet som patienterna behandlats med tidigare. Detta tyder på att Carbaglu skulle kunna minska behovet, och därmed kostnaderna, för sjukhusvård.

Dosen har för de behandlade patienterna varit mellan 0,25-3 gram per dag. Detta ger ett kostnadsintervall på mellan 300 000-3 600 000 per år. Den genomsnittliga årskostnaden bedöms av företaget vara 1,2 miljoner kronor.

Det pris som begärs är högt och innebär att kostnaden för den livslånga behandlingen av den eller de patienter som drabbas blir hög. Det är sannolikt att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid en behandling med Carbaglu blir högre än vad Läkemedelsförmånsnämnden normalt sett skulle acceptera. De speciella omständigheter och de humanitära skäl i fråga om sär läkemedel som kommer till uttryck i Europaparlamentets och Rådets förordning om sär läkemedel bör dock vägas in i beslutet. Vid en sådan samlad bedömning kommer nämnden fram till att förutsättningarna enligt 15 § lagen om

läkemedelsförmåner m.m. får anses uppfyllda för att Carbaglu, 60 stycken tabletter, skall få ingå i läkemedelsförmånerna till det angivna priset.

Detta beslut har fattats av f.d. generaldirektör Axel Edling, professor Per Carlsson, överläkare Eva Andersén-Karlsson, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, professor Ann-Kathrine Granérus, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge, f.d.statsråd Gertrud Sigurdsen och projektledare Christina Wahrolin. Föredragande har varit Kerstin Ranning Westin vid Läke-medelsförmånsnämnden.

Axel Edling
Ordförande

Kerstin Ranning Westin
Föredragande

Om beslutet helt eller delvis går sökanden emot kan det överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet skall ske skriftligen och ges in till Läke-medelsförmånsnämnden. Det skall ha kommit in till myndigheten inom tre veckor från den dag sökanden fick del av beslutet.