

**Datum**  
2009-12-18**Vår beteckning**  
1310/2009**SÖKANDE**

Merck Serono AB  
Frösundaviks Allé 1  
169 70 Stockholm  
Företrädare: Marie Nilsson

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, avslår ansökan om att Kuvan, lösliga tabletter ska ingå i läkemedelsförmånerna.

## ANSÖKAN

Merck Serono AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.
Kuvan	Löslig tablett	100 mg	120 tabletter	166120
Kuvan	Löslig tablett	100 mg	30 tabletter	166109

## UTREDNING I ÄRENDET

Kuvan används för att behandla hyperfenylalaninemi (HPA, höga nivåer av fenylalanin i blodet) hos patienter med den genetiska störningen fenylketonuri (PKU) eller tetrahydrobiopterinbrist (BH4-brist). Patienter med dessa störningar kan inte omvandla aminosyran fenylalanin, som finns i proteiner i dieten, till tyrosin (en annan aminosyra). Detta leder till en höjning av fenylalaninnivåerna i blodet, vilket kan leda till problem med hjärnan och nervsystemet.

De höga nivåerna av fenylalanin i blodet orsakas av skador (mutationer) i ett arvsanlag (gen) som ansvarar för produktionen av enzymet fenylalaninhydroxylas. Enzymet kan bli helt verkningslöst eller få mer eller mindre nedsatt verkan.

Mer sällsynt är att de förhöjda nivåerna av fenylalanin beror på en störning i omsättningen av pteridiner (ett till sin uppbyggnad vitaminliknande ämne). Pteridiner medverkar i nedbrytningen av fenylalanin och är viktiga för tillverkning av olika signalsubstanser i hjärnan. Vid dessa former av fenylketonuri krävs förutom diet också läkemedelsbehandling, enligt Socialstyrelsens kunskapsdatabas om ovanliga diagnoser.

Patienter med PKU har defekta versioner av enzymet och patienter med BH4-brist har låga nivåer av BH4 som är en kofaktor, ett ämne som förstärker eller är nödvändigt för verkan av vissa enzymer. Den aktiva substansen i Kuvan, sapropterindihydroklorid, är en syntetisk kopia av BH4. Kuvan bidrar till att återställa enzymets förmåga att omvandla fenylalanin till tyrosin och därigenom sänks nivåerna av fenylalanin i blodet.

I Sverige föds cirka fem barn med fenylketonuri per år. Sedan år 1965, när nyfödda barn började undersökas och behandlas, har drygt 200 barn med fenylketonuri upptäckts. Idag finns det enligt företaget cirka 275 patienter i Sverige med PKU eller brist på BH4. Sjukdomen är ärftlig.

Barn med fenylketonuri (fenylalaninhydroxylasbrist) är symtomfria vid födseln. Om sjukdomen inte behandlas visar sig symtomen under första levnadsåret, när centrala nervsystemet tagit skada av enzymbristen. Barnen får en fortskridande utvecklingsstörning och svåra kramper. Enligt Socialstyrelsens kunskapsdatabas om ovanliga diagnoser kan skadorna förebyggas genom tidigt insatt dietbehandling som gör det möjligt för barnet att utvecklas normalt.

Fenylketonuri förekommer i olika former och av olika svårighetsgrad. Behandlingen – dietens utformning och hur länge den måste ges – är beroende av sjukdomens svårighetsgrad och måste utformas individuellt för varje barn.

Den vanligaste formen av fenylketonuri behandlas med speciell diet, där tillförsel av fenylalanin begränsas. Det är viktigt att mängden fenylalanin blir rätt. Dieten måste följas mycket noggrant och innebär att särskilda dietpreparat kombineras med naturliga födoämnen. Blodkontroller måste göras fortlöpande. Dietbehandlingen pågår hela livet och är speciellt viktig före befruktning och under graviditet för att fostret inte ska ta skada.

De patienter med BH4-brist som inte har blivit hjälpta av dietbehandling har tidigare kunnat få ett licensläkemedel. Enligt företaget kommer detta inte längre att vara möjligt.

Eftersom det inte är känt vad som händer hos en vuxen om fenylalaninnivåerna tillåts stiga rekommenderas alla med fenylketonuri att hålla diet hela livet för att hålla fenylalaninnivåerna under kontroll. Dieten innebär ett stort ingrepp i individens livsföring men några omedelbara besvär uppstår inte hos den vuxne med PKU som inte följer sin diet, enligt företaget.

Som mått på effekt används en sänkning av fenylalaninnivåerna i blodet med 30 procent eller till en nivå som fastställs av läkaren. Om detta har uppnåtts efter en månad anses patienten ha svarat på behandlingen och kan fortsätta att ta Kuvan. Det råder emellertid inte konsensus om vilka fenylalaninnivåer i blodet man bör sträva efter, och dessa varierar med åldern. Hos en person utan PKU brukar värdena vara cirka 60  $\mu\text{mol/l}$ . Enligt företagets ansökan strävar man vid behandling av patienter med PKU efter nivåer som inte överstiger 600-700  $\mu\text{mol/l}$ .

För behandling av patienter med PKU har Kuvan undersökts i två huvudstudier (PKU-003 och PKU-006, del 2) som jämförde Kuvan med placebo. Samtliga patienter som ingick i studierna hade svarat på en åtta dagar lång inledande behandling med Kuvan. I förstudien till PKU-003 svarade 20 procent av patienterna på behandlingen och i PKU-006, del 1 svarade 56 procent av patienterna.

Kuvan var mer effektivt än placebo i båda studierna. EMA (tidigare EMEA) skriver följande om effekten: ”I den första studien låg nivåerna av fenylalanin i blodet på omkring 867  $\mu\text{mol/l}$  vid början av studien. Normala nivåer ligger på omkring 60  $\mu\text{mol/l}$  hos människor utan PKU. Efter sex veckor hade fenylalaninnivåerna sjunkit med 236  $\mu\text{mol/l}$  hos de patienter som tog Kuvan och de hade stigit med 3  $\mu\text{mol/l}$  hos de patienter som tog placebo. I den andra studien kunde de barn som tog Kuvan i genomsnitt ta 17,5 mg mer fenylalanin per kilogram kroppsvikt varje dag efter 10 veckor, jämfört med 3,3 mg mer för de barn som tog placebo.”

För behandling av patienter med BH4-brist lade företaget vid ansökan om godkännande fram resultaten av tre studier från den publicerade litteraturen om sapropterindihydroklorid. I studierna av patienter med BH4-brist visade patienterna en förbättring av nivåer av fenylalanin i blodet och andra markörer för sjukdomen när de tog sapropterindihydroklorid.

Företaget har skickat in en hälsoekonomisk analys där Kuvan som tillägg till diet jämförs med enbart diet. Patienterna i modellen har initialt dåligt kontrollerade fenylalaninvärden, och stämmer därmed överens med patienterna i studie PKU-003. Genom att behandla med Kuvan får en del av patienterna mindre risk att utveckla tillstånd såsom ADHD, demens och begåvningsstörningar. En annan vinst med behandlingen är att vissa patienter inte behöver

1310/2009

följa dieten lika strikt. Dieten är dyr och besvärlig att följa. Enligt företagets hälsoekonomiska modell blir kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) mellan 1,3 och 1,8 miljoner kronor, beroende på vilka antaganden som görs om hur besvärlig dieten är att följa.

I en känslighetsanalys som TLV begärt in framgår att kostnaden per vunnen QALY är cirka 300 000 respektive 150 000 kronor lägre än för hela patientgruppen om behandlingen avbryts vid 16 respektive 18 års ålder. En annan analys visar att kostnaden per vunnen QALY är strax under 800 000 kronor för de patienter som helt kan avsluta dietbehandlingen.

Företaget har även skickat in en analys som rör patienter med BH4-brist som inte blir hjälpta av diet. För dessa patienter understiger kostnaden per QALY troligen 350 000 kronor.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till TLV förordat att Kuvan inte ska ingå i läkemedelsförmånerna. Gruppen har anfört:

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp bedömer att Kuvan är ett nytt och intressant alternativ vid behandling av hyperfenylalanemi. Den kliniska betydelsen av möjlighet att hålla lindrigare diet är svårvärderad och osäker vid längre tids behandling. Kostnaden är betydande. De aktuella patienterna behandlas vid ett fåtal centra i Sverige där behandlande läkare har god kontroll på patienter och kännedom om dietbehandling eller behandling med det tidigare licenspreparatet Kuvan. Det fåtal patienter som kan ha Kuvan som enda behandlingsalternativ bör kunna hanteras av landstingen via separat landstingssubvention.

TLV har haft överläggning med företaget.

## SKÅLEN FÖR BESLUTET

Kuvan är ett Orphan Drug eller sär läkemedel. Innan ett läkemedel kan få status som sär läkemedel ska 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 ska vara drabbade vid ansökningstillfället. Det får inte heller finnas någon annan tillgänglig terapi för den aktuella indikationen eller om det finns ska läkemedlet vara till stor nytta för dem som lider av detta tillstånd. Angelägenhetsgraden för dessa läkemedel anses vara hög.

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska 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.

TLV gör följande bedömning.

1310/2009

Kuvan används för att behandla höga nivåer av fenylalanin hos patienter med PKU eller BH4-brist. Dessa tillstånd leder till höjda fenylalaninnivåer, vilket kan leda till tillstånd som ADHD, demens och begåvningsstörningar. Dessa tillstånd måste anses ha en hög svårighetsgrad och det är därför angeläget att behandla för höga nivåer av fenylalanin. Idag behandlas dessa patienter med diet.

Kuvan är godkänt för de patienter där läkemedlet har effekt. De av företaget redovisade studierna visar att Kuvan som tillägg till diet på kort sikt leder till lägre fenylalaninnivåer än enbart diet för de patienter som svarar på behandlingen.

TLV bedömer att Kuvan som tilläggsbehandling till diet bör jämföras med behandling med diet, vilket gör att företagets hälsoekonomiska analys är relevant.

Företagets hälsoekonomiska analyser visar att kostnaden per QALY är mellan 1,3 och 1,8 miljoner kronor vid behandling av inom läkemedlets indikation. Osäkerheten i företagets analyser är mycket stor, även för att gälla ett säräkemedel. Det saknas data som visar vilka effekter dåligt kontrollerade fenylalaninnivåer ger på lång sikt, framför allt för vuxna patienter. Det råder även stor osäkerhet angående livskvalitetsskattningar för dessa patienter.

Angelägenhetsgraden för de tillstånd som kan uppstå vid dåligt kontrollerade fenylalaninvärden är visserligen hög, men trots detta bedömer TLV att kostnaden per QALY är för hög för att tilläggsbehandling med Kuvan ska anses vara kostnadseffektiv i jämförelse med dietbehandling för hela patientgruppen.

TLV har övervägt möjligheten till begränsad subvention. Läkemedelsförmånerna är ett i princip produktbaserat system. TLV kan undantagsvis frångå den principen och begränsa subventionen till ett visst användningsområde eller till en viss patientgrupp. En sådan begränsning måste vara utformad så att den får ett genomslag i den kliniska vardagen och därmed utgör ett verksamt instrument för att begränsa användningen av läkemedlet till de patienter där användningen framstår som kostnadseffektiv. Endast om en sådan begränsning kan göras med tillräcklig säkerhet kan det vara motiverat att göra begränsningar av subventionen.

Höga halter av fenylalanin i blodet kan leda till skador i det centrala nervsystemet. Störst är risken för skador under tiden då det centrala nervsystemet utvecklas, det vill säga för barn och ungdomar. I den hälsoekonomiska analys som företaget gett in framkommer att kostnaden per QALY för att behandla med Kuvan till 16 respektive 18 års ålder endast är något lägre än för hela patientgruppen.

TLV bedömer att kostnaden per vunnen QALY för att behandla patienterna med Kuvan till 16 respektive 18 års ålder är för hög för att Kuvan ska anses vara kostnadseffektivt som tillägg till dietbehandling.

Enligt en analys som företaget har skickat in understiger kostnaden per vunnen QALY 800 000 kronor för de patienter som kan avsluta dietbehandling. Andelen patienter som kan förväntas nå detta behandlingsmål är emellertid liten och svår att urskilja innan behandling påbörjas. Det är inte möjligt att i förväg avgränsa denna grupp patienter på något tillförlitligt sätt. TLV bedömer därför att en begränsning till dessa patienter är olämplig.

Kuvan kan också användas av patienter med BH4-brist, där diet inte har effekt. Dessa få patienter har tidigare fått ett licensläkemedel.

1310/2009

För patienter där inga alternativ finns tillgängliga och Kuvan framstår som ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ har landstingen möjlighet att tillgodose behandlingsbehovet inom ramen för det avtal om ersättning för läkemedelsförmåner som träffats mellan staten och landstingen. Landstingen har i yttrande framfört att de vill hantera Kuvan på detta sätt.

Sammantaget bedömer TLV att förutsättningarna i 15§ lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda för att Kuvan ska kunna ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset. Ansökan ska därför avslås.

## HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till länsrätten, men ges in till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV. TLV måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. Nämnden sänder överklagandet vidare till länsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Läkemedelsförmånsnämnden hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet 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 Rune Dahlqvist, överläkare Mikael Hoffmann (skiljaktig mening), överläkare Gunilla Melltorp, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson, förbundsordförande Christina Bergdahl, professor Mats Bergman. Föredragande har varit Fredrika Rydén. I handläggningen har även deltagit Karl Arnberg och Marianne Aufrecht-Gustafsson.

Axel Edling

Fredrika Rydén

## SKILJAKTIG MENING

Mikael Hoffman har varit skiljaktig och framfört följande.

Jag delar den grundläggande värderingen av nämnden att företaget inte har visat att Kuvan till det av företaget begärda priset är generellt kostnadseffektivt enligt de behandlingsstrategier som företaget redogjort för. På en direkt förfrågan från nämnden om hur företaget ser på kostnadseffektiviteten hos barn och ungdomar under 16-18 år har företaget valt att hänvisa till sin rådgivande nämnd och hävda att en avgränsning till särskild åldersgrupp inte skulle ha stöd i vare sig vetenskapliga data eller etiska förhållningssätt.

Prioritering får ej ske enbart utifrån ålder. I detta fall så menar jag att det – i motsats till vad företaget anför – finns följande särskilda etiska och medicinska skäl att diskutera barn och ungdomar separat:

1. Barn har ingen fullständig autonomi.
2. Barn och ungdomar, särskilt tonåringar, har en särskilt utsatt situation med stort kamrattryck under en period då den egna personligheten utvecklas och barnet frigör sig från föräldrarna.
3. Barn och ungdomars centrala nervsystem utvecklas fortfarande. Det är därför särskilt angeläget att skydda detta organ från möjlig negativ påverkan från såväl omgivningsfaktorer som kroppsegna potentiellt skadliga substanser som fenylalanin.

Företagets hälsoekonomiska analyser utgår visserligen från vinster med behandlingen i de olika åldrarna men utgångspunkten i dessa är att beräkna en genomsnittlig kostnadseffektivitet för alla åldrar. Efter särskild begäran från TLV har företaget genomfört särskilda analyser kring kostnadseffektiviteten vid avgränsning till upp till 16 respektive 18 år. Ur dessa analyser kan utläsas att kostnaden per QALY för tillägg av Kuvan är kring 1,1 miljoner kr/QALY eller kring 20 % lägre för barn och ungdomar än totalt för alla åldrar (inklusive barn och ungdomar).

Ytterligare möjlig nytta genom att sänka fenylalaninnivåer utöver dagens målvärden är bristfälligt modellerat för barn och ungdomar. I den ursprungliga hälsoekonomiska analysen har en känslighetsanalys gjorts kring vad det innebär att sänka målvärden med 100 µmol/L ytterligare. Men denna känslighetsanalys har då gjorts för ett samlat resultat för alla åldrar i ett och inte för barn och ungdomar separat där vinsterna med en sådan strategi kan antas vara högre.

Att PKU är en säsjukdom innebär att kraven på evidens vad gäller nyttan av att sänka nivåerna av fenylalanin i blodet utöver dagens målvärden kan sättas lägre än vad som är praxis. Tillgänglig dokumentation pekar på att en känslighetsanalys kring tilläggseffekter av att sänka fenylalaninnivåerna hos den växande individens centrala nervsystem skulle innebära att kostnadseffektiviteten skulle kunna hamna i det övre intervallet mellan en halv och en miljon kr per kvalitetsjusterat levnadsår.

Jag inser svårigheterna att för en person som blir myndig avsluta offentlig finansiering av en i barnaåren insatt tilläggshandling till diet. Detta dilemma måste dock vägas mot de möjliga negativa konsekvenserna av att inte ge barn och ungdomar tillgång till denna behandling under deras uppväxtår. Trots att företaget genom sitt ställningstagande valt att inte ge tillräckligt underlag för att fullt ut värdera kostnadseffektiviteten av Kuvan hos barn och ungdomar vid det av företaget begärda priset så bedömer jag ändå att Kuvan borde inkluderas i förmånen med avgränsning till barn och ungdomar under 18 år för vilka Kuvan är medicinskt indicerat. För de enstaka vuxna patienter som har medfödd BH4-brist, där diet inte har någon effekt alls, eller i särskilt utsatta situationer som t ex under graviditet kan detta hanteras enligt den undantagsrutin som Sveriges Kommuner och Landsting via sin läkemedelsförmånsgrupp hänvisar till.