

Datum  
2017-10-30

Vår beteckning  
928/2017

## SÖKANDE

BioMarin Europe Ltd.  
World Trade Center  
Box 70396  
107 24 Stockholm

## SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

## BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2017-11-01 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Kuvan	Löslig tablett	100 mg	120 tabletter	454882	25 434,00	25 988,93

### Begränsningar

Subventioneras för behandling av fenylylketonuri för patienter som vid nyinsättning svarar på belastningstest med sapropterin och för patienter som vid kontinuerlig behandling med sapropterin har en varaktig bibehållen metabolisk kontroll.

### Villkor

Kuvan ingår i läkemedelsförmånerna till och med den 31 oktober 2019.

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Företaget ska senast den 1 maj 2019 redovisa uppgifter över de patienter som behandlats med Kuvan. Av uppföljningsdata ska framgå om patienterna har fenylylketonuri samt har svarat på belastningstest med sapropterin.

## ANSÖKAN

BioMarin International Ltd (företaget) har ansökt om att läkemedlet Kuvan, löslig tablett, ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

## UTREDNING I ÄRENDET

Fenylketonuri (PKU) är en ärftlig sjukdom som beror på att aminosyran fenylalanin (Phe) inte kan omvandlas till aminosyran tyrosin, vilket leder till en ansamling av fenylalanin i kroppen. Detta kan i sin tur leda till allvarlig utvecklingsstörning eller förkortad livslängd. Det förekommer även störningar i flera andra livsnödvändiga processer som krävs för att det centrala nervsystemet ska kunna utvecklas normalt. Patienter som haft låga tyrosinhalter under en längre tid kan istället drabbas av ett annat allvarligt tillstånd, neuropati. Det finns ungefär 330 patienter med PKU i Sverige idag.

Vid PKU verkar Kuvan (verksam substans är sapropterin) genom att förstärka aktiviteten av det kroppsegna enzymet som är defekt och vid tetrahydrobiopterinbrist (BH4-brist) ersätter det den saknade kofaktorn till enzymet.

Kuvan är avsett för behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos vuxna och barn i alla åldrar med PKU eller BH4-brist, som har visat sig svara på sådan behandling. Företaget har endast lämnat in underlag för utvärdering av patienter med PKU, vilket innebär att TLV enbart utvärderat den delen av indikationen.

För patienter som svarar på behandling justeras vanligtvis dosen till mellan 5 och 20 mg/kg/dag för att fenylalaninnivåerna i blodet ska sänkas tillräckligt.

Grundbehandlingen av PKU består idag av en proteinfattig, individuellt anpassad och noggrann diet med målet att minska fenylalanintillförseln via kosten. För de patienter som trots diet inte kan sänka sina fenylalaninnivåer i blodet tillräckligt saknas idag behandlingsalternativ inom läkemedelsförmånerna.

Den kliniska effekten och säkerheten för sapropterin visar på en bibehållen dosrelaterad effekt, jämfört med enbart begränsning av fenylalanin i dieten.

Kuvan doseras utifrån patientens kroppsvikt. Startdosen är 10 mg/kg en gång per dag. Därefter justeras dosen uppåt eller nedåt (vanligtvis 5–20 mg/kg/dag) för att uppnå tillräcklig Phe-nivå i blodet. Kostnaden per patient kan därför variera. Behandlingskostnaden för en patient som väger 73 kg kan variera mellan 300 000 till 1 200 000 kronor per år med ansökt pris. Behandlingskostnaden är beroende på om det är lägsta eller högsta dos som används.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys baserat på en Markov-modell där kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår utvärderas för behandling av HPA hos både barn och vuxna med PKU. Ett livstidsperspektiv har använts som tidshorisont.

Företaget skickade ursprungligen in en hälsoekonomisk analys där patientpopulationen hade delats in i fyra subgrupper beroende på nivån av fenylalanin och om patienten hade symtom eller inte. Samtliga subgrupper bedömdes av TLV vara svåra att identifiera i klinisk vardag. Med stöd av utlåtande från den i ärendet anlitate kliniska experten har TLV kunnat identifiera en subgrupp som har stor nytta av behandlingen. Dessa är patienter med

928/2017

genetiska förutsättningar för att svara på behandling med Kuvan och som kan urskiljas från övriga patienter med PKU.

Företaget har, på begäran av TLV, inkommit med en ny justerad hälsoekonomisk analys med en förenklad modellstruktur som endast analyserar kostnadseffektiviteten för patienter med genetiska förutsättningar för att svara på behandling med Kuvan. Kostnadseffektiviteten beräknas på en jämförelse med dietbehandling där Kuvan utgör en tilläggsbehandling till diet.

Företaget har skattat kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka [-----] kronor inklusive indirekta kostnader för aktuell patientpopulation i jämförelse med enbart dietbehandling.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget angående osäkerheter kring antaganden i den hälsoekonomiska modellen. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och landstingen kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse om riskdelning utifrån behandlingseffekt. Sidoöverenskommelsen har tillförts ärendet av företaget. Den sidoöverenskommelse som tecknats av parterna inom ramen för TLV:s utredning av ärendet gäller i två år.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

### Den rättsliga regleringen m.m.

15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och

2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

### *I förmånslagen stadgas även följande*

8 § (första stycket) Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

928/2017

9 § Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § ska sökanden och landstingen ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

### **TLV gör följande bedömning**

TLV bedömer att en livslång diet med ett kontrollerat proteinintag utgör grunden för behandling av PKU och att Kuvan utgör en tilläggsbehandling till dietbehandling.

TLV bedömer att svårighetsgraden för det tillstånd som drabbar PKU-patienter som inte får tillräcklig effekt av diet är hög till mycket hög.

Den hälsoekonomiska modellen som företaget initialt inkom med baserades på samtliga PKU-patienter oavsett behandlingssvar med belastningstest. Modellen var mycket känslig för små förändringar i enskilda parametrar och bristerna i modellen gjorde att TLV inte kunde utföra egna analyser. Företagets analyser visade dock att kostnaden för behandling av samtliga PKU-patienter med Kuvan inte är rimlig i förhållande till den nytta behandling med Kuvan tillför.

För patienter med genetiska förutsättningar för att svara på behandling med Kuvan bedöms effekten vara stor.

Företaget har inkommit med en justerad hälsoekonomisk modell för en begränsad patientgrupp med genetiska förutsättningar för att svara på behandling med Kuvan.

TLV har med stöd av klinisk expert bekräftat att denna grupp kan urskiljas i klinisk vardag samt att den består av uppskattningsvis 50 till 60 patienter.

I TLV:s grundscenario antas att patienterna inom den begränsade subgruppen blir välkontrollerade med behandlingen. Vidare görs ett konservativt antagande med en 30-procentig ökning av Phe-toleransen, det vill säga kroppens förmåga att tolerera protein ökar i samband med behandling med Kuvan.

TLV bedömer att den hälsoekonomiska analysen är förenad med stora osäkerheter och TLV har vidare utfört flera känslighetsanalyser. De parametrar som har stor påverkan på utfallet är behandlingskosten, andelen som svarar på behandling med Kuvan, nyttovikten för dessa patienter samt kroppens förmåga att tolerera protein i kombination med Kuvan.

Riskdelningen i sidoöverenskommelsen innebär att företaget och landstingen delar på kostnaderna för de osäkerheter som finns kring behandlingseffekten av Kuvan. Denna sidoöverenskommelse minskar kostnaderna för osäkerhet och medför att osäkerheterna kan accepteras. Därmed blir den beräknade kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår betydligt lägre än i TLV:s grundscenario. Med hänsyn till riskdelningen i sidoöverenskommelsen bedöms kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 590 000 kronor. Behandling med Kuvan i tillägg till diet leder till 2,37 ökade kvalitetsjusterade levnadsår jämfört med endast dietbehandling. TLV bedömer att kostnaden är rimlig i förhållande till den nytta som behandling med Kuvan ger med beaktande av sjukdomstillståndets höga svårighetsgrad.

928/2017

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen, med stöd av 11 § förmånslagen, förenas med de begränsningar och villkor som anges under "Beslut" på sid. 1. Ansökan ska därför bifallas med angivna begränsningar och villkor.

I syfte att kunna utvärdera användningen av Kuvan utifrån den föreslagna begränsningen ska subventionen vara tidsbegränsad till två år.

Subventionsbeslutet ska också förenas med ett uppföljningsvillkor enligt vilket företaget åläggs att, senast den 1 maj 2019, redovisa uppgifter över de patienter som behandlats med Kuvan. Av uppföljningsdata ska framgå om patienterna har fenylketonuri samt har svarat på belastningstest med sapropterin.

För att bidra till att begränsningarna får genomslag vid förskrivning av läkemedlet, ska företaget åläggas att tydligt informera om begränsningarna i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Den ingångna sidoöverenskommelsen mellan landstingen och företaget börjar gälla den 1 november 2017, varför TLV finner skäl till att beslutet ska börja gälla först den 1 november 2017.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, tidigare medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, professorn/överläkaren Susanna Wallerstedt, docenten Gerd Lärffars. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Loudin Daoura och hälsoekonomen Nathalie Eckard. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Ida Ahlberg, juristen Lisa Norberg och juristen Marlene Andersson deltagit.

Staffan Bengtsson

Loudin Daoura

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men måste skickas till TLV. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.