

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Kuvan (sapropterin)

## Utvärderad indikation

*Kuvan är avsett för behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos vuxna och barn i alla åldrar med fenylketonuri (PKU), som har visat sig svara på sådan behandling.*

*Kuvan är också avsett för behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos vuxna och barn i alla åldrar med tetrahydrobiopterinbrist (BH<sub>4</sub>-brist), som har visat sig svara på sådan behandling.*

## Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

## Översikt ansökan

Produkten	
Varumärke	Kuvan
Aktiv substans	sapropterin
ATC-kod	A16AX07
Beredningsform	Löslig tablett
Företag	BioMarin International Ltd
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2017-12-05
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Hyperfenylalaninemi (HPA) hos patienter med fenyلكetonuri (PKU) eller tetrahydrobiopterinbrist (BH4-brist).
Sjukdomens svårighetsgrad	Hög till mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Diet utan tilläggsbehandling
Antal patienter i Sverige	Cirka 330 patienter
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor baserat på analyserad patientgrupp
Terapiområdets omsättning per år	Cirka [-----] kronor (2016)

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Kuvan	100 mg	120 tabletter	25 434,00	25 988,93

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Loudin Daoura (medicinsk utredare), Nathalie Eckard (hälsoekonom), Ida Ahlberg (hälsoekonom), Lisa Norberg (jurist) och Marlene Andersson (jurist).

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Anna Nordenström docent/överläkare. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 928/2017

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
www.tlv.se

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

### Förslag till beslut **Bifall med begränsning och villkor**

#### **Begränsning:**

Subventioneras för behandling av fenyketonuri 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 1 november 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 fenyketonuri samt har svarat på belastningstest med sapropterin.

- Hyperfenylalaninemi (HPA) är ett tillstånd som innebär höga nivåer av fenylalanin i blodet vilket kan leda till allvarlig utvecklingsstörning och förkortad livslängd.
- Kuvan (sapropterin) är indicerat för behandling av:
  - HPA hos vuxna och barn i alla åldrar med fenyketonuri (PKU), som har visat sig svara på sådan behandling.
  - HPA hos vuxna och barn i alla åldrar med tetrahydrobiopterinbrist (BH<sub>4</sub>-brist), som har visat sig svara på sådan behandling.
- Svårighetsgraden för patienter med PKU som inte får tillräcklig effekt av diet, bedöms som hög till mycket hög.
- Vid PKU verkar sapropterin genom att förstärka aktiviteten av det kroppsegna enzymet som är defekt och vid BH<sub>4</sub>-brist ersätter det den saknade kofaktorn till enzymet.
- Jämförelsealternativet är diet utan tilläggsbehandling.
- Den kliniska effekten och säkerheten för sapropterin visar på en bibehållen dosrelaterad effekt, jämfört med enbart begränsning av fenylalanin i dieten.
- Omkring 35 procent av de 579 patienter som fick behandling med sapropterin (5 till 20 mg/kg/dag) upplevde biverkningar. De mest rapporterade biverkningarna var huvudvärk och rinnsnuva.
- Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys baserat på en markovmodell där kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) utvärderas för behandling av HPA hos både barn och vuxna med PKU. Endast patienter som har genetiska förutsättningar att svara och som redan har svarat på behandling med Kuvan ingår i den hälsoekonomiska analysen.
- TLV bedömer att osäkerheterna i den hälsoekonomiska modellen är höga.
- Behandlingskostnaden för läkemedlet Kuvan varierar mellan cirka 300 000 till 1 200 000 kronor per år beroende på dos (5-20 mg/kg/dag) för en patient som väger 73 kg med ansökt pris.
- 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. Riskdelningen mellan företaget och landstingen kommer att innebära att behandlingskostnaden minskar och att de identifierade osäkerheterna kan accepteras.

- Med riskdelningen i sidoöverenskommelsen reduceras kostnaden per vunnet QALY till cirka 590 000 kronor utan indirekta kostnader och bedöms som rimlig i förhållande till den nytta som behandling med Kuvan ger.
- Med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Kuvan ska ingå i läkemedelsförmånerna med ovan föreslagen begränsning och villkor. Ansökan föreslås därför bifallas med ovan angivna begränsning och villkor.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>6</b>
2.1	Hyperfenylalaninemi.....	6
2.2	Läkemedlet.....	7
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	7
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	9
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>15</b>
3.1	Effektmått .....	15
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	17
<b>4</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>20</b>
4.1	Företagets grundscenario.....	20
4.2	TLV:s grundscenario .....	21
4.3	Budgetpåverkan.....	23
4.4	Samlad bedömning av resultaten .....	24
<b>5</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder.....</b>	<b>25</b>
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	25
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	25
<b>6</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>26</b>
6.1	Den etiska plattformen .....	26
6.2	Författningstext m.m. ....	26
6.3	Praxis.....	26
<b>7</b>	<b>Sammanvägning.....</b>	<b>28</b>
<b>8</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>30</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>31</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	31

# 1 Bakgrund

---

En ansökan för Kuvan (dnr 1310/2009) behandlades av TLV under 2009. Ansökan avslogs av Läkemedelsförmånsnämnden (LFN) på grund av att kostnaden inte ansågs rimlig i förhållande till den nytta som behandling med Kuvan gav. Relevant jämförelsealternativ till Kuvan bedömdes då vara dietbehandling. TLV bedömde att kostnaden per vunnet QALY på 1,3 till 1,8 miljoner kronor för hela indikationen var för hög. TLV fann det då inte möjligt att förena beslutet med en begränsning som med tillräcklig säkerhet skulle säkerställa att endast de patienter där kostnaden kunde vara rimlig i förhållande till nyttan skulle omfattas av subvention.

TLV:s beslut överklagades till Förvaltningsrätten som i allt väsentligt instämde i TLV:s bedömning.

Under år 2010 kom den då nybildade NLT-gruppen med en rekommendation till landstingen om att:

- *användning av landstingens undantagsrutin för finansiering av Kuvan till patienter med avsaknad av BH<sub>4</sub>-enzym funktion är motiverad,*
- *att användning av landstingens undantagsrutin för finansiering av Kuvan kan vara motiverat till patienter under 18 års ålder som fortfarande har klart otillfredsställande blodnivå av fenylalanin trots dietbehandling och*
- *att användning av landstingens undantagsrutin för finansiering av Kuvan inte är motiverat till patienter som kan uppnå tillfredsställande resultat med enbart dietbehandling.*

## 2 Medicinskt underlag

---

### 2.1 Hyperfenylalaninemi

Hyperfenylalaninemi (HPA, höga nivåer av fenylalanin (Phe) i blodet) kan orsakas av två olika sorters autosomala recessiva mutationer (genförändringar). Mutationer i den gen som kodar för fenylalaninhydroxylas (PAH)-enzymet leder till tillståndet fenylketonuri (PKU). PAH-genen är en stor gen, belägen på kromosom 12, och sjukdomsorsakande mutationer kan förekomma på olika ställen. Fenylalaninhydroxylaset kan därmed bli helt verkningslöst eller få mer eller mindre nedsatt funktion beroende på hur genförändringen ser ut. Det finns idag mer än 500 kända mutationer i PAH-genen[1]. Autosomala recessiva mutationer i de gener som kodar för de enzymer som är involverade i biosyntes eller återbildning av 6R-tetrahydrobiopterin (6R-BH<sub>4</sub>) leder däremot till tetrahydrobiopterin brist (BH<sub>4</sub>-brist).

Vid båda tillstånden (PKU och BH<sub>4</sub>-brist) kan inte aminosyran fenylalanin (som finns i proteiner i dieten) omvandlas till tyrosin (en annan aminosyra) på ett effektivt sätt vilket leder till en ansamling av fenylalanin i blodet. Tillstånden orsakar störningar i flera livsnödvändiga processer som krävs för att centrala nervsystemet ska kunna utvecklas normalt.

Patienter med PKU har således defekta versioner av enzymet medan patienter med BH<sub>4</sub>-brist har låga nivåer av BH<sub>4</sub>, en "kofaktor" som detta enzym behöver för att fungera korrekt. Den aktiva substansen i Kuvan, sapropterin, är en syntetisk kopia av BH<sub>4</sub>. Vid PKU verkar den genom att förstärka det defekta enzymets verksamhet och vid BH<sub>4</sub>-brist ersätter den den saknade kofaktorn. Detta bidrar till att återställa enzymets förmåga att omvandla fenylalanin till tyrosin och därigenom sänks nivåerna av fenylalanin i blodet.

Vissa genetiska defekter kan vid vanlig PKU leda till att PAH-enzymet visserligen bildas i normal omfattning men att det inte ser helt normalt ut och därför fungerar dåligt. I vissa av dessa fall kan tillförsel av BH<sub>4</sub> förbättra enzymets funktion.

Fenylketonuri är ärftlig. Båda föräldrarna måste vara anlagsbärare och risken för att barnet ska få PKU är då 25 procent. I Sverige föds cirka fem barn med PKU per år, vilket motsvarar fem per 100 000 nyfödda. Sedan år 1965 ingår PKU i nyföddhetscreeningen, och sedan dess har drygt 200 barn med PKU upptäckts[2]. Idag finns det enligt LäkeMedelsverket cirka 330[3] patienter i Sverige med PKU eller brist på BH<sub>4</sub>.

*Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från produktresumén för Kuvan.*

## **2.2 Läkemedlet**

Kuvan fick marknadsgodkännande i Europa under år 2008 och är klassat som säräkemedel.

### **2.2.1 Indikation**

Kuvan är indicerat för behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos vuxna och barn i alla åldrar med fenylketonuri (PKU), som har visat sig svara på sådan behandling.

Kuvan är också indicerat för behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos vuxna och barn i alla åldrar med tetrahydrobiopterinbrist (BH<sub>4</sub>-brist), som har visat sig svara på sådan behandling.

Företaget har valt att endast lämna in underlag för utvärdering av patienter med PKU, vilket innebär att TLV utvärderat den delen av indikationen

### **2.2.2 Verkningsmekanism**

Sapropterin, som är den aktiva substansen i Kuvan, är en syntetisk version av det naturligt förekommande ämnet 6R-BH<sub>4</sub>, vilket är en kofaktor till hydroxylaserna för fenylalanin, tyrosin och tryptofan. Genom att tillföra sapropterin förstärks aktiviteten av enzymet hos patienter med PKU och nivåerna av fenylalanin i blodet sänks.

### **2.2.3 Dosering/administrering**

Dosen av Kuvan baseras på kroppsvikt. Startdos är 10 mg/kg kroppsvikt en gång per dag. Behandlingssvaret kontrolleras genom att mäta koncentrationen av fenylalanin i blodet. En tillfredsställande sänkning definieras som en sänkning  $\geq 30$  procent. Patienter som inte uppnår behandlingssvar inom denna nivå efter en månad betraktas som icke-responsiva och ska inte behandlas med Kuvan. För patienter som svarar på behandling justeras vanligtvis dosen till mellan 5 och 20 mg/kg/dag för att upprätthålla lämpliga fenylalaninnivåer.

## **2.3 Behandling och svårighetsgrad**

### **2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer**

Det finns inga nationella svenska riktlinjer eller behandlingsrekommendationer för PKU. Det finns dock europeiska riktlinjer som publicerades under år 2017 där bland annat målvärden för fenylalanin i blodet beskrivs för olika patientgrupper. Enligt TLV:s anlitade kliniska expert utgår man i stort sett från samma målvärden och strategier i Sverige som de som beskrivs i de europeiska riktlinjerna.

Behandlingen består av en proteinfattig, individuellt anpassad och noggrann diet. Med dieten minskas intaget av aminosyran fenylalanin och syftet är att säkerställa att hålla koncentrationen av fenylalanin i blodet under nivåer som kan vara skadliga. Fenylalanin är

dock en essentiell aminosyra som är nödvändig för många olika proteiners funktion i kroppen för att den ska kunna växa och utvecklas normalt. Därför är det omöjligt att helt utesluta proteiner ur kosten. Målet med dietbehandlingen är att äta så mycket vanligt protein att fenylalaninnivåerna i blodet ligger under nivåer som kan vara skadliga vilket kan variera med åldern. Hos en person utan PKU brukar värdena vara ca 60 µmol/l. Enligt riktlinjerna eftersträvas dock följande målvärden:

Patienter 0-12 år	120-360 µmol/L
Patienter över 12 år	120-600 µmol/L
Gravida	120-360 µmol/L

Dieten består av tre komponenter; naturligt protein, fenylalaninfria livsmedel och syntetiskt protein. Det syntetiska proteinet innehåller inte fenylalanin men de övriga 20 aminosyrorna.

Det är inte känt vad som händer och hur skadligt det är med för höga fenylalaninnivåer hos en vuxen individ, därför rekommenderas alla med PKU att fortsätta med dieten livet ut.

### 2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger i sin ansökan att en livslång diet med ett kontrollerat proteinintag är grunden i behandlingen. Vidare anger de att Kuvan kan bli aktuellt, som tilläggsbehandling till diet, för de patienter som trots diet inte kan sänka sina fenylalaninnivåer i blodet tillräckligt.

<b>TLV:s bedömning:</b> Relevant jämförelsealternativ är diet utan tilläggsbehandling.
--

### 2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Svårighetsgraden för patienter med PKU beror på hur mutationen påverkar enzymet PAH och hur patienterna svarar på den diet som rekommenderas vid PKU.

Barn kan redan under fostertiden påverkas av sjukdomen och födas med en missbildning av hjärnan (mikrocefali), men vanligtvis är de symtomfria vid födseln. Om sjukdomen inte behandlas visar sig symtomen under första levnadsåret, när centrala nervsystemet tagit skada av enzymbristen, och det blir då alltmer uppenbart att barnet med PKU har en fortskridande utvecklingsstörning. I urinen utsöndras ökande mängder av fenylketoner som leder till en speciell lukt. Ett barn som inte behandlas får en svår utvecklingsstörning och svåra beteendeavvikelser, ofta i kombination med svårbehandlad epilepsi och/eller ångest och depression, vilka sammantaget leder till en förmodad försämrad livskvalitet. Vidare kan dessa patienter drabbas av förlust av IQ. De får minnes- och koncentrationssvårigheter, försenat tal och andra kognitiva störningar. Skadorna kan förebyggas och/eller minskas genom att tidigt inleda en strikt dietbehandling, vilken gör det möjligt för barnet att utvecklas normalt. Utformningen av dieten och behovet av den varierar beroende på sjukdomens svårighetsgrad. Vissa kan äta en nästan normal mängd naturligt protein, medan andra endast klarar att äta minimala mängder.

De patienter med PKU som har behandlats under längst tid närmar sig nu (2017) 50 till 55-årsåldern och rekommenderas att upprätthålla dieten för att fenylalaninnivåerna ska hållas under kontroll. Vuxna med okontrollerad sjukdom kan bland annat drabbas av depression, ångest eller kognitiva störningar. Utöver detta kan vuxna drabbas av ett allvarligt tillstånd, neuropati, som orsakas av för låga tyrosinhalter. Låga tyrosinhalter är en konsekvens av en långvarig proteinsnål diet utan någon proteinsättning eller vitamintillskott. Neuropati kan leda till smärta, känselbortfall, oförmåga att kontrollera musklerna och i vissa fall kan även det autonoma nervsystemet påverkas vilket kan leda till bland annat blodtrycksrubbnings och problem med matsmältningen. Det är dock inte helt känt vilka andra konsekvenser obehandlad



PKU får för äldre patienter. Gravida med höga fenylalaninvärden kan också få ett foster med höga värden, vilket ökar risk för att barnet får hjärtfel och allvarliga hjärnskador.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer svårighetsgraden, för barn med PKU som inte får tillräcklig effekt av diet, som mycket hög. Sjukdomen går inte att bota och kan leda till allvarliga utvecklingsstörningar och förkortad livslängd.

TLV bedömer svårighetsgraden, för vuxna med PKU som inte får tillräcklig effekt av diet, som hög. Sjukdomen går inte att bota och kan leda till neurologiska sjukdomar och nervskador.

Gemensamt för patienter med PKU som inte får tillräcklig effekt av diet är att det idag saknas behandlingsalternativ. Sammantaget bedömer TLV svårighetsgraden för denna patientgrupp som hög till mycket hög.

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 2.4.1 Kliniska studier

Sapropterin, den aktiva substansen i Kuvan, höjer aktiviteten hos det defekta fenylalaninhydroxylaset hos patienter med PKU och ökar därmed eller återställer den oxidativa metabolismen av fenylalanin (Phe). Sapropterin minskar befintlig fenylalaninnivåer i blodet men fungerar även profylaktiskt för att förebygga ytterligare fenylalaninackumulering och därmed öka toleransen för fenylalaninintag via kosten.

Ett stort antal studier av sapropterin har genomförts i olika patientgrupper. Företaget har sammanfattat studierna och i *Tabell 1* följer en kort summering av de ingående fas III och fas IV-studierna.

För behandling av patienter med PKU har Kuvan undersökts i två registreringsgrundande studier (PKU-003 och PKU-006) där sapropterin jämförs med placebo som tillägg till diet.

#### Metod och resultat

##### ***PKU-003 studien***

PKU-003 studien var en randomiserad, placebokontrollerad fas III-studie som studerade effekt och säkerhet av sapropterin hos patienter med PKU[4]. Innan randomisering fick patienter med PKU över 8 år ingå i en fas-I studie, PKU-001, för att studera svarsfrekvensen av behandling med sapropterin 10 mg/kg/dag innan randomisering till PKU-003 studien. Om fenylalaninnivån i blodet hade sänkts med 30 procent eller mer efter 8 dagars behandling ansågs patienten ha svarat på behandlingen, vilket motsvarade 19,8 procent (89 av 445) av patienterna i studie PKU-001.

I PKU-003 studien, randomiserades patienter till behandling med sapropterin 10 mg/kg/dag (n=42) eller placebo (n=47) som tillägg till diet. Andra inklusionskriterier, utöver svarsfrekvensen med minst 30 procent sänkning i Phe-koncentrationen i blodet, var åldern (>8 år) och Phe-koncentration i blodet ( $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ ). Det primära effektmåttet var förändringen av Phe-koncentrationen i blodet från baslinjen efter sex veckor jämfört med placebo. Det sekundära effektmåttet var medelförändringen av Phe-koncentrationen i blodet över tid.

En vecka efter behandling hade Phe-koncentrationen minskat med ca  $200 \mu\text{mol/l}$  i den sapropterinbehandlade gruppen varvid denna effekt kvarstod under resterande tid av studien (5 veckor,  $p < 0,0001$ ). Efter sex veckor var den genomsnittliga sänkningen av Phe-koncentrationen i blodet  $236 \mu\text{mol/l}$  för den sapropterinbehandlade gruppen (n=41) jämfört

med 2,9  $\mu\text{mol/l}$  för placebogruppern (n=47) ( $p < 0,001$ ). Efter 6 veckor hade 44 procent (18/41) i sapropterinarmen och 9 procent (4/47) i placeboarmen svarat med minst 30 procent sänkning i Phe-koncentrationen i blodet. Vidare hade 32 procent (13/41) i sapropterinarmen och 2 procent (1/47) i placeboarmen svarat med minst 50 procent sänkning i Phe-koncentrationen i blodet jämfört med baslinjevärdet.

### ***PKU-006 studien***

PKU-006 var en randomiserad, placebokontrollerad fas III-studie som studerade effekt och säkerhet av sapropterin hos barn (n=90) mellan 4 och 12 år[5]. Studien var indelad i två delar, del 1 och 2. I del 1 studerades vilka patienter som hade en svarsfrekvens med minst 30 procent sänkning i Phe-koncentrationen i blodet efter behandling med sapropterin 20 mg/kg/dag. Studien visade att 56 procent (50/90) av patienterna hade svarat på behandlingen utifrån denna definition. För just dessa patienter hade medelvärdet av fenylalaninnivån minskat från 317  $\mu\text{mol/l}$  (dag 1) till 108  $\mu\text{mol/l}$  (dag 8).

I den andra delen av PKU-006 (del 2), randomiserades 45 av 50 patienter till behandling med sapropterin 20 mg/kg/dag (n=33) eller placebo (n=12). Patienterna fick kvarstå på en kontrollerad mängd fenylalanin i dieten under hela studien. Det primära effektmåttet var att studera fenylalanintoleransen över tid under 10 veckor. Det sekundära effektmåttet var att studera fenylalanintoleransen över tid jämfört med placebo. Studiens totala längd var tio veckor.

Den maximala fenylalanintillskottet som tilläts i studien var 50 mg/kg/dag. Av de 33 patienter som fick sapropterin var fenylalanintoleransen 31-50 mg/kg/dag för 11 patienter, 11-30 mg/kg/dag för 10 patienter och 1-10 mg/kg/dag för 7 patienter. Fem patienter kunde inte tolerera något fenylalanintillskott alls. I placebogruppern kunde ingen (12/12) tolerera fenylalanintillskott över 10 mg/kg/dag och 58 procent (7/12) kunde inte tolerera något fenylalanintillskott alls. Vidare hade sapropteringruppen fördubblat sin fenylalanintolerans från 24,6 till 43,8 mg/kg/dag vid vecka 10 jämfört med baslinjen, ( $p < 0,0001$ ). Motsvarande förändring för placebogruppern var en ökning med 2,9 mg/kg/dag vilket inte var statistiskt signifikant vid vecka 10 jämfört med baslinjen.

Den genomsnittliga ökningen av fenylalanintoleransen var 21,0 mg/kg/dag för den grupp som behandlades med sapropterin (20 mg/kg/dag) jämfört med 3,3 mg/kg/dag för placebogruppern och var statistiskt signifikant skilt ( $p < 0,001$ ).

### ***PKUDOS***

PKUDOS är en fas IV, observationsstudie, utformad för att studera långtidseffekt och säkerhet hos 1189 patienter med PKU i åldern 0 till 63 år som tidigare har eller fortfarande behandlas med sapropterin (20 mg/kg/dag)[6]. Endast interimdata på de första 6 åren (av totalt 15 år) finns publicerat.

Gruppindelningen i studien baserades på behandlingens längd (kontinuerlig, korttidsanvändning eller annan behandlingens längd) av sapropterin. Fyrtiotvå procent (504/1189) hade en kontinuerlig, 18 procent (211/1189) en korttidsanvändning och 40 procent (474/1189) hade en annan behandlingens längd med sapropterin. Korttidsanvändning definierades som  $\leq 3$  månaders användning av sapropterin. Studien fokuserar på patientgrupperna med kontinuerlig och med korttidsanvändning.

Patienter med en kontinuerlig behandling hade en genomsnittlig sänkning av fenylalanin i blodet med 199  $\mu\text{mol/l}$  (från 591 till 392) efter 5 år jämfört med baslinjen,  $p = 0,0009$ . Motsvarande förändring hos gruppen med korttidsanvändning var 71 (från 830 till 759)  $\mu\text{mol/l}$  vilket inte var statistiskt signifikant. Statistisk signifikant skillnad i den genomsnittliga fenylalaninkoncentrationen i blodet fanns mellan grupperna under hela 6-årsperioden ( $P = 0,0002-0,0001$ ).

I gruppen med kontinuerlig behandling hade den genomsnittliga fenylalanintoleransen (intaget av fenylalanin) ökat från 1000 till 1539 mg/dag efter 6 år jämfört med baslinjen. För gruppen med korttidsanvändning hade fenylalanintoleransen istället minskat från 815 till 725 mg/dag över samma tidsperiod.

### ***SPARK studien***

SPARK är en öppen, randomiserad, kontrollerad multicenterstudie som studerade säkerhet och effekt för sapropterin hos pediatrika patienter med PKU <4 år. Femtiosex patienter randomiserades 1:1 till antingen 10 mg/kg/dag sapropterin och en fenylalaninreducerad kost (n=27) eller bara en fenylalaninreducerad kost (n=29). Avsikten var att hålla fenylalaninnivåerna i blodet mellan 120 och 360 µmol/l vilket skedde med hjälp av kontrollerat dietintag under 26 veckor. Om patientens fenylalanintolerans inte hade ökat med mer än 20 procent efter 4 veckor, jämfört med baslinjen, ökades dosen från 10 till 20 mg/kg/dag.

Studien visade att daglig dosering med 10 eller 20 mg/kg/dag av sapropterin i kombination med fenylalaninreducerad diet ledde till statistiskt signifikant förbättring av fenylalanintoleransen jämfört med enbart begränsning av fenylalanin i dieten.

Medelvärdet för fenylalanintoleransen i dieten var signifikant högre för gruppen med sapropterin i kombination med fenylalaninreducerad diet än för gruppen med endast fenylalaninreducerad diet, (80,6 jämfört med 50,1 mg/kg/dag,  $p < 0,001$ ).

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
<b>Fas III studier</b>				
PKU-003[4]	Randomiserad, dubbelblind, 6 veckor	Placebo som tillägg till diet	89 patienter med PKU över 8 år	Hos patienter som fick sapropterin sänktes Phe-nivåerna i blodet och bibehölls på lägre nivå jämfört med de patienter som fick placebo. Hos patienter som fick sapropterin uppnådde 44 procent (18 av 41) en reduktion av Phe-nivåerna i blodet på $\geq 30$ procent under de första sex veckorna jämfört med 9 procent (4/47) i placeboarmen.
PKU-004[7]	Öppen, okontrollerad extensionsstudie, 22 veckor	-	80 patienter med PKU över 8 år (från PKU-003 studien)	Sapropterin bidrar till en sänkning av Phe-nivåerna i blod. Sänkningen korrelerar med dosen sapropterin. Doser mellan 5–20 mg/kg tolererades väl över en tidsperiod av 22 veckor.
PKU-006[5]	Randomiserad, dubbelblind, 10 veckor	Placebo som tillägg till diet	90 barn med PKU i åldrarna 4–12 år	Barn som fick sapropterin som tillägg till diet kunde tolerera en större mängd protein och samtidigt hålla Phe-nivåerna i blodet under kontroll.
PKU-008[8]	Öppen, okontrollerad extensionsstudie, upp till 2,6 år	-	111 patienter från PKU-004 eller PKU-006	Doser mellan 5–20 mg/kg tolererades väl över en tidsperiod av 2,6 år.
PKU-015[9]	Öppen, okontrollerad långtidsstudie, 2 års interimanalys	-	55 barn med PKU i åldrar under 6 år	Barn som behandlades med sapropterin utvecklades normalt, med bibehållen intelligens och neurokognitiv förmåga.
PKU-016[10]	Randomiserad, dubbelblind, 26 veckor	Placebo som tillägg till diet	206 patienter med PKU över 8 år	Patienter som fick sapropterin som tillägg till diet fick färre ADHD-symtom, dock inte statistiskt signifikant jämfört med placebogruppen.
SPARK[11]	Öppen, randomiserad, 26 veckor	Noggrann diet	56 barn med PKU under 4 år	Barn som fick sapropterin som tillägg till diet kunde tolerera en större mängd protein och samtidigt hålla Phe-nivåerna i blodet under kontroll. Sapropterin tolererades väl över en tidsperiod på 26 veckor.
<b>Fas IV studier</b>				
ENDURE[12] <sup>1</sup>	[----- --]	[-----]	[----- ----- -]	[----- -----]  [----- -----]

<sup>1</sup> Publicerad studie. Endast sammanfattning

PKUDOS[6]	Observationsstudie för att få effekt och säkerhetsdata, 6 års interimanalys	<p>Arm 1: Patienter som fått sapropterin kontinuerligt</p> <p>Arm 2: Patienter som fått sapropterin intermittent, men maximalt i 90 dagar totalt under 6-årsperioden</p> <p>Arm 3: Övriga patienter med behandling med sapropterin</p>	1189 patienter med PKU mellan 0 och 63 år som behandlas med sapropterin under en längre tid (upp till 15 år)	<p>Kontinuerlig behandling med sapropterin bidrar till en sänkt och bibehållen koncentration av Phe i blodet. Kontinuerlig behandling med sapropterin bidrar till bibehållen lägre genomsnittlig koncentration av Phe i blodet.</p> <p>Säkerhetsprofilen är också tolererbar.</p>
PKUMOMS[13]	Observationsstudie för att utvärdera effekt och säkerhet av sapropterin	-	21 gravida patienter med PKU som behandlats eller behandlas med sapropterin	Behandling med sapropterin under graviditeten bidrar till 23 procent lägre koncentration av Phe i blodet jämfört med behandling av sapropterin innan graviditeten. Sapropterin var väl tolererat och ökade inte risken för missfall.
KAMPER[14]	Observationsstudie för att utvärdera effekt och säkerhet, 1 år	-	325 patienter med PKU i åldrar över 4 år som behandlats med sapropterin under en längre tid (upp till 15 år)	Säkerhetsprofilen för sapropterin är god.
KOGNITO <sup>2</sup>	Öppen, kohortstudie för att utvärdera neurokognition hos barn som behandlas med sapropterin under lång tid	-	33 patienter	En Fas IV studie för att utvärdera långsiktiga neurokognitiva resultat av behandling med sapropterin hos barn med PKU. Studien startade 2013 och beräknas vara klar 2023. Det finns ännu inga interimdata att presentera.

<sup>2</sup> Interimdata saknas

## Oönskade händelser i de kliniska studierna

### Biverkningar enligt produktresumén

Omkring 35 procent av de 579 patienter som var 4 år och äldre upplevde biverkningar efter behandling med sapropterin (5 till 20 mg/kg/dag). De mest rapporterade biverkningarna var huvudvärk och rinorré (rinnsnuva).

Säkerheten av sapropterin (10 eller 20 mg/kg/dag) på barn under 4 år studerades i en annan klinisk studie (SPARK). De rapporterade biverkningarna (i form av hypofenylalaninemi (sänkning av mängden aminosyra), kräkningar och rinit (snuva) var lika i gruppen med sapropterin och i gruppen med endast begränsning av fenylalanin i dieten.

**TLV:s bedömning:** De kliniska studierna för sapropterin (Kuvan, PKU-003 och PKU-006) har visat på en statistiskt signifikant dosrelaterad effekt, jämfört med enbart begränsning av fenylalanin i dieten, som också bibehölls under studieperioderna.

För patienter med genetiska förutsättningar för att svara på behandling med sapropterin (Kuvan) bedöms effekten vara stor. Eftersom det idag saknas behandlingsalternativ för patienter med PKU som inte svarar tillräckligt på behandling med diet, är effekten av sapropterin på dessa patienter avgörande för en normal utveckling och livslängd.

De observerade biverkningarna av behandling med sapropterin var mestadels milda till måttliga och av övergående natur.

## 3 Hälsoekonomi

---

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys baserat på en markovmodell där kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) utvärderas för behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos både barn och vuxna med fenylketonuri (PKU). Ett livstidsperspektiv har använts som tidshorisont.

Företaget skickade ursprungligen in en hälsoekonomisk analys där patientpopulationen delas in i fyra subgrupper beroende på nivån av fenylalanin (Phe) och om patienten har symtom eller inte. Samtliga subgrupper bedömdes vara svåra att identifiera i klinisk vardag. Med stöd av klinisk expertis har TLV kunnat identifiera en subgrupp som har störst nytta av behandlingen och där patienter med genetiska förutsättningar kan urskiljas från övriga patienter med PKU. TLV:s kliniska expert uppskattar att den patientgrupp som har störst nytta av behandlingen omfattar cirka 50 till 60 patienter.

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

I företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för patienter som har genetiska förutsättningar för att svara på behandling med Kuvan. Resultatet i företagets grundscenario visar en livskvalitetsförbättring till en högre kostnad. Kostnaden per vunnet QALY skattas till cirka [-----] kronor inklusive indirekta kostnader för aktuell patientpopulation i jämförelse med enbart dietbehandling.

I TLV:s grundscenario antas att samtliga patienter inom den begränsade subgruppen blir välkontrollerade med behandlingen. Vidare görs ett konservativt antagande med en 30-procentig ökning av Phe-tolerans, det vill säga kroppens förmåga att tolerera protein ökar i samband med behandling med Kuvan. Kostnaden per vunnet QALY skattas då till cirka [-----] kronor.

Den hälsoekonomiska analysen är förenad med stora osäkerheter och TLV har utfört flera känslighetsanalyser. De parametrar som har stor påverkan på utfallet, utöver priset, är andelen som svarar på behandling med Kuvan och nyttovikten för dessa patienter samt kroppens förmåga att tolerera protein i kombination med Kuvan. När kroppens förmåga att tolerera protein ökas till 50 procent i stället för 30 procent sjunker kostnaden per vunnet QALY och hamnar i stället på cirka [-----] kronor. När andelen som svarar på behandling minskas från 100 till 90 procent ökar kostnaden per vunnet QALY till [-----] kronor.

### 3.1 Effektmått

#### 3.1.1 Klinisk effekt

I företagets ursprungliga ansökan (dnr 928/2017) inkluderades patienter, både vuxna och barn i alla åldrar, med PKU som har HPA. Företaget delade in patientpopulationen i följande subgrupper: kontrollerade, delvis kontrollerade, okontrollerade och asymtomatiska.

Den hälsoekonomiska modellen består av fem hälsotillstånd (kontrollerad, delvis kontrollerad, okontrollerad, asymtomatiska patienter och död) som definieras utifrån Phe-värde och symtom. Patienten förflyttar sig mellan dessa hälsotillstånd. I modellen används ettårs-cykler. En kontrollerad patient innebär att Phe-nivån ligger inom målvärdet<sup>3</sup> och att patienten inte

---

<sup>3</sup> Målvärdet är baserat på Europeiska guidelines där barn under 12 år: 120-360 µmol/L barn över 12 år: 360-600 µmol/L.

har några symtom. Symtom består av neurologiska (skakningar, epileptiska anfall), psykologiska (hyperaktivitet, ångest, depression) och kognitiva (minnes- och koncentrationssvårigheter). Företaget har ursprungligen utgått från att endast patienter som har svarat på behandling ( $\geq 30$  procent sänkning av Phe-nivå i blodet) efter 4 veckor ingår i analysen och att andelen patienter som svarar på behandling med Kuvan var 44 procent i enlighet med utvärderad indikation. Vidare antogs en 30-procentig ökning av Phe-tolerans och att följsamhet till behandling är 68 procent. Modellen har justerats med avseende på ålder.

Till modellen används data från PKUDOS-studien[6] samt utlåtande från klinisk expertis för att skatta övergångssannolikheterna. I PKUDOS-studien har patienter följts i 6 år och består av 1 189 patienter. Företaget antar att fördelningen av patienter återställs efter 5 år. Sedan fördelas patienterna återigen efter fördelningen i enlighet med PKUDOS.

Med stöd av klinisk expert bedömer TLV att det är möjligt att begränsa subventionen till en patientgrupp som går att identifiera i klinisk vardag. Företaget har, på begäran från TLV, inkommit med en ny justerad hälsoekonomisk analys och en förenklad modellstruktur som endast analyserar kostnadseffektiviteten för dessa patienter med genetiska förutsättningar för att svara på behandling med Kuvan. För att en patient ska bedömas svara på behandling med Kuvan ska Phe-koncentrationen i blodet sänkas med minst 30 procent. I den hälsoekonomiska analysen antas Kuvan utgöra en tilläggsbehandling till diet.

I den justerade versionen av modellen görs flera nya antaganden. Endast patienter som har genetiska förutsättningar för att svara på behandlingen och därmed störst nytta av behandlingen ingår i den hälsoekonomiska analysen. Detta motsvarar 50 till 60 patienter av den totala PKU-populationen. Företaget antar att andelen patienter som svarar på behandling men Kuvan utgör 90 procent och att 5 procent är delvis kontrollerade och 5 procent asymtomatiska. Vidare görs antagandet att kroppens förmåga att tolerera protein (Phe-tolerans) ökar med 75 procent. Tidigare antagande var en 30-procentig ökning.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att den justerade modellstrukturen som företaget har inkommit med på begäran från TLV speglar sjukdomsförloppet och förefaller vara rimlig för att skatta kostnader och eventuella hälsovinster. Den subgrupp som nu analyseras bedöms vara de patienter som har genetiska förutsättningar att svara på behandlingen och även kan urskiljas i klinisk vardag. Den hälsoekonomiska modellen är dock förenad med stora osäkerheter. Vidare är flera grundantaganden som företaget antar förenad med osäkerhet och redovisas närmare i avsnittet för TLV:s känslighetsanalyser 4.2.4.

### 3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvaliteteten antas variera med de olika hälsotillstånd som används i modellen. De livskvalitetsinstrument som har använts var SF6D och EQ-5D-5L för den vuxna patientpopulationen och EQ-5D-Y för barn. För att ta fram själva nyttovikten användes den UK-baserade tariffen för 5L [15]. Eftersom det inte finns någon tariff för EQ-5D-Y användes den vedertagna UK-baserade tariffen för EQ-5D-3L för att ta fram nyttovikten hos barn [16].

De nyttovikter som inkluderas i modellen är härledda genom en rådgivande kommitté (advisory board) med två kliniska experter i Sverige som fick göra proxyskattningar för olika hypotetiska hälsotillstånd för att fånga nyttan som förknippas med behandlingen för PKU. Enligt företaget saknas livskvalitetsvikter för PKU.

Företaget har, på begäran från TLV, konverterat de nyttovikterna som framtagits med hjälp av livskvalitetsinstrumentet EQ-5D-5L till den UK-baserade tariffen för 3L även för vuxna patienter. Detta gjordes i enlighet med van Hout et al. [17]. De livskvalitetsvikter som presenteras i tabell 1 och tabell 2 utgör nyttovikterna efter konvertering till EQ-5D-3L. En kontrollerad patient med Phe-nivå inom målvärde och utan symtom antas ha högre livskvalitet



(0,72 respektive 0,79) mätt med SF-6D respektive EQ-5D än en delvis kontrollerad (0,66 respektive 0,56) eller okontrollerad (0,56 respektive 0,40) patient. För den patientgrupp som är asymtomatisk (Phe-nivå utanför målvärde och utan symtom) antas livskvaliteteten ligga något under den kontrollerade patientgruppen (0,70 respektive 0,62).

Företaget antar att nyttovikterna är lägre för barn i jämförelse med den vuxna patientpopulationen. Nyttovikterna skattades till 0,76 för kontrollerade patienter, 0,28 för delvis kontrollerade patienter, 0,28 för okontrollerade patienter och 0,70 för asymtomatiska patienter. I tabell 1 och 2 presenteras företags livskvalitetsvikter för vuxna och barn med PKU.

**Tabell 1: Hälsorelaterad livskvalitet för Kuvan hos vuxna med PKU**

	SF 6D	EQ-5D
Kontrollerad	0,72	0,79
Delvis kontrollerad	0,66	0,56
Okontrollerad	0,56	0,40
Asymtomatisk	0,70	0,62

**Tabell 2: Hälsorelaterad livskvalitet för Kuvan hos barn med PKU**

	EQ-5D
Kontrollerad	0,76
Delvis kontrollerad	0,28
Okontrollerad	0,28
Asymtomatisk	0,70

**TLV:s bedömning:** Företaget baserar sina livskvalitetsvikter på utlåtande av två kliniska experter som gjort proxyskattningar för de olika hälsotillstånden i den hälsoekonomiska modellen. Enligt företaget saknas livskvalitetsvikter för PKU.

Det råder osäkerhet kring nyttovikterna eftersom de baseras på proxyskattningar och det endast är två kliniska experter som har gjort skattningarna. Vidare använder företaget EQ-5D-5L och EQ-5D-Y som inte är validerade livskvalitetsinstrument. EQ-5D-Y saknar även tariff. Företaget har, på begäran från TLV, inkommit med konverterade nyttovikter baserade på den vedertagna UK tariffen för EQ-5D-3L. Vidare har nyttovikterna för hälsotillstånden delvis kontrollerade och okontrollerade justerats upp för barn, som tidigare var mycket låga.

Den nyttovikt som har störst utslag för resultatet är den för kontrollerade patienter. TLV bedömer att 0,79 utgör en rimlig skattning av livskvaliteten för patienter som är välkontrollerade med behandlingen med Kuvan.

## 3.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 3.2.1 Kostnader för läkemedlet

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 är 299 600-1 186 500 kronor per år beroende på om det är lägsta eller högsta dos som används.

Priset är 216, 57 kronor (AUP) per tablett eller 2,17 kronor per mg. I modellen antas en genomsnittsdos på 20 mg per kg/dag.

Ett barn som väger 3,5 kg antas således använda 70 mg motsvarande en tablett per dag eller en kostnad på 79 100 kronor per år. En vuxen person som väger 73 kg antas använda 1454 mg motsvarande 15 tabletter per dag eller 1 186 500 kronor per år. Den genomsnittliga behandlingskostnaden för läkemedlet som antas i företagets modell är 1 080 000 kronor per patient och år.

### 3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Utöver kostnaderna för läkemedel ingår kostnader för diet, besök hos läkare och dietist.

Kostnader för diet inkluderar både kostnaden för Phe-fri (lågprotein) kost och tillägg av proteinersättning. Ett paket proteinersättning förbrukas normalt inom tio dagar och kostar 3 249 till 5 899 kronor. Företaget räknar med ett medelpris på 4 574 kronor för hela patientpopulationen. Företaget beräknar att det går åt tre paket per månad vilket motsvarar en genomsnittligkostnad på 167 065 kronor per år.

Antal sjukvårdsbesök (hos specialist, dietist, psykolog) per år antas vara högre för patienter som inte är kontrollerade och för barn. En patient som är kontrollerad antas göra i genomsnitt 1,5 besök hos dietist per år medan en okontrollerad patient antas göra 3,65 besök per år, en delvis kontrollerad patient 3,25 besök per år, och en asymtomatisk patient 3 besök per år. Vidare antas en okontrollerad patient göra 2,25 besök hos specialist istället för 1,5 besök per år. Kostnaderna för sjukvårdsbesök hos dietist eller specialistklinik är hämtade från Sydöstra sjukvårdsregionens prislista. Barn antas även göra cirka 6 besök hos psykolog när de är okontrollerade eller delvis kontrollerade. Följdsjukdomar som förknippas med behandling av PKU antas inte generera några sjukhusvistelser. Kostnaderna för besök hos dietist och specialist presenteras i tabell 3 och tabell 4.

**Tabell 3: Kostnader för besök hos dietist**

	Antal per år*	Kostnad per besök
Kontrollerad	1,5	1 890 kr
Delvis kontrollerad	3,25	1 890 kr
Okontrollerad	3,65	1 890 kr
Asymtomatisk	3	1 890 kr

**Tabell 4: Kostnader för besök hos specialist**

	Antal per år*	Kostnad per besök
Kontrollerad	1,5	2 414 kr
Delvis kontrollerad	1,5	2 414 kr
Okontrollerad	2,25	2 414 kr
Asymtomatisk	1,5	2 414 kr

### 3.2.3 Indirekta kostnader

I företagets grundscenario inkluderas även indirekta kostnader i den hälsoekonomiska analysen. Produktionsförluster i form av antal förlorade arbetstimmar har även de skattats av en så kallad rådgivande kommitté (advisory board) med två kliniska experter i Sverige för de olika patientgrupperna som användes i företagets modell. En kontrollerad patient antas inte förlora några arbetstimmar. En delvis kontrollerad och okontrollerad patient antas förlora 10 respektive 20 procent av heltidsarbete. En asymtomatisk patient antas förlora 3 procent. Även

föräldrar till barn med PKU antas förlora något fler arbetstimmar i jämförelse med den vuxna patientpopulationen.

**TLV:s bedömning:** De direkta läkemedelskostnaderna för Kuvan utgör den enskilt största kostnadsposten i den hälsoekonomiska modellen. Företaget har använt den högsta dosen (20 mg) för hela patientpopulationen vilket är ett konservativt antagande. De direkta kostnaderna av läkemedlet uppvägs inte av den högre kostnaden för de patienter som inte får sapropterin. TLV bedömer att företagets modellering av dietbehandlingen är osäker. Vidare inkluderar TLV inte indirekta kostnader i sitt grundscenario.

## 4 Resultat

---

Utredningen innehåller flera osäkerheter, främst kring att säkerhetsställa att det endast är patienter som har störst nytta av behandlingen som får Kuvan. Det finns flera osäkerheter förknippade med den hälsoekonomiska modellen som är känslig för flera parametrar (se avsnitt för TLV:s känslighetsanalyser 4.2.4) såsom andel som svarar på behandlingen och nyttan som förknippas med behandlingen, såväl som kroppens förmåga att tolerera protein.

Företaget skickade ursprungligen in en hälsoekonomisk analys där patientpopulationen delas in i fyra subgrupper beroende på Phe-nivå och om patienten har symtom eller inte. Samtliga subgrupper bedömdes vara svåra att identifiera i klinisk vardag. Med stöd av klinisk expertis har TLV kunnat identifiera en ny subgrupp som har störst nytta av behandlingen och där patienter med genetiska förutsättningar kan urskiljas från övriga patienter med PKU.

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. Riskdelningen mellan företaget och landstingen kommer att innebära att behandlingstkostnaden minskar och att de identifierade osäkerheterna kan accepteras. Med riskdelningen i sidoöverenskommelsen reduceras kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALYs) och bedöms som rimlig i förhållande till den nytta som behandling med Kuvan ger.

Landstingen och företaget har enats om att företaget ersätter landstingen med [-----] av läkemedelskostnaden för Kuvan.

Företagets grundscenario och känslighetsanalyser redovisas i stycke 4.1. TLV:s grundscenario redovisas i stycke 4.2.

### 4.1 Företagets grundscenario

#### 4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

De viktigaste antaganden i företagets grundscenario redovisas nedan:

- Livstids tidshorisont
- Patientpopulationen består av patienter med genetiska förutsättningar att svara på behandling med Kuvan. Denna subgrupp antas utgöra cirka 50 till 60 patienter av patientpopulationen med PKU
- Andelen patienter som svarar på behandlingen med Kuvan utgör 90 procent (5 procent är delvis kontrollerade och 5 procent asymtomatiska). Dessa patienter antas bli välkontrollerade av behandlingen
- Phe-tolerans, det vill säga kroppens förmåga att tolerera protein i dieten, antas öka till 75 procent för kontrollerade patienter
- Livskvalitetsvikten antas vara 0,79 för den kontrollerade patientpopulationen.
- I företagets analys ingår indirekta kostnader.

#### 4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget har i sin ursprungsansökan inkommit med analyser för flera subgrupper (kontrollerade, delvis kontrollerade, okontrollerade och asymtomatiska) som TLV bedömer inte går att urskilja i klinisk vardag. Med stöd av klinisk expert bedömer TLV att det är möjligt att identifiera en begränsad patientgrupp som går att identifiera i klinisk vardag och har därför

valt att analysera den subgrupp patienter som har genetiska förutsättningar att svara på behandling med Kuvan och som är möjlig att begränsa till.

Resultatet i företagets justerade hälsoekonomiska analys visar att Kuvan ger en högre livskvalitet till en högre kostnad. I företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] kronor inklusive indirekta kostnader för den analyserade subgruppen. Kuvan ger inte upphov till några överlevnadsvinster. Resultatet i företagets grundscenario presenteras i tabell 5.

**Tabell 5: Resultat i företagets grundscenario för patienter som har genetiska förutsättningar att svara på behandling med Kuvan**

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

### 4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget presenterar ett antal känslighetsanalyser för att visa hur alternativa antaganden i modellen påverkar resultatet. Företaget har utfört både probabilistisk analys och deterministiska känslighetsanalyser där en parameter i taget ändras i modellen.

I ett tornadodiagram redovisas vilka parametrar som är mest känsliga för resultatet. Den parameter som driver resultatet i företagets modell är framförallt de direkta läkemedelskostnaderna för Kuvan. Enligt företaget är priset på Kuvan, livskvalitetsvikten för kontrollerade patienter och priset på proteinersättning de parametrar som driver resultatet mest.

Vidare utgör antagandet om Phe-tolerans (kroppens förmåga att tolerera/hantera protein) en parameter som påverkar resultatet enligt företaget. I företagets grundscenario antas 75 procent ökning av Phe-tolerans (förmåga att äta protein). När detta antagande ändrades i företagets grundscenario till 0 respektive 50 procent resulterade detta i en kostnad per vunnet QALY på [-----] kronor respektive [-----] kronor. Om följsamhet till behandling ändras från 68 procent till hundra procent blir resultatet i företagets analys [-----].

Vidare har företaget utfört känslighetsanalyser med utgångspunkt för olika tidsperspektiv (10, 20 respektive 30 år). Ett kortare tidsperspektiv gav en betydligt högre kostnadseffektkvot.

När de indirekta kostnaderna tas bort i företagets grundscenario för patienter som är okontrollerade och delvis kontrollerade stiger kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] kronor.

## 4.2 TLV:s grundscenari

I avsnitt 4.2.1 beskrivs de viktigaste antaganden i TLV:s grundscenari och tillkommande känslighetsanalyser. Därefter redovisas resultat i TLV:s grundscenari med sidoöverenskommelsen.

### 4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenari

De viktigaste skillnaderna mellan företagets och TLV:s grundscenari redovisas nedan:

- Andelen patienter som svarar på behandlingen med Kuvan utgör 100 procent och att dessa patienter blir välkontrollerade av behandlingen
- Phe-tolerans det vill säga kroppens förmåga att tolerera protein antas öka till 30 procent för kontrollerade patienter
- TLV har inte inkluderat indirekta kostnader i sitt grundscenari

### 4.2.2 Resultat i TLV:s grundscenari med sidoöverenskommelsen

Resultatet i TLV:s grundscenari visar att Kuvan ger en högre livskvalitet till en högre kostnad. Resultatet i TLV:s grundscenari med riskdelningen i sidoöverenskommelsen presenteras i tabell 6. Kostnaden per vunnet QALY skattas till cirka 590 000 kronor utan indirekta kostnader.

Tabell 6: Resultat i TLV:s grundscenari för patienter som har genetiska förutsättningar att svara på behandling med Kuvan

	Kuvan (sapropterin) + diet	Diet	Skillnad
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader för diet	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga behandlingskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALY	[-----]	[-----]	2,37
<b>Kostnad per vunnet QALY exkl. indirekta kostnader</b>			<b>586 353 kr</b>

### 4.2.3 Resultat i TLV:s grundscenari utan sidöverenskommelsen

Resultatet i TLV:s grundscenari utan riskdelningen i sidoöverenskommelsen presenteras i tabell 7. Kostnaden per vunnet QALY skattas till cirka [-----] kronor utan indirekta kostnader.

Tabell 7: Resultat i TLV:s grundscenari för patienter som har genetiska förutsättningar att svara på behandling med Kuvan

	Kuvan (sapropterin) + diet	Diet	Skillnad
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader för diet	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga behandlingskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALY	[-----]	[-----]	2,37
<b>Kostnad per vunnet QALY exkl. indirekta kostnader</b>			[-----]

#### 4.2.4 TLV:s känslighetsanalyser

Tabell 8 visar känslighetsanalyser för ett antal olika parametrar som ändrats i TLV:s grundscenario. I flera av känslighetsanalyserna hamnar kostnaden per vunnet QALY i TLV:s grundscenario på [-----] kronor utan riskdelningen i sidoöverenskommelsen utan indirekta kostnader.

Tabell 8: TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (antagande i TLV:s grundscenario)		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad per QALY
TLV:s grundscenario		[-----]	2,37	[-----]
Livskvalitet (Brittiska tariffer från Dolan et al)	+ 10 %	[-----]	[---]	[-----]
	- 10 %	[-----]	[---]	[-----]
Andel patienter som svarar på behandlingen och blir välkontrollerade	100 %	[-----]	[---]	[-----]
	90 %	[-----]	[---]	[-----]
Phe tolerans (dvs kroppens förmåga att tolerera protein)	30 %	[-----]	[---]	[-----]
	50 %	[-----]	[---]	[-----]
	75 %	[-----]	[---]	[-----]
Ingen tilläggskostnad för diet		[-----]	[---]	[-----]
Diskontering (3%)	0 %	[-----]	[---]	[-----]
	5 %	[-----]	[---]	[-----]

#### 4.2.5 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är hög. Detta beror på flera faktorer, bland annat på att det finns flera osäkerheter förknippade med den hälsoekonomiska modellen som är känslig för flera parametrar (se avsnitt för TLV:s känslighetsanalyser 4.2.4) såsom andel som svarar på behandlingen och nyttan som förknippas med behandlingen, såväl som hur många som uppnår en ökad förmåga till att äta mer protein i kosten.

### 4.3 Budgetpåverkan

Företaget uppger att 273 patienter har PKU i Sverige. Med stöd av klinisk expertis har TLV kunnat identifiera en subgrupp som har störst nytta av behandlingen och där patienter med genetiska förutsättningar kan urskiljas från övriga patienter med PKU. Företaget, har på begäran från TLV, inkommit med en ny hälsoekonomisk analys som beräknar kostnadseffektiviteten för den definierade patientgruppen. Denna subgrupp uppskattas till 50 till 60 patienter som har genetiska förutsättningar att svara på behandling med Kuvan, vilket motsvarar cirka 20 procent av PKU patienterna. Idag får 31 patienter Kuvan i öppenvården. Försäljningen uppgår till cirka [-----] kronor per år. Företaget räknar med att om [-----] får Kuvan kommer den förväntade försäljningen uppgå till totalt cirka [-----] kronor baserat på det ansökta listpriset. Företaget uppger att detta förväntas ske över tid.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det är viktigt att säkerhetsställa att det är patienter som har störst nytta av Kuvan som får tillgång till behandlingen. Idag finns ungefär 330 patienter med PKU i Sverige. TLV:s kliniska expert har bekräftat att det är lätt att urskilja patientgruppen i klinisk vardag och uppskattar antalet till 50 till 60 patienter. Företaget har

baserat sin uppskattade fullskaliga försäljning på dessa patienter. TLV bedömer företagets uppskattade fullskaliga försäljning som rimlig.

#### 4.4 Samlad bedömning av resultaten

Kostnadseffektiviteten för Kuvan i företagets grundscenario är beräknad för både barn och vuxna patienter med PKU som har genetiska förutsättningar för att svara på behandling med Kuvan vid tillägg till dietbehandling.

TLV bedömer, i likhet med företaget, att Kuvan (sapropterin) blir aktuellt tillägg till dietbehandling för de patienter som inte är kontrollerade trots dietbehandling.

Enligt företaget vinner patienten fler kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) till en högre kostnad. I företagets justerade grundscenario skattades kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] kronor inklusive indirekta kostnader för Kuvan som tillägg till dietbehandling jämfört med enbart dietbehandling. Ett livstidsperspektiv har använts som tidshorisont.

Det som driver resultatet i företagets grundscenario är de direkta läkemedelskostnaderna för Kuvan, andelen patienter som svarar på behandlingen och de nyttovikter som förknippas med kontrollerade patienter, samt Phe-tolerans (det vill säga kroppens förmåga att hantera protein i dieten). Företaget har presenterat ett stort antal analyser för flera subgrupper. TLV bedömer att det är viktigt att säkerhetsställa att de patienter som har störst behov och nytta av behandlingen verkligen får tillgång till Kuvan.

Den hälsoekonomiska modellen som företaget har inkommit med avseende hela PKU-populationen är mycket känslig för små förändringar i enskilda parametrar, vilket har stor påverkan på utfallet i den hälsoekonomiska analysen. TLV bedömer att analysen är förenad med mycket stora osäkerheter. Bristerna i modellen gör att TLV inte har kunnat göra egna analyser. Företagets analyser visar dock på att kostnaden för behandling av samtliga patienter med PKU inte är rimlig i förhållande till den nytta som Kuvan tillför.

Företaget har justerat den hälsoekonomiska modellen för en begränsad patientgrupp med genetiska förutsättningar att svara på behandling med Kuvan. TLV bedömer att även den här modellen är förenad med osäkerheter. De parametrar som har stor påverkan på utfallet är behandlingens kostnad, andelen som svarar på behandling med Kuvan och kroppens förmåga att tolerera protein i kombination med behandling med Kuvan.

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. Sidoöverenskommelsen har tillförts ärendet av landstingen och företaget.

Riskdelningen mellan företaget och landstingen kommer att innebära att behandlingens kostnad minskar och att de identifierade osäkerheterna kan accepteras. Med riskdelningen i sidoöverenskommelsen reduceras kostnaden per vunnet QALY till cirka 590 000 kronor. TLV bedömer att kostnaden är rimlig i förhållande till den nytta som behandling med Kuvan ger.



## 5 Subvention och prisnivåer i andra länder

### 5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Ingen information angående subvention av Kuvan (saptopterin) hittades hos myndigheten motsvarande TLV i Storbritannien (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE).

Kuvan (saptopterin) har inte utvärderats av Scottish Medicines Consortium (SMC) och finns därför med på listan "Not Recommended Medicines" sedan december 2016. Detta avser båda indikationerna, det vill säga för behandling av hyperfenylalaninemi för barn och vuxna patienter med fenylketonuri eller tetrahydrobiopterinbrist.

### 5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

I tabell 7 framgår de prisuppgifter som företaget har valt att lämna in. Företaget har lämnat uppgift om priser för Norge, Danmark och Tyskland.

Tabell 7 Aktuella priser i jämförbara länder

Länder	Frp stl	Styrka	Pris per förpackning (AUP)
Norge	120	100 mg	NOK 28 840,90
Danmark	120	100 mg	DKK 27 523,90
Tyskland	120	100 mg	Euro 2 830,26

## 6 Regler och praxis

---

### 6.1 Den etiska plattformen

I förarbetena 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. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 6.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

### 6.3 Praxis

*RÅ 2008 ref. 85*

Regeringsrätten har i RÅ 2008 ref. 85 uttalat i huvudsak följande om subventionsbegränsningar inom läkemedelsförmånerna. Läkemedelsförmånssystemet är i huvudsak produktinriktat. Det har dock ansetts befogat att lämna utrymme för att i vissa fall avvika från huvudregeln att användningen av läkemedlet som sådant ska subventioneras. Om särskilda skäl föreligger kan därför subventionen begränsas till ett visst användningsområde. Som exempel nämns i förarbetena att om det finns flera användningsområden godkända för ett visst läkemedel och det finns stora skillnader mellan dessa i fråga om t.ex. kostnadseffektivitet kan ett sådant beslut komma att bli aktuellt (prop. 2001/02:63 s. 37 f. och 91). Beslutet kan även förenas med andra särskilda villkor som utformas på olika sätt med hänsyn till förhållandena i det enskilda fallet. I situationer där det finns vägande skäl för att koppla subventionen till en viss avgränsad patientgrupp kan detta utformas som ett sådant villkor (a. prop. s. 39 och 92). För att skäl för att avvika från huvudregeln om produktbaserad subvention ska föreligga bör dock, enligt Regeringsrättens mening, fordras att begränsningen inte medför att syftet med systemet motverkas i alltför hög utsträckning. En begränsning som medför betydande praktiska tillämpningsproblem eller inbjuder till alltför stora indikationsglidningar kan inte anses lämplig. Det förhållandet att vissa svårigheter kan uppstå torde emellertid inte vara tillräckligt för att utesluta en begränsad eller villkorad subvention.

*Kuvan (sapropterin) (dnr 1310/2009)*

TLV avslog den 18 december 2009 tidigare subventionsansökan avseende Kuvan. Som skäl för beslutet angavs i huvudsak följande. TLV bedömde att relevant jämförelsealternativ till Kuvan var dietbehandling. TLV bedömde att kostnaden per vunnet QALY till 1,3 till 1,8 miljoner kronor för hela indikationen var för hög. För patienter som med behandling med Kuvan helt kunde avstå från dietbehandling var kostnaden per vunnet QALY cirka 800 000 kronor vilken bedömdes som rimlig. Dock bedömdes det inte vara möjligt att i förväg identifiera denna patientgrupp på ett tillförlitligt sätt varför en subventionsbegränsning inte ansågs vara lämplig.

TLV:s beslut överklagades till Förvaltningsrätten i Stockholm som i allt väsentligt instämde i TLV:s bedömning (mål nr 20197/2010).

#### *Repatha (evolocumab) (dnr 4214/2015)*

TLV beslutade den 20 juni 2016 att Repatha för behandling av högt LDL-kolesterol och blandade blodfettssrubbingar ska ingå i läkemedelsförmånerna till och med den 31 december 2017 med begränsning till patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi eller patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre. Som skäl för beslutet angavs bland annat följande. Inom ramen för förmånslagens möjlighet till trepartsöverläggningar träffades en sidoöverenskommelse mellan företaget och landstingen som bedömdes minska risken kring osäkerheter gällande kostnadseffektiviteten med avseende på patientantal och effekt. Subventionen tidsbegränsades på grund av osäkerhet i effekt vid behandling med Repatha samt för att ha möjlighet att utvärdera vilka patienter som behandlas med Repatha.

#### *Raxone (idebenon) (dnr 417/2016)*

Raxone, ett särsläkemedel som används vid behandling av Lebers hereditära optikusneuropati (LHON), en ärftlig sjukdom som leder till att synen snabbt blir allvarligt försämrad, ingår i högkostnadsskyddet med begränsning och villkor från och med den 28 oktober 2016. Subventionen av Raxone är begränsad till godkänd indikation. Företaget ålades att senast den 30 april 2018 redovisa uppgifter över antalet patienter med LHON som behandlats med Raxone. TLV har bedömt sjukdomens svårighetsgrad som hög.

Företaget, landstingen och TLV förde trepartsöverläggningar vilka resulterade i att landstingen och företaget tecknade en sidoöverenskommelse för Raxone. Sidoöverenskommelsen innebär att företaget och landstingen delar på de osäkerheter som rör effekten av behandlingen med Raxone samt antal patienter som kan förväntas få behandlingen. Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen mellan landstingen och företaget blev kostnaden per QALY enligt TLV:s grundscenario ca 480 000 kr. Osäkerheten uppgick till ca 580 000 kr. Vid en sammanvägd bedömning där innehållet i sidoöverenskommelsen utgjorde en del av beslutsunderlaget, bedömde TLV att kostnaden för behandling med Raxone stod i rimlig proportion till nyttan.

#### *Ibrance (palbociklib) (dnr 3686/2017)*

Ibrance för behandling av spridd bröstcancer ingår i högkostnadsskyddet med begränsning från och med den 1 juli 2017. Begränsningen innebär att läkemedlet endast subventioneras för behandling i kombination med en aromatashämmare. De sjukdomstillstånd som inkluderas i indikationen för Ibrance har av TLV bedömts ha en mycket hög svårighetsgrad.

TLV har haft trepartsöverläggningar med företaget och landstingen. Inom ramen för dessa överläggningar träffade företaget och landstingen en sidoöverenskommelse som har utgjort en del av TLV:s beslutsunderlag. Sidoöverenskommelsen har medfört minskade osäkerheter i de hälsoekonomiska beräkningarna samt att behandlingskostnaderna minskat vilket reducerat kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår i TLV:s grundscenario till cirka 890 000 kronor. Kostnaden bedömdes vara rimlig för behandling av sjukdom med mycket hög svårighetsgrad.

## 7 Sammanvägning

---

Kuvan är avsett för behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos vuxna och barn i alla åldrar med fenylketonuri (PKU) eller tetrahydrobiopterinbrist (BH<sub>4</sub>-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.

PKU är en ärftlig sjukdom som beror på att aminosyran fenylalanin 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. De första symtomen på utvecklingsstörning syns redan när barnet är ett par månader gammalt. Idag föds cirka fem barn med PKU per år. Det finns ungefär 330 patienter med PKU i Sverige idag.

Vuxna med obehandlad sjukdom kan bland annat drabbas av depression, ångest eller kognitiva störningar. Utöver detta kan vuxna drabbas av ett allvarligt tillstånd, neuropati, som orsakas av för låga tyrosinhalter.

TLV bedömer att svårighetsgraden för patienter med PKU som inte får tillräckligt effekt av diet som hög till mycket hög.

Behandling av PKU sker idag, i de allra flesta fall, endast genom att begränsa mängden protein i kosten. Fenylalanin är en essentiell aminosyra och den är nödvändig för många proteiners funktion, vilket gör det omöjligt att helt utesluta fenylalanin ur kosten. Målet med dietbehandlingen är att äta så mycket vanligt protein att fenylalaninnivåerna i blodet ligger på rimliga nivåer. Idag finns det ingen behandling inom läkemedelsförmånerna för patienter som inte får tillräcklig effekt av diet.

TLV bedömer att en livslång diet med ett kontrollerat proteinintag är grunden i behandlingen och att Kuvan utgör en tilläggsbehandling till diet.

Den hälsoekonomiska modellen som företaget har inkommit med avseende hela PKU-populationen är mycket känslig för små förändringar i enskilda parametrar, vilket har stor påverkan på utfallet i den hälsoekonomiska analysen. TLV bedömer att analysen är förenad med mycket stora osäkerheter. Bristerna i modellen gör att TLV inte har kunnat göra egna analyser. Företagets analyser visar dock på att kostnaden för behandling av samtliga patienter med PKU inte är rimlig i förhållande till den nytta som Kuvan tillför.

Företaget har justerat den hälsoekonomiska modellen för en begränsad patientgrupp med genetiska förutsättningar att svara på behandling med Kuvan. TLV bedömer att även den här modellen är förenad med osäkerheter. De parametrar som har stor påverkan på utfallet är behandlingens kostnad, andelen som svarar på behandling med Kuvan och kroppens förmåga att tolerera protein i kombination med behandling med Kuvan.

Alla nyfödda i Sverige screenas för PKU. Genom en mutationsbestämning går det att fastställa den exakta genetiska förändringen, vilket är till stor hjälp inför behandlingen. Patienter med genetiska förutsättningar för att svara på behandling med Kuvan behöver utföra ett så kallat belastningstest. Syftet med belastningstestet är att säkerställa att patienten svarar med en minst 30-procentig sänkning av fenylalaninkoncentrationen i blodet. TLV:s expert har bekräftat att denna grupp är lätt att urskilja samt att den består av uppskattningsvis 50 till 60 patienter.

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. Sidoöverenskommelsen har tillförts ärendet av landstingen och företaget.

Riskdelningen mellan företaget och landstingen kommer att innebära att behandlingskosten minskar och att de identifierade osäkerheterna kan accepteras. Med riskdelningen i sidoöverenskommelsen reduceras kostnaden per vunnet QALY till cirka 590 000 kronor. TLV bedömer att kostnaden är rimlig i förhållande till den nytta som behandling med Kuvan ger.

Mot denna bakgrund och vid en sammanvägd bedömning i ärendet samt med hänsyn tagen till människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen finner 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 ovan. Ansökan ska därför beviljas med angivna begränsningar och villkor.

Subventionsbeslutet bör tidsbegränsas till den 1 november 2019. Detta för att kunna utvärdera användningen av Kuvan utifrån den föreslagna begränsningen.

Subventionsbeslutet bör 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 fenyktonuri samt har svarat på belastningstest med sapropterin.

## 8 Referenser

---

- [1] <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PAH>.
- [2] [www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/fenylketonuri](http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/fenylketonuri).
- [3] Läkemedelsverket nr 6 december 2013
- [4] H. L. Levy, A. Milanowski, A. Chakrapani, M. Cleary, P. Lee, F. K. Trefz, *et al.*, "Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH<sub>4</sub>) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study," *Lancet*, vol. 370, pp. 504-10, Aug 11 2007.
- [5] F. K. Trefz, B. K. Burton, N. Longo, M. M. Casanova, D. J. Gruskin, A. Dorenbaum, *et al.*, "Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study," *J Pediatr*, vol. 154, pp. 700-7, May 2009.
- [6] N. Longo, G. L. Arnold, G. Pridjian, G. M. Enns, C. Ficicioglu, S. Parker, *et al.*, "Long-term safety and efficacy of sapropterin: the PKUDOS registry experience," *Mol Genet Metab*, vol. 114, pp. 557-63, Apr 2015.
- [7] P. Lee, E. P. Treacy, E. Crombez, M. Wasserstein, L. Waber, J. Wolff, *et al.*, "Safety and efficacy of 22 weeks of treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria," *Am J Med Genet A*, vol. 146A, pp. 2851-9, Nov 15 2008.
- [8] B. K. Burton, M. Nowacka, J. B. Hennermann, M. Lipson, D. K. Grange, A. Chakrapani, *et al.*, "Safety of extended treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: results of a phase 3b study," *Mol Genet Metab*, vol. 103, pp. 315-22, Aug 2011.
- [9] N. Longo, K. Siriwardena, A. Feigenbaum, D. Dimmock, B. K. Burton, S. Stockler, *et al.*, "Long-term developmental progression in infants and young children taking sapropterin for phenylketonuria: a two-year analysis of safety and efficacy," *Genet Med*, vol. 17, pp. 365-73, May 2015.
- [10] B. Burton, M. Grant, A. Feigenbaum, R. Singh, R. Hendren, K. Siriwardena, *et al.*, "A randomized, placebo-controlled, double-blind study of sapropterin to treat ADHD symptoms and executive function impairment in children and adults with sapropterin-responsive phenylketonuria," *Mol Genet Metab*, vol. 114, pp. 415-24, Mar 2015.
- [11] A. C. Muntau, A. Burlina, F. Eyskens, P. Freisinger, C. De Laet, V. Leuzzi, *et al.*, "Efficacy, safety and population pharmacokinetics of sapropterin in PKU patients <4 years: results from the SPARK open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial," *Orphanet J Rare Dis*, vol. 12, p. 47, Mar 09 2017.
- [12] h. i. n. c.-t.-r. N. ENDURE.
- [13] D. K. Grange, R. E. Hillman, B. K. Burton, S. Yano, J. Vockley, C. T. Fong, *et al.*, "Sapropterin dihydrochloride use in pregnant women with phenylketonuria: an interim report of the PKU MOMS sub-registry," *Mol Genet Metab*, vol. 112, pp. 9-16, May 2014.
- [14] F. K. Trefz, A. C. Muntau, F. B. Lagler, F. Moreau, J. Alm, A. Burlina, *et al.*, "The Kuvan((R)) Adult Maternal Paediatric European Registry (KAMPER) Multinational Observational Study: Baseline and 1-Year Data in Phenylketonuria Patients Responsive to Sapropterin," *JIMD Rep*, vol. 23, pp. 35-43, 2015.
- [15] N. J. Devlin, K. K. Shah, Y. Feng, B. Mulhern, and B. van Hout, "Valuing health-related quality of life: An EQ-5D-5L value set for England," *Health Econ*, Aug 22 2017.
- [16] P. Dolan, "Modeling valuations for EuroQol health states," *Med Care*, vol. 35, pp. 1095-108, Nov 1997.
- [17] B. van Hout, M. F. Janssen, Y. S. Feng, T. Kohlmann, J. Busschbach, D. Golicki, *et al.*, "Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets," *Value Health*, vol. 15, pp. 708-15, Jul-Aug 2012.

## Bilagor

---

### Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

#### **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.

**10 §** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

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

**15 §** 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.