

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's-Gravenhage

Uw brief van
10 februari 2009

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-29011964

Datum
8 april 2009

Ons kenmerk
PAK/29032184

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 8892

Onderwerp
CFH-rapport 09/09 sapropterine (Kuvan®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 11 augustus 2008 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over sapropterine (Kuvan®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 09/09 dat als bijlage is toegevoegd. Overige bijlagen omvatten een Farmacotherapeutisch Rapport (FR), en een Kostenconsequentieraming (KCR). Voor het farmaco-economisch onderzoek is een vrijstelling verleend.

Kuvan® is een product met als werkzaam bestanddeel 100 mg sapropterinedihydrochloride (overeenkomend met 77 mg sapropterine) per oplosbare tablet. Sapropterine is bestemd voor de behandeling van hyperfenylalaninemie (HPA) bij (a) volwassenen en kinderen van ≥ 4 jaar met fenylketonurie (PKU), waarvoor is aangetoond dat ze een respons geven op een dergelijke behandeling, en (b) volwassenen en kinderen met tetrahydrobiopterine(BH4)-deficiëntie, waarvoor is aangetoond dat ze een respons geven op een dergelijke behandeling.

Bij de behandeling van hyperfenylalaninemie bij fenylketonurie heeft sapropterine een therapeutische meerwaarde boven placebo. Omdat de meeste patiënten met fenylketonurie ongevoelig zijn voor de behandeling, dient men tevoren vast te stellen of de patiënt een responder is.

Op basis van beperkte gegevens heeft sapropterine bij de behandeling van hyperfenylalaninemie bij tetrahydrobiopterine(BH4)-deficiëntie een therapeutische meerwaarde omdat het het enige geregistreerde geneesmiddel is voor deze indicatie, waarvoor werkzaamheid is aangetoond en dieet geen optie is in de behandeling van deze groep van patiënten.

Sapropterine is het eerste geregistreerde geneesmiddel voor de indicatie hyperfenylalaninemie. Er is dus ook geen geneesmiddel in het GVS opgenomen waarmee sapropterine onderling vervangbaar zou kunnen zijn. Sapropterine kan niet worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

2/PAK/29032184

Opname van sapropterine in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het extramurale farmaciebudget. Deze kosten bedragen na drie jaar minimaal circa € 2,1 miljoen per jaar en maximaal circa € 3,1 miljoen op jaarbasis.

Concluderend adviseren wij u om sapropterine op te nemen op bijlage 1B.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 09/09

sapropterine (Kuvan®)

**Vastgesteld in de CFHvergadering van 23 maart
2009**

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

29013647

Afdeling

Pakket

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8892

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

<i>pag.</i>	
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. sapropterine (Kuvan®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.b. Beoordeling opname in het GVS
1	2.b.1. Conclusie plaats in het GVS
1	2.c. Therapeutische waardebeoordeling
2	2.c.1. Conclusie therapeutische waarde
2	2.d. Doelmatigheid
2	2.e. Kostenconsequentieraming
2	2.e.1. Conclusie kostenconsequentieraming
3	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 10 februari 2009
2. Farmacotherapeutisch rapport Kuvan®
3. Kostenconsequentieraming Kuvan®

1. Inleiding

In de brief van 10 februari 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Kuvan®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. *sapropterine (Kuvan®)*

Samenstelling

100 mg sapropterinedihydrochloride in een oplosbare tablet, overeenkomend met 77 mg sapropterine.

Geregistreeerde indicatie

De behandeling van hyperfenylalaninemie (HPA) bij (a) volwassenen en kinderen van ≥ 4 jaar met fenylketonurie (PKU), waarvoor is aangetoond dat ze een respons geven op een dergelijke behandeling, en (b) volwassenen en kinderen met tetrahydrobiopterine(BH₄)-deficiëntie, waarvoor is aangetoond dat ze een respons geven op een dergelijke behandeling.

Bijzonderheden

Sapropterine is geregistreerd als weesgeneesmiddel.

2.a.1. Voorstel fabrikant

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2.b. *Beoordeling opname in het GVS*

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Sapropterine is het eerste geregistreeerde geneesmiddel voor de indicatie hyperfenylalaninemie. Er is dus ook geen geneesmiddel in het GVS opgenomen waarmee sapropterine onderling vervangbaar zou kunnen zijn.

2.b.1. Conclusie plaats in het GVS

Sapropterine kan niet worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

Om te kunnen worden opgenomen op bijlage 1B dient het middel een therapeutische meerwaarde te hebben ten opzichte van de standaardbehandeling.

2.c. *Therapeutische waardebeoordeling*

De therapeutische waarde van sapropterine bij patiënten met PKU is vergeleken met die van placebo; gedurende beide behandelingen gebruiken de patiënten een PKU-dieet. Het argument voor deze vergelijking is dat in de

1B-tekst is aangegeven dat patiënten tijdens behandeling met sapropterine een beperkt PKU-dieet moeten voortzetten.

De behandelingen zijn vergeleken op de uitkomstmaat 'fenylalanine-bloedspiegel', als surrogaat-uitkomstmaat voor neuropsychologische ontwikkeling c.q.

neuropsychologisch functioneren. Een correlatie is aangetoond bij patiënten met PKU.

De beoordeling van de therapeutische waardebeoordeling staat beschreven in het Farmacotherapeutisch rapport.

2.c.1. Conclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van hyperfenylalaninemie bij fenylketonurie heeft sapropterine een therapeutische meerwaarde boven placebo. Omdat de meeste patiënten met fenylketonurie ongevoelig zijn voor de behandeling, dient men tevoren vast te stellen dat de patiënt een responder is.

Op basis van beperkte gegevens heeft sapropterine bij de behandeling van hyperfenylalaninemie bij tetrahydrobiopterine(BH4)-deficiëntie een therapeutische meerwaarde omdat het het enige geregistreerde geneesmiddel is voor deze indicatie, waarvoor werkzaamheid is aangetoond en dieet geen optie is in de behandeling van deze groep van patiënten.

2.d. Doelmatigheid

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft de fabrikant van sapropterine ontheffing verleend voor het indienen van een farmaco-economisch dossier. Dit gezien de ernst van de ziekte, het feit dat er geen andere medicamenteuze behandeling is en het feit dat de uitkomst van een farmaco-economische evaluatie slechts beperkt van invloed zal zijn op de beslissing om sapropterine voor de indicatie fenylketonurie al dan niet voor vergoeding in aanmerking te laten komen.

2.e. Kostenconsequentieraming

De beoordeling van de kostenconsequenties staat beschreven in het rapport Kostenconsequentieraming.

2.e.1. Conclusie kostenconsequentieraming

Opname van sapropterine in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het extramurale farmaciebudget. Deze kosten bedragen na drie jaar minimaal circa €2,1 miljoen per jaar en maximaal circa €3,1 miljoen op jaarbasis. Onzekere factoren in deze kostenconsequentieraming betreffen:

- het responsepercentage van PKU patiënten op de behandeling met sapropterine;
- de besparingen als gevolg van verminderd gebruik van voedingssupplementen en magistraal BH4.

3. Conclusie

Sapropterine kan worden geplaatst op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

De voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof.dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport sapropterine (Kuvan®) bij de indicatie hyperfenylalaninemie

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel sapropterine (Kuvan®) als tablet. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met placebo. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Werkzaamheid/effectiviteit. Gebruik van sapropterine verlaagt de fenylalanine-concentratie in het bloed tot gewenste waarden en maakt het mogelijk een gematigd dieet te volgen.

Bijwerkingen. Er hebben zich geen ernstige bijwerkingen voorgedaan.

Ervaring. De ervaring met sapropterine is beperkt.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van sapropterine is niet uitgebreid onderzocht.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van sapropterine plus een gematigd dieet is groter dan dat van een streng dieet zonder sapropterine.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van hyperfenylalaninemie bij fenylketonurie heeft sapropterine een therapeutische meerwaarde boven placebo. Omdat de meeste patiënten met fenylketonurie ongevoelig zijn voor de behandeling, dient men tevoren vast te stellen dat de patiënt een responder is.

Op basis van beperkte gegevens heeft sapropterine bij de behandeling van hyperfenylalaninemie bij tetrahydrobiopterine(BH4)-deficiëntie een therapeutische meerwaarde omdat het het enige geregistreerde geneesmiddel is voor deze indicatie, waarvoor werkzaamheid is aangetoond en dieet geen optie is in de behandeling van deze groep van patiënten.

2. Inleiding

Geneesmiddel	sapropterine (Kuvan)
Samenstelling	100 mg sapropterinedihydrochloride in een oplosbare tablet, overeenkomend met 77 mg sapropterine
Geregistreerde indicatie	De behandeling van hyperfenylalaninemie (HPA) bij (a) volwassenen en kinderen van ≥ 4 jaar met fenylketonurie (PKU), waarvoor is aangetoond dat ze een respons geven op een dergelijke behandeling, en (b) volwassenen en kinderen met tetrahydrobiopterine(BH4)-deficiëntie, waarvoor is aangetoond dat ze een respons geven op een dergelijke behandeling.
Dosering	<u>PKU</u> : startdosis: 10 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd; onderhoudsdosis: meestal 5-20 mg/kg/dag. <u>BH4-deficiëntie</u> : startdosis: 2-5 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd; onderhoudsdosis: tot 20 mg/kg/dag, eventueel verdeeld over 2 of 3 innamen.
Werkingsmechanisme	Sapropterine is een synthetische versie van BH4. BH4 is nodig voor een goede werking van het enzym fenylalanine-hydroxylase (PAH). Bij een aantal patiënten met verminderde PAH-activiteit (aandoening: PKU) vergroot sapropterine de activiteit van PAH. Bij patiënten met BH4-deficiëntie herstelt suppletie de PAH-activiteit. Normalisering van de PAH-activiteit verbetert de gebrekkige omzetting van fenylalanine. Dit voorkomt of vermindert fenylalanine-stapeling en de schadelijke neurologische gevolgen daarvan.
Bijzonderheden	Geregistreerd als weesgeneesmiddel.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

De ziekte. Bij hyperfenylalaninemie leidt een teveel aan fenylalanine in het bloed tot (verergering van) verstandelijke beperkingen, neurologische problemen en gedragsstoornissen

Pathogenese. De overmaat aan fenylalanine is het gevolg van een gebrekkige omzetting ervan in tyrosine, in de lever. Bij de aandoening 'fenylketonurie' (PKU) komt dat door de afwezigheid of verminderde activiteit van het enzym fenylalanine-hydroxylase (PAH) en bij de aandoening 'tetrahydrobiopterine(BH4)-deficiëntie' door een tekort aan de cofactor BH4, die PAH stimuleert. Deze enzymstoornissen zijn het gevolg van genafwijkingen. Een verhoogde fenylalanine-concentratie in de hersenen remt het metabolisme van myeline en leidt tot verminderde aanleg van receptoren en eiwitten die zijn betrokken bij functies als leren en onthouden.

Diagnostiek. Sinds 1974 wordt in Nederland elke pasgeborene in de eerste levensweek onderzocht op onder andere hyperfenylalaninemie. Na een afwijkende testuitslag kan direct met behandeling worden begonnen.

Prevalentie. De meeste patiënten met hyperfenylalaninemie hebben PKU. Deze aandoening komt in Nederland voor bij 1 op de 18.000 kinderen, variërend van 1:8250 in Limburg tot 1:33.600 in Zuid-Holland.¹ De prevalentie in Nederland werd in 2000 gerapporteerd als 150-200 patiënten.¹ Dit aantal komt overeen met het aantal gebruikers van 'Aminozuren incl combinatiepreparaten met polypeptiden' in 2006 (n = 150) en 2007 (n = 140) (www.gipdatabank.nl). De prevalentie is hoger als wordt uitgegaan van het aantal van 10-15 kinderen dat per jaar in Nederland wordt geboren en bij wie met de hielprik PKU wordt gediagnosticeerd.^{2,3} Op basis hiervan is uit te rekenen dat er tussen 1974 en 2009 circa 420 (35 x 12) patiënten met PKU zijn geboren. Daarnaast zijn er naar schatting 300 patiënten > 35 jaar, van wie naar schatting 250 vanwege ernstige beperkingen zijn opgenomen en 50 poliklinisch worden behandeld.

Bij 1-2% van de patiënten met hyperfenylalaninemie is de oorzaak BH4-deficiëntie. Er zijn in Nederland circa 5 patiënten met BH4-deficiëntie bekend.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

De behandeling van hyperfenylalaninemie is gericht op het voorkómen van fenylalanine-stapeling en de schadelijke gevolgen daarvan. De biochemische behandlingsgraadmeter is de plasma-fenylalanine-concentratie. De streefwaarden zijn 120-360 µmol/l voor 0-15-jarigen, 120-600 µmol/l voor personen ≥ 16 jaar en 120-240 µmol/l voor zwangeren.⁴ De waarde bij een gezond persoon is < 120 µmol/l voor neonaten en < 80 µmol/l boven de leeftijd van 1 jaar.⁵

PKU. De standaardbehandeling bestaat uit een sterk eiwitbeperkt dieet (geen vlees, vis, zuivelproducten, noten, bonen; in beperkte mate groente en fruit) met een aanvullend, onsmakelijk mengsel van aminozuren, mineralen en vitaminen. Het moet levenslang worden gevolgd onder begeleiding van een arts en een diëtist, die het dieet aanpassen op geleide van bloedwaarden. Het dieet betekent een grote belasting voor de patiënt en diens sociale omgeving. De therapietrouw neemt dan ook af in de adolescentie, ondanks de ernstige gevolgen voor de gezondheid.⁶

Omdat in de 1B-tekst is aangegeven dat patiënten tijdens behandeling met sapropterine een beperkt PKU-dieet moeten voortzetten, is in dit rapport de therapeutische waarde van sapropterine+dieet vergeleken met die van placebo+dieet.

BH4-deficiëntie. De behandeling bestaat uit magistraal bereid BH4. De patiënten hoeven geen fenylalanine-beperkt dieet te volgen, maar het is wel nodig om precursors van neurotransmitters in te nemen (zoals levodopa en 5-hydroxytryptofaan als precursors van dopamine en serotonine).

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB-tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften.

Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in *Medline*, *Embase* en *Cochrane-Library* op 30 januari 2009. De volgende zoektermen werden daarbij gebruikt: (phenylketonuria OR hyperphenylalaninemia) AND (sapropterin OR biopterin OR BH4), limits: human, abstract. Er werden geen studies gevonden die niet in het dossier zijn opgenomen.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van sapropterine is beoordeeld op de criteria werkzaamheid/effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

Het doel van de behandeling is om de schadelijke gevolgen van hyperfenylalaninemie te voorkomen door de fenylalanine-bloedspiegel op een bepaalde streefwaarde te brengen en te houden. De bloedspiegel is daarbij een surrogaatparameter voor neuropsychologische ontwikkeling c.q. neuropsychologisch functioneren. Een correlatie is aangetoond bij patiënten met PKU.^{2,7}

PKU. Er zijn 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase-3-studies bekend naar de werkzaamheid/effectiviteit van sapropterine.^{8,9}

De ene studie (PKU-003) betreft 88 kinderen en volwassenen. De man-vrouwratio was 58:42 en de gemiddelde leeftijd was 20,4 jaar (SD: 9,7; uitersten: 8-49). In een voorafgaande studie was gebleken dat zij reageerden op gebruik van sapropterine. Naast sapropterine of placebo gebruikten zij een gematigd dieet. De uitkomstmaten en resultaten staan in tabel 1. De primaire uitkomstmaat was de reductie in fenylalanine-concentratie. De statistische analyse was intention-to-treat. De patiënten die sapropterine gebruikten, hadden gemiddeld een lagere fenylalanine-concentratie in het bloed dan de patiënten in de placebogroep. Ook waren er meer behandelde patiënten die na 6 weken een nagestreefde fenylalanine-concentratie hadden.

Tabel 1. Uitkomsten bij patiënten met fenylketonurie, van behandeling met sapropterine 10 mg/kg/dag versus placebo, naast een dieet (PKU-003-studie)^{8,9}

	sapropterine (n = 41)	placebo (n = 47)
<i>primaire uitkomstmaat: reductie van fenylalanine-concentratie in $\mu\text{mol/l}$ (SD)</i>		
t = 0	843 (300)	888 (323)
t = 6 weken	607 (377)*	891 (nv)
verschil	- 236 (257)†	+ 3 (240)
<i>secundaire uitkomstmaten: percentage patiënten (95%-BI), na 6 weken</i>		
reductie in fenylalanine-concentratie > 30%	44 (28-60)‡	9 (2-20)
fenylalanine-concentratie < 600 $\mu\text{mol/l}$	54 (38-69)§	23 (11-36)
fenylalanine-concentratie < 360 $\mu\text{mol/l}$	32¶	2

nv = niet vermeld.

*De concentratie daalde in week 1 en bleef gelijk in de overige 5 weken.

†P < 0,0001 voor het verschil tussen de behandel- en de controlegroep.

‡P = 0,0002 voor het verschil tussen de behandel- en de controlegroep.

§P = 0,004 voor het verschil in de behandelgroep tussen t = 0 (17%) en t = 6 weken (54%).

||P > 0,05 voor het verschil in de controlegroep tussen t = 0 (19%) en t = 6 weken (23%).

¶P < 0,001 voor het verschil tussen de behandel- en de controlegroep.

De andere studie (PKU-006, deel 2) betreft 45 kinderen in de leeftijd van 4-12 jaar (geslacht en gemiddelde leeftijd zijn niet vermeld).^{9,10} Vooraf was gebleken dat de kinderen respondeerden op de medicatie. Na 3 weken behandeling met sapropterine en een strikt dieet werden gedurende 7 weken fenylalanine-supplementen toegevoegd waarbij de fenylalanine-bloedspiegel < 360 µmol/l moest blijven.

De uitkomstmaten en resultaten staan in tabel 2. De primaire uitkomstmaat was de tolerantie voor fenylalanine in de voeding. De kinderen die sapropterine gebruikten, konden inderdaad meer fenylalanine gebruiken zonder hogere fenylalanine-concentraties in het bloed te krijgen, dan de kinderen in de placebogroep. Na 10 weken sapropterine plus dieet (3 weken strikt en 7 weken minder strikt) verdroegen de kinderen gemiddeld 44 mg fenylalanine per kg lichaamsgewicht per dag - dat is de helft van de hoeveelheid die in een normale voeding voorkomt.

Tabel 2. Uitkomsten bij kinderen met fenylketonurie, van behandeling met sapropterine 20 mg/kg/dag versus placebo, naast een dieet (PKU-006, deel 2)^{9,10}

	sapropterine (n = 33)	placebo (n = 12)
<i>primaire uitkomstmaat: tolerantie* voor fenylalanine in de voeding, na 10 weken behandeling</i>		
gemiddelde verdragen hoeveelheid fenylalanine in mg/kg/dag (SD)		
voor behandeling	16 (7)	nv
tijdens behandeling	38 (22)	nv
gemiddelde toename	18 (13)†	3 (5)
percentage patiënten met verdragen hoeveelheid fenylalanine in mg/kg/dag:		
31-50	33	0
11-30	30	0
1-10	21	nv
< 1	15	nv
<i>secundaire uitkomstmaat: gemiddelde reductie van fenylalanine-concentratie in µmol/l, na 3 weken (SD)</i>	149 (134)‡	nv§

nv = niet vermeld.
 *'Tolerantie' en 'verdragen' betekenen dat patiënten fenylalanine in de voeding kunnen gebruiken terwijl de fenylalanine-concentratie in het bloed < 360 µmol/l blijft.
 †P = 0,006 voor het verschil tussen de behandel- en de controlegroep. Het verschil tussen de onderzoeksgroepen zoals berekend in een ANOVA-analyse was 21 (SD: 2) versus 3 (SD: 3); p < 0,001.
 ‡P = 0,001 voor het verschil in de behandelgroep tussen week 3 en week 0.
 §P > 0,05 voor het verschil in de controlegroep tussen week 3 en week 0.

BH4-deficiëntie. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd met sapropterine als oplosbare tabletten bij BH4-deficiëntie. Registratie berust op een aantal kleine studies met andere formuleringen van sapropterine of met het magistraal bereide BH4 (EPAR). In de enige studie waarvan ook gegevens zijn beschreven in het EPAR, leidde de behandeling met sapropterine 2-5 mg/kg/dag tot een normale fenylalanine-concentratie bij alle 16 patiënten.⁹

Discussie

Responders en nonresponders. In de beschreven studies verlaagde sapropterine de gemiddelde fenylalanine-bloedspiegels bij patiënten met PKU of BH4-deficiëntie. Bij de meeste (50-80%) patiënten met PKU werkt het middel echter niet.¹¹ De persoonlijke gevoeligheid heeft te maken met het genotype van de patiënt en de restactiviteit van het enzym.¹² Daarom wordt bij een te behandelen patiënt eerst met een testdosering gedurende een testperiode bepaald of deze voldoende respons vertoont, voordat daadwerkelijke behandeling begint. 'Voldoende respons' wordt meestal gedefinieerd als een afname van ≥ 30% van de fenylalanine-bloedspiegels, waarbij de 30% arbitrair is.¹¹ Echter, een enkele testuitslag is onvoldoende betrouwbaar en kan leiden tot onder- of overbehandeling. Daarom wordt in Nederland aanbevolen niet alleen een 48-uur-

belastingtest te doen bij alle PKU-patiënten, maar deze bij een reductie van $\geq 20\%$ vervolgens ook te bevestigen/falsificeren in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met gekruiste opzet. Off-label-gebruik bij non-responders en 0-3-jarigen. Hoewel voorstelbaar is dat patiënten met een respons die kleiner is dan de grenswaarde, toch klinische verbetering van sapropterine zullen ondervinden, dienen zij sapropterine niet te gebruiken. Ook 0-3-jarigen, bij wie een lage fenylalanine-concentratie belangrijk is voor hun ontwikkeling, dient men te behandelen met alleen een dieet. Sapropterine is in deze groepen immers niet onderzocht, terwijl voor de patiëntengroepen die wel zijn onderzocht (cq voor wie het wel is geregistreerd) de effecten en bijwerkingen op langere termijn nog niet bekend zijn. Het zal zeker voor ouders met kinderen met PKU van verschillende leeftijden, lastig te verdragen zijn om een 0-3-jarig kind hiermee niet te behandelen als het oudere kind evident responsief is. Dit impliceert dat er onderzoek bij 0-3-jarigen moet gebeuren.

Verlaagde versus lage fenylalanine-concentratie. Een verschil tussen de beschreven studies en de praktijk is dat de studies waren gericht op reducties in fenylalanine-spiegels, terwijl in de praktijk absolute streefwaarden worden gehanteerd (zie §3b van dit rapport). In de PKU-003-studie is echter ook gekeken naar het percentage patiënten met een fenylalanine-concentratie onder de bovengrens van de streefwaarden. Bij zowel de volwassenen- als de kinderstreefwaarden waren de resultaten statistisch significant beter voor de sapropterine- dan voor de placebogroep (zie tabel 1).

Conclusie

Gebruik van sapropterine vanwege PKU verlaagt bij een aantal patiënten de fenylalanine-concentratie in het bloed tot gewenste waarden en maakt het voor hen mogelijk een gematigd dieet te volgen. Beperkte gegevens bij BH4-deficiëntie duiden erop dat bij toepassing van sapropterine de fenylalanine-spiegels normaliseren.

4.b. Bijwerkingen

PKU. Van de 579 patiënten die in klinische studies werden behandeld met sapropterine (5-20 mg/kg/dag) ondervond 35% bijwerkingen. De meest gemelde bijwerkingen ($\geq 10\%$) zijn: hoofdpijn en rinorroe. Vaak (1 tot 10%) gemelde bijwerkingen zijn: faryngolaryngeale pijn, verstopte neus, hoesten; diarree, braken, buikpijn; hypofenylalaninemie. Verder kan bij stopzetting van de behandeling een reboundeffect optreden, gedefinieerd als een toename van de bloedspiegels van fenylalanine tot boven het niveau van vóór de behandeling. In de studies waren er geen patiënten die als gevolg van geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen afzagen van verdere deelname.⁹

BH4-deficiëntie. In de EPAR van sapropterine wordt op basis van de gegevens van de post-marketing-surveillance in Japan geconcludeerd dat er geen belangrijke veiligheidsproblemen zijn, ook niet bij patiënten met pre-existente neurologische stoornissen.⁹ In Nederland zijn bij de behandeling van patiënten met magistraal bereid BH4 (5-8 mg/kg/dag) geen problemen naar voren gekomen (bron: dr. F.J. van Spronsen, kinderarts te Groningen en voorzitter van de werkgroep die een nieuwe richtlijn over hyperfenylalaninemie voorbereidt).

Conclusie

Er hebben zich geen ernstige bijwerkingen voorgedaan.

4.c. Ervaring

De ervaring met sapropterine is beperkt, omdat er < 20.000 patiëntjaren is behandeld.

PKU. Voor gebruik in Europa is sapropterine in december 2008 geregistreerd. In het klinisch onderzoeksprogramma hebben 579 patiënten ≥ 1 dosis gekregen, namelijk 125 kinderen (4-11 jaar), 157 adolescenten (12-17 jaar) en 297 volwassenen (≥ 18 jaar). In de Verenigde Staten is het middel sinds december 2007 geregistreerd voor de behandeling van PKU; tot januari 2009 zijn circa 900 patiënten behandeld. In Japan is sapropterine sinds juli 2008 op de markt voor de indicatie PKU. Gegevens over het aantal patiënten dat in Japan is behandeld, zijn niet voorhanden.

BH4-deficiëntie. In Japan is sapropterine sinds 1992 op de markt voor de indicatie BH4-deficiëntie. Gegevens over het aantal patiënten dat in Japan is behandeld, zijn niet voorhanden.

Conclusie

De ervaring met sapropterine is beperkt.

4.d. Toepasbaarheid

Van belang voor de toepasbaarheid zijn vooral contra-indicaties, interacties en gebruik bij speciale patiëntengroepen.

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Interacties

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Mogelijk is er een verhoogd risico op bijwerkingen bij gelijktijdige toediening van sapropterine met:

- levodopa (hoewel deze stof deel uitmaakt van de standaardbehandeling van patiënten met BH4-deficiëntie); gelijktijdige toediening kan leiden tot een verhoogde prikkelbaarheid en geïrriteerdheid.
- dihydrofolaatreductaseremmers, omdat die het metabolisme van BH4 verstoren. Voorbeelden: methotrexaat, trimethoprim.
- middelen die vaatverwijding veroorzaken door beïnvloeding van het metabolisme of de werking van stikstofmonoxide, omdat BH4 een cofactor is voor stikstofoxidesynthetase. Er is dan een synergistisch effect te verwachten. Voorbeelden: isosorbidedinitraat, fosfodiësterase-type 5-remmers, minoxidil.

Speciale patiëntengroepen

- *Kinderen < 4 jaar*: niet specifiek onderzocht.
- *Ouderen > 65 jaar*: veiligheid en werkzaamheid niet aangetoond.
- *Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie*: veiligheid en werkzaamheid niet vastgesteld.
- *Zwangeren*: Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over blootstelling tijdens de zwangerschap. Uitkomsten van onderzoek bij dieren geven geen aanwijzing voor schadelijke effecten. Het gebruik van sapropterine mag alleen worden overwogen wanneer strikte dieetmaatregelen geen adequate verlaging van de fenylalanine-bloedspiegels opleveren.
- *Zogenden*. Het is niet bekend of sapropterine of zijn metabolieten via de moedermelk worden uitgescheiden. Het middel dient niet te worden gebruikt tijdens de borstvoedingsperiode.
- *Patiënten met aanleg voor convulsies*: in klinische onderzoeken bij patiënten met BH4-deficiëntie die werden behandeld met een preparaat dat sapropterine bevatte, werden convulsies en verergering van convulsies gemeld. Dit werd niet gemeld in de klinische onderzoeken met sapropterine bij patiënten met PKU. Er is dus een mogelijk verhoogd risico bij gebruik van sapropterine door patiënten met aanleg voor convulsies.

Conclusie

De toepasbaarheid van sapropterine is niet uitgebreid onderzocht.

4.e. Gebruiksgemak

Sapropterine wordt oraal ingenomen, 1 maal per dag tijdens de maaltijd, elke dag op dezelfde tijd, bij voorkeur in de ochtend. Het aantal voorgeschreven tabletten moet in water worden opgelost. Het volgen van het PKU-dieet is complex en belastend voor de patiënt en diens verzorgers/omgeving.

Dagelijkse inname van sapropterine vergroot de hoeveelheid fenylalanine die kan worden ingenomen zonder een te grote stijging van de fenylalanine-bloedspiegel, waardoor minder strikte naleving van het PKU-dieet minder ernstige gevolgen heeft, zodat het PKU-dieet kan worden versoepeld. Toevoeging van de medicatie betekent daarom minder ongemak.

Conclusie

Het gebruiksgemak van sapropterine plus een gematigd dieet is groter dan dat van een streng dieet zonder sapropterine.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

De apotheekinkoopprijs (excl. BTW) van sapropterine is € 23,37 per 100 mg (want: € 701,10 per 30 stuks en € 2804,40 per 120 stuks). Er is geen DDD vastgesteld. De onderhoudsdosering is 5-20 mg/kg lichaamsgewicht per dag. In de gepubliceerde klinische studie onder kinderen en volwassenen was de voorgeschreven onderhoudsdosering 10 mg/kg/dag; de gemiddelde onderhoudsdosering is niet vermeld.⁸ De standaarddosering kan op 10 mg/kg/dag worden gesteld. De kosten van de medicatie zijn dan € 163,59 voor een volwassene van 70 kg. Indien tabletten met minder dan 100 mg beschikbaar zouden komen, zou men bij kleine kinderen beter op maat kunnen doseren; dit zou kosten kunnen besparen.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van sapropterine

6.a. Claim van de fabrikant

'Kuvan heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van behandeling met alleen het PKU-dieet bij patiënten bij wie respons op BH4 is vastgesteld.' 'Kuvan heeft een therapeutische meerwaarde bij BH4-deficiëntie.' (dossier, bl. 44/59)

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De claim op een meerwaarde van sapropterine ten opzichte van alleen het PKU-dieet komt niet overeen met de studies waarin werd vergeleken tussen sapropterine+dieet en placebo+dieet. In deze studies had behandeling met sapropterine bij PKU-patiënten die daarvoor gebleken gevoelig waren, een therapeutische meerwaarde boven placebo. Beperkte gegevens bij BH4-deficiëntie duiden erop dat bij toepassing van sapropterine de fenylalanine-spiegels normaliseren. BH4 is als grondstof beschikbaar en wordt momenteel als magistraal bereid produkt toegepast bij deze indicatie. Er bestaat geen officieel FNA/LNA-product.

7. CFH-advies

Het verdient aanbeveling patiënten met hyperfenylalaninemie bij fenylketonurie of tetrahydrobiopterine-deficiëntie te behandelen met sapropterine. Omdat de meeste patiënten met fenylketonurie ongevoelig zijn voor deze behandeling, dient men vooraf vast te stellen dat de patiënt een responder is. Patiënten met fenylketonurie die met sapropterine worden behandeld, dienen een fenylalanine-dieet te houden en regelmatig klinisch beoordeeld te worden op onder andere de fenylalanine-bloedspiegel. De effecten en de bijwerkingen van behandeling op de lange termijn zijn nog niet vastgesteld.

8. Literatuur

- 1 Valk HW de, Erkelens DW, Duran M, et al. Een kinderziekte op de volwassen leeftijd: fenylketonurie. Ned Tijdschr Geneesk 2000;144:11-5.
- 2 www.rivm.nl/pns/Images/PKU-info_tcm93-35160_tcm95-44655.pdf.
- 3 Lanting CI, Rijpstra A, Breuning-Boers JM, et al. Evaluatie van de neonatale hieprikscreening bij kinderen geboren in 2007. Leiden: TNO; 2008.
- 4 Spronsen FJ van, Bekhof J, Rijn M van. Dutch guidelines for diagnosis and treatment of PKU. Groningen: Dutch Advisory Committee of PKU; 2005.
- 5 Janssens PMW, Ruitenbeek W, Trijbels JMF. Een patient met fenylketonurie, opgespoord via de neonatale PKU-screening. Ned Tijdschr Klin Chem 2002;27:170-3.
- 6 Walter JH, White FJ, Hall SK, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? Lancet 2002;360:55-6.
- 7 Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. Mol Genet Metab 2007;92(1-2):63-70.
- 8 Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, et al.; Sapropterin Research Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. Lancet 2007;370(9586):504-10.
- 9 CHMP Assessment report. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/kuvan/H-943-en6.pdf.
- 10 Burnett JR. Sapropterin dihydrochloride (Kuvan/Phenoptin), an orally active synthetic form of BH4 for the treatment of phenylketonuria. IDrugs 2007;10:805-13.
- 11 Blau N, Bélanger-Quintana A, Demirkol M, et al. Optimizing the use of sapropterin (BH4) in the management of phenylketonuria. Mol Genet Metab [ter perse]

29010812 definitieve versie sapropterine (Kuvan®)

- 12 Gramer G, Burgard P, Garbade SF, et al. Effects and clinical significance of tetrahydrobiopterin supplementation in phenylalanine hydroxylase-deficient hyperphenylalaninaemia. *J Inher Metab Dis* 2007;30:556-62.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 maart 2009.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 19 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Kostenconsequentieraming van opname van sapropterine (Kuvan®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

Sapropterine heeft van de CHMP een 'positive opinion' gekregen voor registratie als weesgeneesmiddel voor de behandeling van patiënten met hyperfenylalaninemie door PKU of BH4-deficiëntie. Hyperfenylalaninemie is een erfelijke ziekte waarbij het enzym fenylalanine hydroxylase deficiënt is. Dit heeft tot gevolg dat fenylalanine niet goed afgebroken wordt en zich opstapelt in het bloed en in de weefsels. Onbehandelde fenylketonurie leidt tot mentale retardatie, neurologische problemen, gedragsproblemen en huidafwijkingen.

De fabrikant vraagt plaatsing van sapropterine op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor de geregistreerde indicatie. In de onderhavige kostenconsequentieraming (KCR) worden de kosten van opname van sapropterine in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) geschat.

De CFH heeft vastgesteld dat bij de behandeling van hyperfenylalaninemie bij fenylketonurie of tetrahydrobiopterine(BH4)-deficiëntie sapropterine een therapeutische meerwaarde boven placebo heeft. Omdat de meeste patiënten met fenylketonurie ongevoelig zijn voor BH4-behandeling, dient men voor de behandeling vast te stellen dat de patiënt een responder is.

2. Uitgangspunten

De fabrikant heeft een kostenraming opgesteld. Deze kostenconsequentieraming volgt deels de berekening van de fabrikant en deels beantwoording van het vrijstellingsverzoek door het CVZ. Voor deze berekening zal onderscheid worden gemaakt tussen de patiënten met een PKU en BH4 deficiëntie.

Aantal patiënten

Patiënten met PKU deficiëntie

De fabrikant schat het aantal patiënten met PKU in Nederland op basis van incidentiegegevens en op basis van expert opinion op circa 720.^{1,2} Op basis van de RIVM en TNO gegevens wordt geschat dat er ongeveer 10-15 nieuwe patiënten per jaar bijgekomen (http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o5596n30483.html)^{1,2}. Deze groep kan worden onderverdeeld in de patiënten die sinds de start van de postnatale screening (1974) onder behandeling voor PKU zijn gekomen en patiënten die al langer (voor 1974) gediagnosticeerd zijn met PKU. De eerste groep (35 x 12) bedraagt 420 patiënten. De tweede groep bedraagt 300 patiënten. De fabrikant geeft aan dat in overleg met een expert (dr. F.J. van Spronsen, kinderarts metabole ziekten UMCG en voorzitter Landelijke Advies Groep PKU) ervan wordt uitgegaan dat van deze tweede groep van patiënten slechts 50 patiënten regelmatig worden gezien in de academische centra en dat de andere 250 patiënten in instellingen verblijven. Volgens de fabrikant kunnen deze patiënten, hoewel ze misschien wel getest worden, dus buiten beschouwing worden gelaten omdat zij waarschijnlijk niet sapropterine extramuraal zullen gebruiken. Dat betekent dat er in plaats van 720 470 extramurale PKU patiënten zijn.

Sapropterine is geregistreerd voor volwassen en kinderen van 4 jaar en ouder. Dat betekent dat kinderen van 0-3 jaar (4 x 15=60) niet in aanmerking komen voor dit middel, er blijven 410 patiënten die in aanmerking komen voor sapropterine.

Van deze groep van 410 patiënten komen alleen patiënten in aanmerking voor behandeling met sapropterine indien zij gevoelig zijn voor BH4. Op basis van klinische studies wordt geschat dat 20³ gevoelig is voor BH4.

Daarnaast zal een inschatting moeten worden gemaakt welk percentage van de patiënten een behandeling met sapropterine zal ontvangen. Volgens de expert (dr. F.J. van Spronsen) zullen kinderen van 4-12 allen sapropterine ontvangen, voor patiënten 13-19 en 20-34 jaar zal het percentage behandelde patiënten afnemen (80% en 60%) omdat sommige jonge patiënten met een milde vorm van hyperfenylalaninemie zich aan de behandeling onttrekken en omdat behandeling in de vruchtbare leeftijd niet wordt geadviseerd. Tenslotte wordt geschat dat slechts 10% van de oudere patiënten (ouder dan 34 jaar) nog in aanmerking zal komen omdat de schade al irreversibel is. De CFH zal naast een schatting op basis van deze percentages ook een maximale schatting opnemen waarbij 100% van alle patiënten onder de 34 jaar en 50% van alle patiënten ouder dan 34 jaar met sapropterine worden behandeld. Op basis van deze schatting (tabel 1) kan worden aangenomen dat tussen de 55 en 167 PKU patiënten in aanmerking komen voor behandeling met sapropterine.

Patiënten met BH4 deficiëntie

Hyperfenylalaninemie ten gevolge van tetrahydrobiopterinedeficiëntie (BH4) is heel zeldzaam. Het percentage patiënten met hyperfenylalaninemie wordt geschat tussen de 1% en 2%. Volgens de expert van de fabrikant (dr. F.J. Spronsen) zijn er op dit moment 5 patiënten met een BH4 deficiëntie bekend. De CFH kan zich vinden in deze schatting.

Tabel 1: Schatting aantal PKU patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met sapropterine

Leeftijd in jaren	aantal patiënten	% patiënten in aanmerking voor Kuvan		BH4 responsief (20%)	
		<i>minimaal</i>	<i>maximaal</i>	<i>minimaal</i>	<i>maximaal</i>
4-12	96	100	100	19	19
13-19	84	80	100	13	17
20-34	180	60	100	22	36
>34	50	10	50	1	5
TOTAAL	410			55	77

¹uitgaande minimale schatting op basis getallen expert, ²uitgaande van maximale schatting CFH

Dit betekent dat in het totaal 60 tot 82 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met sapropterine.

Kosten

De startdosis van sapropterine bij volwassenen en kinderen met PKU is 10 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal daags. De fabrikant geeft aan dat de dosering verandert en meestal tussen de 5-20 mg/kg bedraagt. Resultaten uit klinisch onderzoek geven aan de meest gebruikte dosering 10 mg/kg is.^{3,4}

Sapropterine wordt geleverd in tabletten van 100 mg, er zijn flacons van 30 en 120 tabletten. Aangezien de patiënt sapropterine continu zal blijven gebruiken gebruikt de CFH als uitgangspunt de flacons van 120 tabletten. Inkoopprijs (AIP) van deze flacons bedraagt €2.804,40. Kosten per jaar kunnen worden berekend op basis van het gemiddelde gewicht van de patiënten in de verschillende leeftijdsgroepen en de prijs van sapropterine (inclusief BTW en WTG toeslag) (zie tabel 2).

Tabel 2: Kosten per patiënt per jaar voor sapropterine (voor PKU)

Leeftijd in jaren	gemiddeld gewicht ¹	dosis Kuvan/dag	gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt
4-12	30	300	€27.202,-
13-19	50	500	€45.337,-
20-34	75	750 ²	€68.006,-
>34	75	750 ²	€68.006,-

¹op basis van ongepubliceerde gegevens van IMS, ²aangezien het over een gemiddeld gewicht gaat is het niet logisch om af te ronden naar 700 mg

Bij patiënten met een BH4 deficiëntie ligt gemiddelde dosering lager; volgens de expert van de fabrikant (dr. F.J. Spronsen) ligt deze gemiddelde dosering op 7.5 mg/kg. Dat betekent dat de totale kosten per patiënt per jaar lager liggen (zie tabel 3)

Tabel 3: Kosten per patiënt per jaar voor sapropterine (voor BH4)

Leeftijd in jaren	gemiddeld gewicht ¹	dosis Kuvan/dag	gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt
4-12	30	200	€20.934,-
13-19	50	300	€31.387,-
20-34	75	500	€52.312,-
>34	75	500	€52.312,-

Besparingen

Sapropterine leidt tot een verlaging van de fenylalanine bloedspiegel. Dit leidt tot een verbetering van de tolerantie voor fenylalanine in de voeding. Dit kan leiden tot een versoepeling van het dieet met als gevolg dat de inname van fenylalanine-vrije voedings supplementen kan worden verlaagd.

Fenylalanine-vrije voedingssupplementen worden voor patiënten met een stofwisselingsstoornis zoals hyperfenylalaninemie door PKU of BH4 deficientie volledig vergoed op grond van artikel 1 van bijlage 2 van de regeling zorgverzekering.

De fabrikant komt op basis van de gemiddelde publieksprijs (€1,22 zie www.sorgente.nl) en gegevens uit de Taxe (juni 2008) op de aanname dat apotheek inkoop prijs 73% van de publieksprijs is op een AIP van €0,89 per gram.

Vervolgens is de gemiddelde inname in g/kg eiwit voor de verschillende leeftijdscategorieën vastgesteld op basis van een zeer recente richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (10 maart 2009)⁵. Volgens deze richtlijnen heeft een kind tussen de 4-10 jaar een gemiddelde eiwitbehoefte van 1,2 gram eiwit/kg lichaamsgewicht, van 10-14 jaar 1,1 gram eiwit/kg lichaamsgewicht en kinderen ouder dan 14 jaar en volwassenen 1,0 gram eiwit/kg lichaamsgewicht. Het percentage fenylalanine wordt gesteld op 5%, dat betekent dat 1 gram eiwit 50 mg fenylalanine bevat⁶. De tolerantie voor een kind tussen 4-10 jaar wordt op 15 mg/kg fenylalanine geschat, vanaf 10 jaar bedraagt deze 10 mg/kg fenylalanine.

Op basis van een gemiddeld gewicht van 30 kg kan worden berekend dat een kind (8 jaar) 27 gram fenylalanine-vrije voedingssupplementen per dag nodig heeft. Op basis van de AIP van €0,89 zijn de kosten €24,03 per dag en €8.771 per jaar. Voor kind van 14 jaar kan op basis van een gemiddeld gewicht van 50 kg worden berekend dat hij/zij 45 gram fenylalanine-vrije voedingssupplementen per dag nodig heeft. Op basis van de AIP van €0,89 zijn de kosten €40,05 per dag en €14.618 per jaar. Voor een volwassene van 20 jaar kan op basis van een gemiddeld gewicht van 75 kg worden berekend dat hij/zij 60 gram fenylalanine-vrije voedingssupplementen per dag nodig heeft. Op basis van de AIP van €0,89 zijn de kosten €53,40 per dag en €19.491 per jaar.

Op basis van de klinische studie⁷ uit de EPAR blijkt dat de tolerantie gemiddeld toeneemt van 15,7 mg/kg/dag naar 38,4 mg/kg/dag. Op basis van deze gegevens geeft de fabrikant aan dat een toename van de tolerantie met een factor twee gerechtvaardigd is. De CFH is van oordeel dat deze aanname voldoende onderbouwd is. Op basis van de totale kosten per patiënt kan vervolgens worden aangenomen dat de jaarlijkse besparingen ongeveer de helft zijn voor per patiënt (zie tabel)

Tabel 4: Berekening van de totale jaarlijkse besparing op voedingssupplementen

Leeftijd in jaren	aantal patiënten		kosten		BH4 responsief (20%)	
			<i>schatting gem. jaarlijkse kosten voedingssuppl.</i>	<i>schatting gem. jaarlijkse besparingl</i>	<i>minimaal</i>	<i>maximaal</i>
4-12	19	19	€8.771	€4.386	€83.325	€83.325
13-19	13	17	€14.618	€7.309	€95.017	€124.253
20-34	22	36	€19.491	€9.746	€214.401	€35.0838
>34	1	5	€19.491	€9.746	€9.746	€48.728
TOTAAL					€402.488	€607.143

Daarnaast geeft de fabrikant aan dat de gebruikelijke praktijk is dat 5 patiënten met BH4 deficientie nu met magistraal BH4 worden behandeld en dat deze magistrale bereiding door de zorgverzekeraar wordt vergoed (volgens de expert van de fabrikant, dr. F.J. Spronsen). Het is echter niet duidelijk in hoeverre deze vergoeding uit de basisverzekering plaatsvindt of misschien uit coulance. De kosten van deze magistraal bereide BH4 bedragen volgens de fabrikant gemiddeld €7,- per 100 mg (www.schircks.com). Totale kosten voor deze 5 patiënten bedragen €43.435 voor magistraal BH4.

3. Kostenconsequentieraming

Op basis van de totale kosten per patiënten per jaar kunnen totale kosten voor het GVS worden berekend. De CFH neemt aan dat de marktpenetratie van sapropterine snel zal verlopen, het is te verwachten dat marktpenetratie in 2009 50% zal bedragen en dat in 2010 en 2011 70% en 90% van alle gevoelige PKU patiënten sapropterine zullen gebruiken. Voor de BH4 patiënten wordt ervan

uitgegaan dat alle patiënten vanaf 2009 sapropterine zullen gebruiken. De totale kosten worden gepresenteerd voor de PKU en BH4 patiënten in tabel 4 en tabel 5.

Tabel 5: Totale kosten per jaar voor PKU patiënten

aantal patiënten		per patient	TOTALE KOSTEN voor PKU patiënten					
minimaal	maximaal		2009	2010	2011	2009	2010	2011
19	19	27202	258419	258419	361787	361787	465154	465154
13	17	45337	294691	385365	412567	539510	530443	693656
22	36	68006	748066	1224108	1047292	1713751	1346519	2203394
1	5	68006	34003	170015	47604	238021	61205	306027
		SUBTOTAAL	1335179	2037907	1869250	2853069	2403321	3668232

Tabel 6: Totale kosten per jaar voor BH4 patiënten

aantal patiënten		per patiënt	TOTALE KOSTEN voor BH4 patiënten		
			2009	2010	2011
2		20924	41848	41848	41848
1		31387	31387	31387	31387
1		52312	52312	52312	52312
1		52312	52312	52312	52312
		SUBTOTAAL	177858	177858	177858

Totale kosten voor sapropterine bedragen in 2009 tussen de €1,5 en 2,2 miljoen, in 2010 tussen de €2,0 en 3,0 miljoen en in 2011 tussen de €2,6 en 3,8 miljoen.

Indien de door de fabrikant geschatte kostenbesparingen, veroorzaakt door de besparingen in voedingssupplementen en magistraal BH4, worden meegenomen leidt dit tot een besparing tussen de €0,5 en 0,7 miljoen. Dat betekent dat de meerkosten voor sapropterine na drie jaar tussen de €2,1 en €3,1 miljoen bedragen.

4. Conclusies

Opname van sapropterine in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het extramurale farmaciebudget. Deze kosten bedragen na drie jaar minimaal circa €2,1 miljoen per jaar en maximaal circa €3,1 miljoen op jaarbasis. Onzekere factoren in deze kostenconsequentieraming betreffen:

- het responsepercentage van PKU patiënten op de behandeling met sapropterine;
- de besparingen als gevolg van verminderd gebruik van voedingssupplementen en magistraal BH4.

5. Referenties

1. Lanting, C.I., Verkerk, P.H. Evaluatie van de screening op AGS/CHT/PKU bij kinderen geboren in 2002. Samenvatting TNO-rapport PG/JGD/2003.224.
2. Lanting, C.I., Verkerk, P.H. Evaluatie van de screening op AGS/CHT/PKU bij kinderen geboren in 2004. Samenvatting TNO-rapport KvL/JPB/2006.008.
3. Levy, H.L., Milanovski, A., Chakrapani, A. et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2007;370:504-510.
4. Burton B.K., Grange, D.K., Milanovski, A., et al., The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J. Inher. Metab. Dis.* 2007;5:700-707.
5. NVK. Nederlandse aanbeveling eiwitbehoefte. Geaccepteerde versie maart 10, 2009 sectie metabole ziekten.
6. Fernandes, J., Saudubray, J.-M., van den Berghe G., and Walter, J.H. (Eds) *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. Springer; 4th edition (October 19, 2006)
7. EPAR, CHMP assessment report for Kuvan. Doc.Ref EMEA/604757/2008.