

SÖKANDE

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.
28-32 Pembroke Street Upper, Dublin 2
D02 EK 84 Ireland

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 1 december 2022 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer de alternativa försäljningspriserna till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Kaftrio	Filmdragerad tablett	100 mg elexakaftor 50 mg tezakaftor 75 mg ivakaftor	56 tabletter	501123	102 905,00	103 951,25
Kaftrio	Filmdragerad tablett	50 mg elexakaftor 25 mg tezakaftor 37,5 mg ivakaftor	56 tabletter	065850	102 905,00	103 951,25

ANSÖKAN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd. har ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Läkemedlet Kaftrio är godkänt för behandling, i kombination med Kalydeco (ivakaftor), av patienter sex år och äldre som har minst en F508del-mutation i CFTR-genen. Kalydeco, 150 mg tabletter, är i dagsläget det enda godkända läkemedlet med enbart ivakaftor som verksamt substans. Företaget har även ansökt om att Kalydeco, dnr 1913/2022, ska ingå i läkemedelsförmånerna med generell subvention. Den godkända indikationen för Kalydeco inkluderar Kalydeco i kombination med Kaftrio, Kalydeco i kombination med Symkevi samt Kalydeco i monoterapi.

UTREDNING I ÄRENDET

Cystisk fibros, CF, är en ärftlig sjukdom som orsakas av mutationer i genen för proteinet CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Det finns i dagsläget fyra godkända läkemedel med förmåga att modulera effekten av det defekta proteinet: Kalydeco (ivakaftor), Orkambi (lumakaftor/ivakaftor), Symkevi (tezakaftor/ivakaftor) och Kaftrio (elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor). Orkambi ingår i läkemedelsförmånerna sedan år 2018, dnr 45/2018.

Den kombinerade effekten av Kaftrio och Kalydeco innebär ökad mängd samt förbättrad funktion av CFTR vid cellytan, vilket leder till ökad CFTR-aktivitet uppmätt som CFTR-medierad kloridtransport. Behandlingen är avsedd som tillägg till bästa understödjande vård.

Företaget anser att Orkambi, utöver bästa understödjande vård, utgör relevant jämförelsealternativ för homozygota patienter för mutationen *F508del*, det vill säga patienter med dubbel uppsättning av mutationen *F508del* (F/F-genotyp). För patienter som är heterozygota för F508del-mutationen, det vill säga patienter med endast en *F508del*-mutation (F/MF-, F/RF- och F/G-genotyper), anser företaget att enbart bästa understödjande vård utgör relevant jämförelsealternativ.

Företaget har redovisat fyra registreringsgrundande fas III-studier: studie 102 (24 veckor), studie 103 (fyra veckor), studie 104 (åtta veckor) och studie 106 (24 veckor). Företaget har även redovisat en långtidsstudie som indirekt jämför i vilken utsträckning behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco påverkar patienters lungfunktion, jämfört med naturalförloppsdata (CFTR modulator-obehandlade patienter). Studien baseras på resultat från upp till två års uppföljning från de registreringsgrundande studierna 102 och 103 som matchats mot CFTRm-obehandlade patienter utifrån det amerikanska CF-registret. Med hänvisning till dessa underlag hävdar företaget att Kaftrio i kombination med Kalydeco har bättre effekt än jämförelsealternativet för respektive patientpopulation.

Ansökt pris för Kaftrio är 103 951,25 kr (AUP) för 56 tabletter, vilket motsvarar 28 dagars behandling, oavsett styrka. Ansökt pris för Kalydeco, 28 tabletter för kombinationsbehandling, är 81 046,25 kr (AUP), oavsett styrka. Detta ger en årsbehandlingskostnad per patient på cirka 2,4 miljoner kronor.

TLV har tidigare utrett Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco, dnr 1491/2021 och 1749/2020. Till skillnad från tidigare inkluderas nu även patienter i åldern sex till elva år i ansökan. Detta eftersom Kaftrio i kombinationsbehandling med Kalydeco har fått en utökad indikation avseende denna åldersgrupp.

1867/2022

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys för varje patientpopulation. Den första jämför Kaftrio i kombination med Kalydeco med Orkambi för F/F-populationen. De andra analyserna jämför Kaftrio i kombination med Kalydeco med ingen behandling utöver bästa understödande vård (*best supportive care*, BSC) för F/MF-, F/RF-, och F/G-populationen. Företaget har även kommit in med kompletteringar avseende den kliniska effekten över tid jämfört med naturalförloppet samt modifierat ett antal parametrar i analyserna jämfört med tidigare ansökningar.

Företaget har redovisat en genomsnittlig kostnad per vunnet QALY för de fyra patientpopulationerna F/F, F/MF, F/RF, och F/G, vilken uppgår till cirka 2,1 miljoner kronor, baserat på ansökt AUP.

Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen), har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Kaftrio, Kalydeco, Symkevi, och Orkambi inom läkemedelsförmånerna från den 1 december 2022. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Kaftrio, Kalydeco, Symkevi, samt Orkambi till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

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

Av 15 § förmånslagen framgår att ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

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

1867/2022

Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § förmånslagen ska sökanden och regionerna enligt 9 § samma lag ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

TLV gör följande bedömning

Cystisk fibros (CF) innebär att tjockt, segt slem produceras och ansamlas i slemproducerande organ i kroppen, bland annat i lungorna, bukspottkörteln, lever och svettkörtlar. Sjukdomen har allvarliga effekter på bland annat lungfunktion och matsmältning. Sjukdomen är livslång, fortskridande och innebär en försämrad livskvalitet och kraftigt förkortad livslängd för en majoritet av patienterna. TLV bedömer att svårighetsgraden för CF generellt är mycket hög, även om det finns stor individuell variation.

Jämförelsealternativ för patienter som är homozygota för F508del-mutationen

TLV bedömer liksom företaget att Orkambi är kliniskt relevant jämförelsealternativ till Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco vid behandling av patienter som är homozygota för F508del-mutationen (F/F-genotyp). Orkambi har ingått i läkemedelsförmånerna sedan år 2018, dnr 45/2018 och används av aktuell patientgrupp. Inom ramen för det ärendet ingick företaget och regionerna en sidoöverenskommelse, som utgjorde en del av underlaget när TLV beslutade om pris och subvention. Sidoöverenskommelsen har inneburit att företaget har återbetalat en del av kostnaden för användningen av Orkambi till regionerna och var en förutsättning för att Orkambi skulle inkluderas i läkemedelsförmånerna. Den 30 juni 2022 löpte avtalstiden ut för denna sidoöverenskommelse utan att någon ny upprättades. Sedan den 1 juli 2022 är det därför det fastställda priset (AUP) som utgör faktisk kostnad för Orkambi. Med anledning av detta initierade TLV den 4 juli 2022 en omprövning av Orkambi, dnr 2198/2022. Syftet var att säkerställa att kostnaden för Orkambi är rimlig utifrån 15 § förmånslagen.

Trepartsöverläggningar har ägt rum inom ramen för aktuellt ärende. Överläggningarna har resulterat i att regionerna och företaget har enats om att teckna en sidoöverenskommelse. Utöver all användning av Kaftrio inkluderas även all användning av Kalydeco, Symkevi och Orkambi i sidoöverenskommelsen, vilket medför att kostnaden för att använda Orkambi minskar. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen kan kostnaderna för användning av Orkambi antas vara rimliga. I enlighet med tidigare utredningar av Kaftrio i kombination med Kalydeco, anser TLV därför att Orkambi utgör relevant jämförelsealternativ vid behandling av patienter med F/F-genotyp.

Det finns en subgrupp patienter med F/F-genotyp som tidigare behandlats med Orkambi, men som på grund av terapivikt eller biverkningar avbrutit behandling. För dessa patienter är Orkambi inte ett lämpligt behandlingsalternativ. TLV bedömer därför att ingen behandling utöver bästa understödjande vård är relevant jämförelsealternativ till Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco vid behandling av denna patientsubgrupp.

Jämförelsealternativ för patienter som är heterozygota för F508del-mutationen

Det finns i dagsläget ingen annan CFTR-modulator godkänd för behandling av samtliga patienter som är heterozygota för F508del-mutationen (F/MF-, F/RF- och F/G-genotyper). Baserat på godkänd indikation utgör Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco samt Kalydeco i monoterapi behandlingsalternativ för vissa patienter heterozygota för F508del-mutation. Användningen av dessa behandlingar är dock mycket begränsad. Mot denna bakgrund bedömer TLV i likhet med företaget att ingen behandling utöver bästa

1867/2022

understödjande vård är relevant jämförelsealternativ till Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco vid behandling av patienter som är heterozygota för F508del-mutationen.

Bedömning av underlaget

Sammantaget visar resultaten från de fyra registreringsgrundande kliniska studierna på kliniskt relevanta förbättringar av patientens CFTR-funktion, lungfunktion och livskvalitet efter behandling med Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco för alla utvärderade genotypgrupper, inklusive F/RF, även om vissa osäkerheter föreligger huruvida alla patienter med en F/RF-genotyp kommer att uppnå ett kliniskt meningsfullt svar på behandling. I samtliga redovisade kliniska studier sågs en högre effektstorlek vid behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco jämfört med andra CFTR-modulatorer, vilket styrks av indirekta jämförelser.

Utifrån verkningsmekanismen för Kaftrio i kombination med Kalydeco, de sammantaget goda resultat som sågs i de registreringsgrundande kliniska studierna samt de bibehållna effekterna som sågs i de öppna enarmade förlängningsstudierna, är det rimligt att anta att behandlingen har betydande långtidseffekter. Samtidigt är det svårt att bedöma i vilken utsträckning uppmätta effekter kvarstår under en hel livstid och hur mycket behandlingen påverkar lungfunktionen över tid, samt hur stor påverkan detta slutligen får i termer av vunna levnadsår. Företaget har i nu aktuell ansökan redovisat resultat från en långtidsstudie som undersöker i vilken utsträckning behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco påverkar patienters lungfunktion över tid, jämfört med en matchad kontrollgrupp baserad på registerdata. Resultaten visar att patienter som behandlas med Kaftrio i kombination med Kalydeco har en statistiskt signifikant mer stabil lungfunktion över en period på två år jämfört med den matchade kontrollgruppen. Även om TLV anser att resultaten avseende den relativa effektstorleken bör tolkas med försiktighet bedömer TLV att studien ger stöd till ett justerat antagande gällande förändring över tid av lungfunktion jämfört med i de tidigare besluten, dnr 1491/2021 och 1749/2020.

TLV bedömer att det är osäkert om livskvalitetsvikterna som företaget tillämpar i sitt grundscenari och är kopplade till lungfunktion återspeglar sjukdomens sanna påverkan på den hälsorelaterade livskvaliteten. Med anledning av detta tillämpar TLV andra livskvalitetsvikter i sitt grundscenari, samt undersöker i känslighetsanalyser i vilken utsträckning olika livskvalitetsvikter som inte är kopplade till lungfunktion påverkar de hälsoekonomiska resultaten.

Företaget har till skillnad från tidigare ansökningar inkluderat behandlingens påverkan på anhörigas livskvalitet. TLV bedömer att företagets tillvägagångssätt sannolikt leder till en konservativ uppskattning av behandlingens påverkan på anhörigas livskvalitet. I enlighet med TLV rådande praxis exkluderar TLV påverkan på anhörigas livskvalitet i sitt grundscenari men undersöker i känslighetsanalyser vilket genomslag antagandet får på resultaten.

Företaget antar att följsamheten till behandlingen med Kaftrio och Kalydeco är lägre än vad som observerats i de kliniska studierna utan att detta påverkar den kliniska effekten som uppnåddes i dessa. I företagets analys påverkar följsamhet till behandling enbart läkemedelskostnader. Antagandet har stor påverkan på resultaten på grund av företagets höga ansökta pris. TLV har tagit fram nya data som visar att följsamheten till behandling med Orkambi är relativt hög i Sverige. TLV räknar därför med en högre följsamhet till Kaftrio och Kalydeco jämfört med företaget.

1867/2022

Företagets antagande om en prisreduktion vid patentutgång är en drivande parameter av resultatet i de hälsoekonomiska analyserna. TLV exkluderar liksom tidigare, exempelvis dnr 1552/2019, detta antagande i sina analyser.

Resultaten av TLV:s hälsoekonomiska analys

TLV presenterar mot bakgrund av innehållet i sidoöverenskommelsen en genomsnittlig kostnad per vunnet QALY för de fyra patientpopulationerna aktuella för behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco samt Orkambi, F/F, F/MF, F/RF, och F/G. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 980 000 kronor. Sidoöverenskommelsens uppbyggnad medför att läkemedelskostnaden per patient förväntas bli lägre över tid. TLV har tagit fram ett flertal känslighetsanalyser som visar att resultaten är relativt robusta. En sammanvägd bedömning av resultaten visar att kostnaden per vunnet QALY ligger i linje med det som TLV vanligtvis accepterar för sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Kaftrio är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

Sidoöverenskommelsen mellan regionerna och företaget börjar gälla den 1 december 2022, varför TLV finner att beslutet ska börja gälla först den 1 december 2022.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, läkemedelschefen Maria Landgren, docenten Gerd Lärffars och professorn Sofia Kälvemarm Sporrang. Föredragande har varit enhetschefen Jonathan Lind Martinsson.

Staffan Bengtsson

Jonathan Lind Martinsson

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.