

Datum
2021-05-20**Vår beteckning**
3500/2020**SÖKANDE**Vertex Pharmaceuticals AB
Torsgatan 13
111 23 Stockholm**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket avslår ansökan om att Symkevi filmdragerade tabletter, i kombinationsregim med ivakaftor 150 mg tabletter, ska ingå i läkemedelsförmånerna.

ANSÖKAN

Vertex Pharmaceuticals AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs enligt följande tabell.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Symkevi	Filmdragerad tablett	50 mg tezakaftor, 75 mg ivakaftor	28 tabletter	039310	72 936,00
Symkevi	Filmdragerad tablett	100 mg tezakaftor, 150 mg ivakaftor	28 tabletter	396604	72 936,00

Läkemedlet Symkevi är godkänt för behandling i kombination med ivakaftor 150 mg tabletter. Kalydeco är det enda godkända läkemedlet med ivakaftor 150 mg som verksamt substans. Ansökan avser alltså Symkevi i kombination med Kalydeco. TLV har tidigare beslutat att Kalydeco, som monoterapi och i kombination med Kaftrio, inte ska ingå i förmånerna (dnr 2591/2020).

Cystisk fibros, CF, 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, Orkambi, Symkevi och Kaftrio. Samtliga läkemedel marknadsförs av företaget Vertex Pharmaceuticals AB.

Orkambi ingår i läkemedelsförmånerna sedan år 2018 (dnr 45/2018). Inom ramen för det ärendet tecknade företaget och regionerna en sidoöverenskommelse som innebär att regionerna och företaget har kommit överens om en årlig takkostnad för samtliga behandlade patienter med Orkambi, samt att denna takkostnad också ska omfatta eventuella tillkommande produkter från företaget som är aktuella för samma patientpopulation. Detta har betydelse i det aktuella ärendet, eftersom indikationen för Symkevi delvis överlappar med den för Orkambi (patienter 6 år och äldre som är homozygota för mutationen F508del i CFTR-genen) och att dessa patienter således omfattas av den årliga takkostnaden i den tidigare sidoöverenskommelsen. Sidoöverenskommelsen innebär också att tillkommande CFTR-modulerande produkter och patientpopulationer ska hanteras enligt samma avtalskonstruktion.

Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen), har trepartsöverläggningar ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget i det aktuella ärendet. Företaget och regionerna har vid dessa trepartsöverläggningar inte nått en överenskommelse om en utökad takkostnad som skulle möjliggöra att Symkevi i kombination med Kalydeco inkluderas i nuvarande avtalskonstruktion.

UTREDNING I ÄRENDET

Behandling med Symkevi i kombination med Kalydeco är avsedd för patienter 6 år och äldre som är homozygota för mutationen F508del i CFTR-genen (F/F) eller heterozygota för F508del i kombination med en andra mutation förknippad med residualfunktion (viss kvarvarande funktion) i CFTR-proteinet (F/RF).

Symkevi innehåller en kombination av substanserna tezakaftor och ivakaftor. Kalydeco innehåller enbart ivakaftor. Tezakaftor ökar mängden CFTR och ivakaftor förbättrar funktionen av CFTR vid cellytan, vilket leder till ökad CFTR-aktivitet uppmätt som CFTR-medierad kloridtransport

3500/2020

Behandlingen är avsedd som tillägg till bästa understödande behandling. Företaget anser att Orkambi (utöver bästa understödande behandling) utgör relevant jämförelsealternativ för F/F-populationen. För F/RF populationen anser företaget att enbart bästa understödande behandling utgör relevant jämförelsealternativ.

Effekten av Symkevi i kombination med Kalydeco har påvisats i två dubbelblinda, kontrollerade fas 3-studier av F/F-patienter (24 veckor) respektive av F/RF-patienter (8 veckor) och en öppen förlängningsstudie (96 veckor) som inkluderade både F/F- och F/RF-patienter. Effekten hos den pediatrika populationen (F/F- och F/RF-patienter) har studerats i en dubbelblind, kontrollerad fas 3-studie (8 veckor). Eftersom de kliniska studierna av F/F-patienter inte jämförde Symkevi i kombination med Kalydeco med det relevanta jämförelsealternativet Orkambi redovisar företaget en indirekt jämförelse (ITC).

Ansökt pris för Symkevi är 73 982,25 kronor (AUP) för 28 tabletter (vilket motsvarar 28 dagars behandling). Ansökt pris för Kalydeco, 28 tabletter för kombinationsbehandling, är 66 970,25 kr (AUP). Detta ger en årsbehandlingskostnad per patient på cirka 1,8 miljoner kronor.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys för varje patientpopulation. För F/F-populationen över 12 år jämförs Symkevi i kombination med Kalydeco i tillägg till bästa understödande behandling med Orkambi i en prisjämförelse. För samma patientgrupp, mellan åldrarna 6–11 år har företaget kommit in med en kostnadsnyttoanalys. För F/RF-populationen jämförs Symkevi i kombination med Kalydeco i tillägg till bästa understödande behandling, med enbart bästa understödande behandling i två analyser - en för patienter mellan 6–11 år och en för patienter 12 år och äldre. Företaget har även kommit in med resultatet av en analys av F/F-patienter som avbryter behandling med Orkambi.

För F/F-populationen över 12 år visar prisjämförelse att läkemedelskostnaden till ansökt AUP vid behandling med Symkevi i kombination med Kalydeco överstiger läkemedelskostnaden till fastställt AUP vid behandling med Orkambi. För F/F-patienter mellan 6–11 år vinner patienter som behandlas med Symkevi i kombination med Kalydeco 1,15 kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs). Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 2,6 miljoner kronor. Företaget uppskattar att kostnaden per vunnet QALY för patienter som avbryter behandling med Orkambi är 0 kronor per vunnet QALY.

I företagens grundscenario för F/RF-populationen, 12 år och äldre, vinner patienter som behandlas med Symkevi i kombination med Kalydeco 3,87 QALYs, jämfört med patienter som enbart får bästa understödande behandling. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 3,5 miljoner kronor. För F/RF-patienter mellan 6–11 år vinner patienter som behandlas med Symkevi i kombination med Kalydeco 3,87 QALYs. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 4,2 miljoner kronor.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan 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

3500/2020

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.).

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 de slemproducerande körtlarna i kroppen utsöndrar ett alltför segt slem som framför allt påverkar lungorna, mag-tarmkanalen och bukspottskörteln. 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.

TLV bedömer liksom företaget att Orkambi (utöver bästa understödjande behandling) är relevant jämförelsealternativ till Symkevi i kombination med Kalydeco för homozygota F/F-patienter. Bedömningen bygger på att Orkambi ingår i läkemedelsförmånerna och används av aktuell patientgrupp. För heterozygota F/RF-patienter bedömer TLV liksom företaget att enbart bästa understödjande behandling är relevant jämförelsealternativ eftersom det saknas annan CFTR-modulerande behandling för denna patientgrupp.

Resultaten i de kliniska studierna visar att lungfunktionen, mätt som ppFEV₁, förbättrades med i genomsnitt 2,0-3,4 procentenheter (F/F-populationen) respektive 6,5-7,5 procentenheter (F/RF-populationen) hos patienter som behandlades med Symkevi i kombination med Kalydeco. Sammantaget bedömer TLV att den kliniska effekten av Symkevi i kombination med Kalydeco hos F/F-patienter är måttlig och på jämförbar nivå med Orkambi men med bättre biverkningsprofil. Den kliniska effekten hos F/RF-patienter bedöms som god och signifikant bättre än enbart bästa understödjande behandling. TLV bedömer också att det är rimligt att anta att behandling med Symkevi i kombination med Kalydeco har långtidseffekter, men konstaterar samtidigt att det är svårt att bedöma hur

3500/2020

mycket den fortsatta försämringen av lungkapacitet kan bromsas under en livstid, samt hur stor påverkan detta slutligen får i termer av vunna levnadsår.

TLV har tidigare utrett Symkevi i kombination med Kalydeco och bedömde då att underlaget var förknippat med flera osäkerheter (dnr 2216/2018 och 2217/2018) samt att kostnaden per vunnet QALY sannolikt skulle överstiga företagets estimat. Flera osäkerheter som identifierats i det aktuella underlaget för Symkevi i kombination med Kalydeco är också desamma som TLV noterat i utredningar av andra CFTR-modulerande läkemedel (dnr 1749/2020 och 2591/2020).

I företagets analyser överstiger kostnaden per vunnet QALY den nivå som TLV vanligtvis accepterar vid sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad. Med anledning av den höga kostnaden per vunnet QALY i dessa analyser och att trepartsöverläggningarna inte resulterade i någon sidoöverenskommelse gör TLV bedömningen att ytterligare analyser inte behövs av behandling med Symkevi i kombination med Kalydeco.

I vissa tidigare ärenden har TLV accepterat en högre kostnad per vunnet QALY, exempelvis för Orkambi (dnr 45/2018). Det aktuella ärendet skiljer sig från dessa ärenden bland annat då antalet behandlande patienter förväntas bli högre än för Orkambi. Sammantaget bedömer TLV att det inte finns tillräckliga skäl att acceptera en högre kostnad per vunnet QALY för Symkevi, än vad TLV vanligtvis gör vid sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Symkevi i kombination med Kalydeco inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Överläkaren Margareta Berglund Rödén (ordförande), Intressepolitiska chefen Eva-Maria Dufva, Överläkaren Inge Eriksson, Universitetslektorn Martin Henriksson, Professorn Ewa Swahn samt Överläkaren Maria Strandberg. Ärendet har föredragits av enhetschefen Jonathan Lind Martinsson.

Margareta Berglund Rödén

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.