

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Kaftrio (elexakaftor/teza- kaftor/ivakaftor), Kalydeco (ivakaftor) och Symkevi (tezakaftor/ivakaftor)

Utvärderade indikationer

Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco för behandling av cystisk fibros hos patienter 6 år och äldre som har minst en *F508del*-mutation i *CFTR*-genen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator).

Kalydeco i monoterapi för behandling av patienter med cystisk fibros (CF) och som har en *R117H-CFTR*-mutation eller en av följande regleringsmutationer (klass III) i *CFTR*-genen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N eller S549R

Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco för behandling av patienter med cystisk fibros (CF) 6 år och äldre som är homozygota för *F508del*-mutationen eller är heterozygota för *F508del*-mutationen och har en av följande mutationer i *CFTR*-genen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, och 3849+10kbC→T.

Förslag till beslut

Bifall

Översikt

Produkten	
Varumärke	Kaftrio, Kalydeco och Symkevi
Aktiv substans	elexakaftor, tezakaftor, ivakaftor; ivacaftor; tezakaftor, ivakaftor
ATC-kod	R07AX32, R07AX02 och R07AX31
Beredningsform	Tabletter (Kaftrio, Kalydeco och Symkevi). Granulat (Kalydeco)
Företag	Vertex Pharmaceuticals
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	Kaftrio: 2022-11-18; Kalydeco: 2022-11-18; Symkevi: 2023-04-21
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Cystisk fibros
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	<p>Orkambi utgör relevant jämförelsealternativ till Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco vid behandling av patienter som är homozygota för <i>F508del</i>-mutationen (F/F-genotyp).</p> <p>Ingen behandling utöver bästa understödjande vård (BSC) är relevant jämförelsealternativ till Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco vid behandling av heterozygota patienter (F/MF-, F/RF- och F/G-genotyper), samt patienter med F/F-genotyp som tidigare behandlats med Orkambi men som på grund av terapivikt eller biverkningar avbrutit behandling.</p> <p>Ingen behandling utöver bästa understödjande vård utgör relevant jämförelsealternativ till Kalydeco i monoterapi och Symkevi i kombination med Kalydeco.</p>
Antal patienter i Sverige	Cirka [---] patienter aktuella för behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco ¹ . Cirka [---] patienter aktuella med Kalydeco i monoterapi, cirka [---] med Symkevi i kombination med Kalydeco (indikationen överlappar delvis med Kaftrio i kombination med Kalydeco)
Beskrivning av marknaden	
Prognostiserat försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	Cirka [-----] per år (AUP)

¹ Antalet patienter som är aktuella för behandling med Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco. Källa: CF-registret (kvalitetsregister för cystisk fibros), 2022-07-12. Urvalskriterier: 1) besök efter 2019-01-01; 2) minst en *F508del*-mutation i *CFTR*-genen; 3) ålder >6,0 år 2022-07-12. Exklusionskriterier: patienter som hade genomgått lungtransplantation exkluderades.

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Kaftrio	100 mg elex-akaftor, 50 mg tezakaftor, 75 mg ivakaftor	56 st tabletter	102 905,00	103 951,25
Kaftrio	50 mg elex-akaftor, 25 mg tezakaftor, 37,5 mg ivakaftor	56 st tabletter	102 905,00	103 951,25
Kalydeco	150 mg iva-kaftor	28 st tabletter	80 000,00	81 046,25
Kalydeco	75 mg ivakaftor	28 st tabletter	80 000,00	81 046,25
Kalydeco	150 mg iva-kaftor	56 st tabletter	160 000,00	161 046,25
Kalydeco	25 mg ivakaftor	56 st dospåsar	160 000,00	161 046,25
Kalydeco	50 mg ivakaftor	56 st dospåsar	160 000,00	161 046,25
Kalydeco	75 mg ivakaftor	56 st dospåsar	160 000,00	161 046,25
Symkevi	100 mg te-zakaftor, 150 mg ivakaftor	28 st tabletter	70 502,00	71 548,25
Symkevi	50 mg te-zakaftor, 75 mg ivakaftor	28 st tabletter	70 502,00	71 548,25

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

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

Diarienummer: 1867/2022, 1913/2022 och 3631/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: **Bifall**

- 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 är fortskridande och har allvarlig påverkan på bland annat lungfunktion och matsmältning.
- CF orsakas av mutationer i genen för proteinet CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) och är ärftlig. CFTR-proteinet är en så kallad kloridkanal. Det leder kloridjoner över cellmembranet i slemproducerande organ i kroppen. Mutationer i *CFTR*-genen leder till att detta protein fungerar sämre eller saknas helt eller delvis.
- CF innebär försämrad livskvalitet och kraftigt förkortad livslängd för en majoritet av patienterna. TLV bedömer att svårighetsgraden är mycket hög.
- Kaftrio innehåller substanserna elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor. Kalydeco innehåller ivakaftor. Tezakaftor och elexakaftor ökar mängden av CFTR-proteinet på cellytan. Ivakaftor förbättrar CFTR-proteinets funktion.
- 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 med F/F-, F/MF-, F/RF- och F/G-genotyper i ansökan. Detta eftersom Kaftrio i kombinationsbehandling med Kalydeco har fått en utökad indikation.
- Kalydeco är godkänt både som monoterapi samt som en kombinationsregim med Kaftrio respektive med Symkevi. Inom ramen för de nu aktuella ärendena (dnr 1867/2022, 1913/2022 och 3631/2022) utvärderas samtliga godkända indikationer för Kalydeco.
- Företaget har i de aktuella ärendena kommit in med nytt kliniskt underlag utöver det som ingick i tidigare ärenden med dnr 1491/2021 och 1749/2020 (Kaftrio i kombination med Kalydeco). I aktuellt underlag beskrivs endast nytillkomna kliniska data, som gäller behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco. I övrigt baseras TLV:s bedömningar på de tidigare underlagen.
- Avseende det kliniska underlaget för Kalydeco i monoterapi samt Symkevi i kombination med Kalydeco hänvisar företaget till tidigare inskickade underlag (dnr 1528/2021, 3500/2020 och 2216/2018).
- 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.
- TLV bedömer att Orkambi utgör relevant jämförelsealternativ till Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco vid behandling av patienter som är homozygota för *F508del*-mutationen (F/F-genotyp). Vid behandling av heterozygota patienter (F/MF-, F/RF- och F/G-genotyper) bedömer TLV att ingen behandling utöver bästa understödjande

vård (BSC) är relevant jämförelsealternativ. Detsamma gäller patienter med F/F-genotyp som tidigare behandlats med Orkambi men som på grund av terapivikt eller biverkningar avbrutit behandling.

- Vidare bedömer TLV att ingen behandling utöver bästa understödjande vård även utgör relevant jämförelsealternativ till Kalydeco i monoterapi samt Symkevi i kombination med Kalydeco.
- Kliniska studier visar på kliniskt relevanta förbättringar av patientens CFTR-funktion, lungfunktion och livskvalitet efter behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco för alla utvärderade genotypgrupper. Effektstorleken vid behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco var högre än det som i redovisade kliniska studier och indirekta jämförelser sågs för andra CFTR-modulatorer (Orkambi och Symkevi i kombination med Kalydeco). Utifrån verkningsmekanismen för Kaftrio och Kalydeco och de sammantaget goda resultat som sågs i kliniska studier är det rimligt att anta att behandlingen har långtidseffekter.
- Företaget har i nu aktuell ansökan redovisat resultat från en förlängningsstudie med upp till två-års data från två av de pivotala studierna som undersöker i vilken utsträckning behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco påverkar patienters lungfunktion över tid, jämfört med en matchad kontrollgrupp baserat på CFTRm-obehandlade patienter. TLV bedömer att studien ger stöd till ett justerat antagande gällande förändring över tid av lungfunktion jämfört med naturalförloppet, jämfört med i de tidigare besluten, dnr 1491/2021 och 1749/2020.
- Företaget har kommit in med uppdaterade hälsoekonomiska analyser för patienter aktuella för behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco, Kalydeco i monoterapi, samt Symkevi i kombination med Kalydeco.
- Den totala läkemedelskostnaden per patient och år för Kaftrio i behandlingsregim med Kalydeco uppgår till 2 413 226 kronor till ansökt AUP. Den totala läkemedelskostnaden per patient och år för Kalydeco i monoterapi uppgår till 2 100 791 kronor till ansökt AUP. Den totala läkemedelskostnaden per patient och år för Symkevi i kombination med Kalydeco uppgår till 1 990 541 kronor till ansökt AUP.
- Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som gör att kostnaden för användning av Kaftrio, Kalydeco, och Symkevi minskar.
- Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.
- Baserat på TLV:s analyser och resultat bedömer TLV att kostnaden för Kaftrio i kombination med Kalydeco, Kalydeco i monoterapi, samt Symkevi i kombination med Kalydeco, med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen, är rimlig i förhållande till relevanta jämförelsealternativ.
- Sammantaget bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Kaftrio, Kalydeco och Symkevi ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	3
2.1	Cystisk fibros.....	3
2.2	Läkemedlet.....	4
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	5
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	7
3	Hälsoekonomi.....	15
3.1	Effektmått.....	16
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	23
4	Resultat.....	25
4.1	Företagets grundscenario för Kaftrio i kombination med Kalydeco.....	25
4.2	Företagets grundscenario för Kalydeco i monoterapi.....	26
4.3	Företagets grundscenario för Symkevi i kombination med Kalydeco.....	26
4.4	TLV:s grundscenario för Kaftrio i kombination med Kalydeco.....	28
4.5	TLV:s grundscenario för Kalydeco i monoterapi.....	31
4.6	TLV:s grundscenario för Symkevi i kombination med Kalydeco.....	32
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	35
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	35
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.....	35
6	Regler och praxis.....	36
6.1	Den etiska plattformen.....	36
6.2	Författningstext m.m.	36
7	Sammanvägning.....	37
8	Referenser.....	40
	Bilagor.....	42
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	42

1 Bakgrund

Kaftrio, Kalydeco och Symkevi marknadsförs av företaget Vertex Pharmaceuticals. Det finns i dagsläget ytterligare en CFTR-modulator godkänd för behandling av cystisk fibros, nämligen Orkambi (lumakaftor/ivakaftor). Även Orkambi marknadsförs av Vertex Pharmaceuticals och ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna.

Inom ramen för de aktuella ärendena (dnr 1867/2022, dnr 1913/2022 och dnr 3631/2022) utvärderas Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco, Kalydeco i monoterapi samt Kalydeco i kombinationsregim med Symkevi.

TLV har tidigare utrett Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco och Kalydeco i monoterapi (dnr 1491/2021, dnr 1528/2021, dnr 1749/2020 och dnr 2591/2020), samt Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco (dnr 3500/2020 och dnr 2216/2018). Kostnaden per vunnet QALY för behandlingen översteg i TLV:s samtliga analyser den nivå som TLV vanligtvis accepterar vid behandling av sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad. TLV bedömde att kostnaderna för användning av Kaftrio i kombination med Kalydeco samt av Kalydeco i monoterapi eller i kombination med Symkevi inte var rimliga. Dessa ansökningar avlogs därför.

Inom ramen för de nu aktuella ansökningarna avseende Kaftrio i kombination med Kalydeco har företaget hänvisat till sitt tidigare underlag (dnr 1491/2021), men har även kommit in med nya kompletteringar. Nedan sammanfattas de viktigaste skillnaderna mellan företagets aktuella ansökan och de tidigare ansökningarna:

- Aktuell subventionsansökan för Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco avser samtliga patienter med minst en *F508del*-mutation i CFTR-genen (F/unspecified) i åldern sex år och äldre. Tidigare ansökan avsåg endast behandling av motsvarande patienter i åldern tolv år och äldre.
- Eftersom aktuell ansökan avser ett bredare åldersspann har företaget inkommit med kliniska data för patienter i åldern 6–11 år.
- Företaget har kompletterat ansökan med en matchad indirekt analys från en pågående observationell studie som är en förlängningsstudie av två av de pivotala studierna för Kaftrio i kombination med Kalydeco. Syftet med analysen är att redovisa i vilken utsträckning behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco påverkar patienters lungfunktion över tid jämfört med naturalförloppet utifrån registerdata för CFTRm-obehandlade patienter.
- Företaget har inkommit med en reviderad hälsoekonomisk analys. Till skillnad från tidigare ansökan inkluderar företaget nu även patienter i åldern 6–11 år.
- Företaget har dessutom uppdaterat och justerat ett flertal parametrar och antaganden i den hälsoekonomiska analysen. Företagets uppdateringar baseras på den nytillkomna indirekta studien, den utökade indikationen, samt på reviderade antaganden avseende livskvalitet och följsamhet till behandling.

Inom ramen för de nu aktuella ansökningarna avseende Kalydeco i monoterapi och Symkevi i kombination med Kalydeco hänvisar företaget till tidigare ansökningar (dnr 1528/2021, 2216/2018 och 3500/2020). I aktuellt underlag beskrivs endast nytillkomna kliniska data. I övrigt baseras TLV:s bedömningar på de tidigare underlagen (dnr 1491/2021 och dnr 1528/2021, samt 2216/2018 och 3500/2020).

Betydelsen av sidoöverenskommelsen för Orkambi för de aktuella ärendena

Orkambi är en CFTR-modulator godkänd för behandling av cystisk fibros hos patienter med en F/F-mutation i *CFTR*-genen.

Orkambi har ingått i läkemedelsförmånerna sedan år 2018 (dnr 45/2018). Inom ramen för det ärendet enades företaget och regionerna om att teckna en sidoöverenskommelse som medförde att kostnaden för att använda Orkambi minskade. Sidoöverenskommelsen mellan företaget och regionerna var en förutsättning för att Orkambi skulle inkluderas i läkemedelsförmånerna. Denna sidoöverenskommelse upphörde den 30 juni 2022 och ingen ny överenskommelse som sänker kostnaderna för behandlingen har tecknats. Behandlingskostnaden för Orkambi är därför högre nu än den var vid beslutstillfället år 2018.

Mot bakgrund av detta fattade TLV beslut den 4 juli 2022 om att inleda en omprövning av subventionsbeslutet för Orkambi.

Trepartsöverläggningar i de aktuella ärendena

Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen), har TLV, regionerna och företaget haft trepartsöverläggningar inom ramen för de aktuella ärendena.

Trepartsöverläggningar kan resultera i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Genom en sidoöverenskommelse åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av läkemedlen till regionerna. Sidoöverenskommelsen kan tillföras TLV:s ärende och utgör då en del av beslutsunderlaget.

Regionerna och företaget är avtalsparter i en sidoöverenskommelse. TLV är inte avtalspart. TLV:s roll är att skapa de praktiska förutsättningarna så att överläggningen kan äga rum inom ramen för handläggningen av ärendet.

Företaget och regionerna har vid de trepartsöverläggningar som ägde rum inom ramen för de aktuella ärendena, dnr 1867/2022, dnr 1913/2022 och dnr 3631/2022 nått en överenskommelse vilket betyder att ett avtal har tecknats för Kaftrio, Kalydeco och Symkevi. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Kaftrio, Kalydeco, Symkevi och även 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.

2 Medicinskt underlag

Medicinskt underlag för Kaftrio i kombination med Kalydeco

2.1 Cystisk fibros

Cystisk fibros (CF) är en ärftlig fortskridande sjukdom som har allvarliga effekter på bland annat lungfunktion och matsmältning [1-3]. Sjukdomen innebär en försämrad livskvalitet och kraftigt förkortad livslängd för en majoritet av patienterna.

CF orsakas av mutationer i genen för proteinet CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) vilket leder till att detta protein fungerar sämre eller saknas helt eller delvis.

CFTR-proteinet är en så kallad kloridkanal. Det leder kloridjoner över epitelcellmembran² och hjälper till att upprätthålla balansen mellan salt och vatten i slemproducerande organ i kroppen (bland annat i lungorna, bukspottkörteln, lever och svettkörtlar). Bristfällig kloridtransport till följd av defekter i CFTR-proteinet resulterar i att tjockt, segt slem produceras och ansamlas i dessa organ. Lungorna är särskilt utsatta. Ansamling av tjockt slem i lungbronkerna leder till kroniska andningsbesvär. Vidare innebär det tjocka slemmet att bakterier lättare fastnar i luftvägarna och orsakar långdragna och svårbehandlade luftvägsinfektioner. Med tiden kan infektionerna leda till permanenta lungskador inklusive bildandet av ärrvävnad (fibros) och cystor i lungorna.

Det tjocka slemmet kan också blockera magtarmkanalen och bukspottkörteln, vilket resulterar i matsmältningsproblem och svårighet att tillgodogöra sig maten.

Det föds cirka 20 barn med CF i Sverige varje år. Det finns idag cirka 730 patienter med CF i Sverige, varav majoriteten (60–65 procent) är vuxna. Förväntad medianöverlevnad vid CF är i Sverige idag drygt 50 år [1, 2], vilket är bland de högsta i världen [2]. Respiratorisk insufficiens är den primära dödsorsaken vid CF (95 procent av fallen). Mot denna bakgrund utgör bromsad försämring av lungfunktionen ett viktigt mål vid behandlingen.

F508del-mutation i CFTR-genen

CFTR-genen ärvs i två upplagor, så kallade alleler, en från respektive förälder. Det krävs mutationer i båda alleler för att en person ska utveckla CF. Hittills har över 2 000 mutationer i CFTR-genen som kan orsaka CF identifierats.

Den vanligaste av de identifierade mutationerna i CFTR-genen kallas *delta F508 (F508del)*. *F508del*-mutationen leder till en defekt i bearbetningen (veckningen) av CFTR-proteinet samt i transporten av det bildade proteinet upp till cellytan. Dessutom reagerar inte proteinet (kloridkanalen) adekvat på öppningssignaler. Cirka 50 procent av de svenska CF-patienterna uppvisar denna mutationstyp i båda sina alleler av CFTR-genen (en mutation i vardera allel från respektive förälder) och är då homozygota för mutationen *F508del* (F/F-genotyp). Ytterligare cirka 40 procent av de svenska CF-patienterna är heterozygota för mutationen *F508del*. Det betyder att de har denna mutationstyp i endast en av sina alleler av CFTR-genen och någon annan mutationstyp i den andra allelen.

Andra relevanta mutationer som ses hos patienter med CF är:

- Minimalfunktionsmutationer (MF) - mutationer som inte ger något funktionellt CFTR.
- Residualfunktionsmutationer (RF) - mutationer som resulterar i CFTR med viss kvarvarande funktion. Hur stor den kvarstående funktionen är kan variera mellan olika typer av RF-mutationer.

² Epitelceller är celler som täcker kroppens inre och yttre ytor genom att bilda lager (epitel) eller samlingar.

- Klass III-regleringsmutationer (gatingmutationer, G) – mutationer som gör att CFTR inte reagerar som den ska på öppningssignaler och kloridkanalen kan därmed inte hållas öppen under tillräckligt lång tid för en optimal funktion. Detta resulterar i mycket låg grad av CFTR-funktion eller obefintlig sådan.

2.2 Läkemedlet

Kaftrio, vilket innehåller de aktiva substanserna elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor, är en så kallad CFTR-modulator, det vill säga ett läkemedel med förmågan att modulera effekten av det defekta proteinet. Kaftrio är avsett för en kombinationsregim med Kalydeco (ivakaftor). Läkemedlet fick centralt marknadsgodkännande av Europeiska kommissionen i augusti 2020 och klassificerades som säräkemedel den 14 december 2018.

Kalydeco, vilket innehåller den aktiva substansen ivakaftor, är liksom Kaftrio en CFTR-modulator. Kalydeco fick centralt marknadsgodkännande av Europeiska kommissionen 2012 och är godkänt både som monoterapi samt som en kombinationsregim med antingen Kaftrio (elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor) eller Symkevi (tezakaftor och ivakaftor). Läkemedlet klassificerades som säräkemedel den 8 juli 2008.

2.2.1 Indikation

Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco tabletter har den 1 juli 2022 fått utökad indikation och är nu godkänt för behandling av CF hos patienter sex år och äldre (tidigare tolv år och äldre) som har minst en *F508del*-mutation i *CFTR*-genen.

Kalydeco är godkänt både som monoterapi samt som en kombinationsregim med Kaftrio respektive med Symkevi. Inom ramen för de aktuella ärendena (dnr 1867/2022, 1913/2022 och 3631/2022) utvärderas samtliga godkända indikationer för Kalydeco.

Företaget har i de aktuella ärendena kommit in med nytt kliniskt underlag utöver det som ingick i tidigare ärenden för Kaftrio i kombination med Kalydeco, dnr 1491/2021 och dnr 1528/2021 (Kaftrio och Kalydeco). I aktuellt underlag beskrivs därför endast nytillkomna kliniska data för Kaftrio i kombination med Kalydeco. I övrigt baseras TLV:s bedömningar på tidigare kliniska underlag (dnr 1491/2021 och dnr 1528/2021).

2.2.2 Verkningsmekanism

Tezakaftor och elexakaftor är så kallade CFTR-korrigerare som binder till olika platser på CFTR-proteinet. Tezakaftor och elexakaftor förbättrar CFTR-proteinets bearbetning (veckning) och transport upp till cellytan. Därigenom ökar dessa substanser mängden av funktionellt CFTR-protein på cellytan.

Ivakaftor är en så kallad CFTR-förstärkare. Ivakaftor förbättrar CFTR-proteinets funktion genom att öka sannolikheten för kanalöppningen när det nått cellytan.

2.2.3 Dosering/administrering

Behandlingen med Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av att behandla CF. Om patientens genotyp är okänd ska en noggrann och validerad genotypningsmetod användas för att bekräfta förekomst av minst en *F508del*-mutation.

Vuxna och barn som är sex år och äldre ska doseras enligt Tabell 1 nedan.

Tabell 1. Doseringsrekommendation för patienter sex år och äldre.

Ålder	Morgondos	Kvällsdos
6 år till < 12 år, < 30 kg	Två tabletter elexakaftor 50 mg/ tezakaftor 25 mg/ ivakaftor 37,5 mg	En tablett ivakaftor 75 mg
6 år till < 12 år, ≥ 30 kg	Två tabletter elexakaftor 100 mg/ tezakaftor 50 mg/ ivakaftor 75 mg	En tablett ivakaftor 150 mg
≥12 år	Två tabletter elexakaftor 100 mg/ tezakaftor 50 mg/ ivakaftor 75 mg	En tablett ivakaftor 150 mg

Morgon- och kvällsdosen ska tas med cirka tolv timmars mellanrum tillsammans med mat som innehåller fett. Tabletterna får inte tuggas, krossas eller delas innan de sväljs.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Jämförelsealternativ

Kaftrio och Kalydeco är avsedda som tilläggsbehandling till bästa understödjande behandling.

För patienter med F/F-genotyp anger företaget Orkambi, i tillägg till bästa understödjande behandling, som relevant jämförelsealternativ till Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco. Företaget motiverar valet med att Orkambi är den enda CFTR-modulatorn avsedd för patienter med F/F-genotyp som omfattas av läkemedelsförmånerna.

För resterande patientgrupper anser företaget att enbart bästa understödjande vård är relevant jämförelsealternativ.

TLV:s diskussion

Det finns totalt fyra läkemedel som i nuläget kan påverka den underliggande orsaken till CF (det vill säga det defekta CFTR-proteinet), så kallade CFTR-modulatorer: Orkambi, Kalydeco, Symkevi och Kaftrio. Dessa fyra läkemedel är avsedda som tilläggsbehandling till bästa understödjande behandling. Se tabell 2 för en översikt av CFTR-modulerande läkemedel samt godkända indikationer.

Tabell 2. CFTR-modulatorer samt indikation baserat på underliggande genetiska mutationer

	F/F	F/MF	F/RF	F/unspecified	R117H/unspecified*
Orkambi	≥2 år	Ej godkänt	Ej godkänt	Ej godkänt	Ej godkänt
Symkevi + Kalydeco	≥6 år	Ej godkänt	≥6 år**	Ej godkänt	Ej godkänt
Kaftrio + Kalydeco	≥6 år	≥6 år	≥6 år	≥6 år, endast för patienter som också har en <i>F508del</i> -mutation (F/G)	≥6 år, endast för patienter som också har en <i>F508del</i> -mutation (F/R117H)
Kalydeco i monoterapi	Ej godkänt	Ej godkänt	Ej godkänt	≥4 månader***	≥4 månader

*R117H är en residualfunktionsmutation (RF-mutation).

**Endast för patienter som har en av följande residualfunktionsmutationer i CFTR-genen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, och 3849+10kbC→T.

***Endast för patienter som har en av följande gatingmutationer i CFTR-genen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N eller S549R. Godkännande för Kalydeco i monoterapi har inte krav på F-allel.

Patienter som är homozygota för *F508del*-mutationen

Baserat på godkänd indikation är både Symkevi, i kombinationsregim med Kalydeco, och Orkambi lämpliga behandlingsalternativ för patienter som är homozygota för *F508del*-mutationen (F/F-genotyp).

Behandlingar som utgör jämförelsealternativ ska vara kliniskt relevanta och kunna betraktas som kostnadseffektiva (TLVAR 2017:1). Med klinisk relevans avses att behandlingen används

i svensk klinisk praxis och att behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. Användningen behöver inte vara omfattande för att uppfylla det förstnämnda kriteriet, men bör heller inte vara obetydlig³. Enligt Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel har endast en patient i Sverige år 2020 hämtat ut Symkevi mot recept på apoteket. Till skillnad från Symkevi ingår Orkambi i läkemedelsförmånerna och används av aktuell patientgrupp.

Orkambi har ingått i läkemedelsförmånerna sedan år 2018 (dnr 45/2018). Inom ramen för det ärendet enades företaget och regionerna om att teckna en sidoöverenskommelse som medförde att kostnaden för att använda Orkambi minskade. Sidoöverenskommelsen mellan företaget och regionerna var en förutsättning för att Orkambi skulle inkluderas i läkemedelsförmånerna. Denna sidoöverenskommelse upphörde den 30 juni 2022 och ingen ny överenskommelse som sänker kostnaderna för behandlingen tecknades. TLV fattade därför beslut den 4 juli 2022 om att inleda en omprövning av subventionsbeslutet för Orkambi.

Trepartsöverläggningar har ägt rum inom ramen för nu aktuella ärenden. Överläggningarna har resulterat i att regionerna och företaget har enats om att teckna en sidoöverenskommelse. I sidoöverenskommelsen inkluderas även användning av Orkambi, 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. Därmed bedömer TLV, i enlighet med företaget samt tidigare utredningar, 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 saknas behandlingsalternativ med CFTR-modulatorer. TLV bedömer därför att ingen behandling utöver bästa understödjande vård är relevant jämförelsealternativ till Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco vid behandling av denna patientgrupp.

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), se tabell 2.

Baserat på godkänd indikation utgör Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco ett behandlingsalternativ för vissa patienter med en F508del-mutation i kombination med en residual-funktionsmutation⁴ (F/RF-genotyp). Symkevi kan dock enligt TLV:s mening inte utgöra relevant jämförelsealternativ till Kaftrio i föreliggande ärende (se ovan).

Därmed bedömer TLV att ingen behandling utöver bästa understödjande vård utgör relevant jämförelsealternativ till Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco vid behandling av heterozygota patienter för F508del-mutationen.

³ Storleken på användningen sätts i relation till bland annat terapiområdets omfattning, antalet behandlingsalternativ och deras respektive användning, hur länge behandlingsalternativet funnits på marknaden mm.

⁴ Patienter som har en F508del-mutation i kombination med en av följande residualfunktionsmutationer i CFTR-genen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, och 3849+10kbC→T.

TLV:s bedömning:*Patienter som är homozygota för F508del-mutationen*

TLV bedömer att Orkambi utgör relevant jämförelsealternativ till Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco vid behandling av patienter som är homozygota för F508del-mutationen (F/F-genotyp).

TLV bedömer att ingen behandling utöver bästa understödjande vård är relevant jämförelsealternativ till Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco vid behandling av subgruppen patienter med F/F-genotyp som tidigare behandlats med Orkambi men som på grund av terapisvikt eller biverkningar avbrutit behandling.

Patienter som är heterozygota för F508del-mutationen

För heterozygota patienter för F508del-mutationen (F/MF-, F/RF- och F/G-genotyper) bedömer TLV att ingen behandling utöver bästa understödjande vård utgör relevant jämförelsealternativ till kombinationsbehandling med Kaftrio och Kalydeco.

I enlighet med tidigare beslut för Kalydeco i monoterapi (dnr 1528/2021 och 2591/2020) och Kalydeco i kombination med Symkevi (dnr 2217/2018), bedömer TLV att ingen behandling utöver bästa understödjande vård utgör relevant jämförelsealternativ till dessa behandlingar.

2.3.2 Svårighetsgrad för tillståndet**TLV:s diskussion**

Patienter homozygota för *F508del*-mutationen samt patienter med minimalfunktionsmutationer eller gatingmutationer uppvisar i regel en mycket svår sjukdomsbild med kraftigt förkortad livslängd jämfört med patienter med residualfunktionsmutationer. Observationsstudier har visat att patienter med residualfunktionsmutationer ofta har en lindrigare sjukdomsbild och bättre långtidsprognos. TLV bedömer att det inte går att fastslå att svårighetsgraden skiljer sig åt på ett avgörande sätt enbart baserat på de underliggande mutationerna, eftersom många andra faktorer också spelar in (exempelvis påverkan av miljön, vilka bakteriella infektioner patienten drabbas av och förekomst av gynnsamma mutationer i andra gener). Följaktligen bedöms sjukdomens svårighetsgrad som generellt mycket hög för hela patientpopulationen.

TLV:s bedömning: CF är en livslång, fortskridande sjukdom som innebär en försämrad livskvalitet och kraftigt förkortad livslängd för en majoritet av patienterna. TLV har tidigare bedömt att svårighetsgraden för CF generellt är mycket hög, även om det finns stor individuell variation (exempelvis i utredningarna av Orkambi dnr 45/2018, Symkevi dnr 3500/2020, Kalydeco dnr 1528/2021 och Kaftrio dnr 1491/2021). TLV finner inte skäl att i denna utredning frånga tidigare bedömningar.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet**2.4.1 Tidigare inskickat underlag****Kliniska studier**

I den senaste ansökan för Kaftrio och Kalydeco i kombinationsregim, dnr 1491/2021 och dnr 1528/2021, ingick fem kliniska studier där effekt och säkerhet av Kaftrio (elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor, förkortas fortsättningsvis ELX/TEZ/IVA) i kombination med Kalydeco (ivakaftor, IVA) utvärderats vid behandling av patienter med CF, tolv år gamla eller äldre, som hade minst en *F508del*-mutation i *CFTR*-genen.

Redovisade kliniska studier för Kaftrio och Kalydeco i kombinationsregim sammanfattas i tabell 3.

Tabell 3. Sammanfattning av tidigare redovisade kliniska studier.

Studie	Studiedesign	Jämförelse- alt.	Studie- population	Primärt effekt- mått	Utfall
Studie 102 <i>AURORA F/MF</i> [4]	Randomiserad, dubbelblindad, 24 veckor	PBO	403 patienter ≥12 år F/MF-genotyp	Absolut föränd- ring i ppFEV1 från baslinjen vid vecka 24	ELX/TEZ/IVA + IVA: 13,9% PBO: -0,4% Δ:14,3; p<0,0001
Studie 103 <i>AURORA F/F</i> [5]	Randomiserad, dubbelblindad, 4 veckor	TEZ/IVA + IVA	107 patienter ≥12 år F/F-genotyp	Absolut föränd- ring i ppFEV1 från baslinjen vid vecka 4	ELX/TEZ/IVA + IVA: 10,4% TEZ/IVA + IVA: 0,4% Δ:10,0; p<0,0001
Studie 104 [6, 7]	Randomiserad, dubbelblindad, 8 veckor	IVA, för F/G- genotyp TEZ/IVA + IVA, för F/RF- genotyp	258 patienter ≥12 år F/G-genotyp eller F/RF- genotyp	Absolut föränd- ring i ppFEV1 från baslinjen vid vecka 8	ELX/TEZ/IVA + IVA*: 3,7% Kontroll*: 0,2% Δ:3,5; p<0,0001
Studie 105 <i>OLE (Interim analysis 3)</i> [8, 9]	Öppen, enar- mad, 192 veckor (pågående)	Ingen kontrol- larm	400 patienter från studie 102 F/MF-genotyp 107 patienter från studie 103 F/F-genotyp	Biverkningar, inkl. allvarliga och livs- hotande biverk- ningar	I linje med AURORA F/MF och AURORA F/F, både avse- ende säkerhet och effekt (inte- rimsresultat till och med uppfölj- ningsvecka 96)
Studie 109 [6]	Randomiserad, dubbelblindad, 24 veckor	TEZ/IVA + IVA	175 patienter ≥12 år F/F-genotyp	Absolut föränd- ring i CFQ-R-RD från baslinjen vid vecka 24	ELX/TEZ/IVA + IVA: 17,1 TEZ/IVA + IVA: 1,2 Δ:15,9; p<0,0001

PBO, placebo; ppFEV1, procent av förväntat normalt FEV1 (Forcerad Exspiratorisk Volym under en sekund)-värde för ålder, kön och längd; ELX/TEZ/IVA, elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (Kaftrio); IVA, ivakaftor (Kalydeco); TEZ/IVA tezakaftor/ivakaftor (Symkevi); OLE, open-label extension; CFQ-R-RD, Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Respiratory Domain (ett patientrapporterat livskvalitetsinstrument). *Sammanslagna data för F/G och F/RF-genotyper.

För en mer detaljerad beskrivning av de kliniska studier och analyser som nämns ovan, samt TLV:s bedömningar, hänvisas till TLV:s tidigare underlag för beslut för Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco, dnr 1491/2021 och 1528/2021.

2.4.2 Nytt kliniskt underlag

Kliniska studier

I det tillkommande underlaget ingår två nya kliniska studier, **studie 106** och **studie 116**, samt en open-label extension (OLE)-studie, 107, som visar ytterligare uppföljningsdata från studie 106. Aktuella studier sammanfattas i tabell 4 och den pivotala studien beskrivs mer utförligt nedan.

Tabell 4. Sammanfattning av studie 106

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Primärt och sekundära effektmått	Utfall
Studie 106 <i>AURORA 6-11</i> [10]	Pivotal, Fas III, öppen, enarmad, 24 veckor	Ingen kontrollarm	66 patienter 6≤ och ≤12 år F/F -genotyp eller F/MF -genotyp	Säkerhet och tolerabilitet under 24 veckor	I linje med andra ELX/TEZ/IVA + IVA studier
Studie 107 <i>AURORA 6-11 OLE</i> [6]	Opublicerad, öppen, enarmad, 100 veckor (pågående)	Ingen kontrollarm	64 patienter 6≤ och ≤12 år F/F -genotyp eller F/MF -genotyp	Säkerhet och tolerabilitet under 100 veckor	Enligt företaget: resultat från en interim-analys där samtliga patienter behandlats i minst 24 veckor låg i linje med andra ELX/TEZ/IVA + IVA studier
Studie 116 <i>GALILEO</i> [6]	Opublicerad, fas III, randomiserad, dubbelblindad, 24 veckor (pågående)	PBO	121 patienter 6≤ och ≤12 år F/MF -genotyp	Absolut förändring i LCI _{2,5} från baslinjen vid vecka 24	Enligt företaget uppnåddes en statistiskt signifikant förbättring av LCI _{2,5} uppmätt vid vecka 24 på -2,29 (95% KI: -2,60 till -1,97), jämfört med baslinjen, samt en statistiskt signifikant förbättring av LCI _{2,5} uppmätt vid vecka 24 på -2,26 (95% KI: -2,71 till -1,81), jämfört med kontrollgruppen

*PBO, placebo, ELX/TEZ/IVA, elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (Kaftrio), IVA, ivakaftor (Kalydeco); OLE, open-label extension, ppFEV₁, procent av förväntat normalt FEV₁ (Forcerad Expiratorisk Volym under en sekund)-värde för ålder, kön och längd, CFQ-R-RD, Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Respiratory Domain (ett patientrapporterat livskvalitetsinstrument), LCI_{2,5}: lungclearanceindex.

Studie 106

Studie 106 var en 24 veckor lång öppen studie på 66 patienter i åldern sex till tolv år (genomsnittlig ålder vid baslinjen 9,3 år) som är homozygota för F508del-mutationen (F/F-genotyp), eller heterozygota för F508del-mutationen och har en minimalfunktionsmutation (F/MF-genotyp).

I studien utvärderades det primära effektmåttet säkerhet och tolerabilitet under 24 veckor. Sekundära effektmått var utvärdering av effekt.

Viktiga sekundära effektmått var:

- den absoluta förändringen av ppFEV₁ från baslinjen uppmätt vid vecka 24 för ELX/TEZ/IVA i kombination med IVA.
- den absoluta förändringen av SwCl och LCI_{2,5} från baslinjen uppmätt vid vecka 24 för ELX/TEZ/IVA i kombination med IVA.
- den absoluta förändringen av CFQ-R-RD från baslinjen uppmätt vid vecka 24 för ELX/TEZ/IVA i kombination med IVA.

Resultat avseende det primära effektmåttet (säkerhet och tolerabilitet)

Totalt inkluderades 66 patienter (F/F: n=29, F/MF: n=37). Av dessa genomförde 98,5 procent hela studien.

Patienterna vägde <30 kg vid baslinjen och fick två tabletter med IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg på morgonen och en tablett med IVA 75 mg på kvällen. Patienter som vägde ≥ 30 kg vid baslinjen fick två tabletter IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg på morgonen och en tablett med IVA 150 mg på kvällen. Vid screeningen var ppFEV₁ ≥ 40 % (genomsnittlig ppFEV₁ vid baslinjen var 88,8 % [intervall: 39,0 %, 127,1 %]) och patienterna vägde > 15 kg.

Behandling med ELX/TEZ/IVA + IVA var i allmänhet säker och tolererades väl i 24 veckor. Sammantaget överensstämde säkerheten i studie 106 med antingen de vanliga manifestationerna eller komplikationerna av CF-sjukdom eller med den kända säkerhetsprofilen för ELX/TEZ/IVA + IVA. I sin rapport konstaterar dock EMA att antalet patienter är relativt litet och uppföljningstiden är begränsad. Patienter med F/F- och F/MF-mutationer som fullgjort studie 106 kommer därför att följas upp i en OLE-studie (studie 107) för att ytterligare långsiktiga säkerhetsdata ska kunna samlas in.

Resultat avseende sekundära effektmått

Behandling med ELX/TEZ/IVA i kombination med IVA resulterade i en statistiskt signifikant förbättring av ppFEV₁ uppmätt vid vecka 24 på 10,2 procentenheter (95% KI: 7,9 till 12,6, p<0,0001) jämfört med baslinjen. Effekresultaten för ELX/TEZ/IVA i kombination med IVA visade även en statistiskt signifikant förbättring av SwCl, LCI_{2,5}, BMI, och CFQ-R-RD-poäng vid vecka 24 jämfört med baslinjen.

Subgruppsanalyser

Resultaten från subgrupperna med F/F- och F/MF-genotyperna avseende säkerhet och tolerans, förbättring i ppFEV₁, förbättring i LCI_{2,5}, samt poäng enligt CFQ-R-RD, överensstämde med de totala resultaten.

Indirekt jämförelse

Företaget har i den aktuella ansökan kommit in med en opublicerad indirekt jämförelse där data från patienter behandlade med ELX/TEZ/IVA i kombination med IVA jämförs med naturalförloppsdata (utan CFTR-modulatorbehandling) avseende årlig förändringstakt i ppFEV₁. En sammanfattning samt en poster av resultaten från den indirekta jämförelsen har presenterats på en CF-konferens i juni 2022 [11].

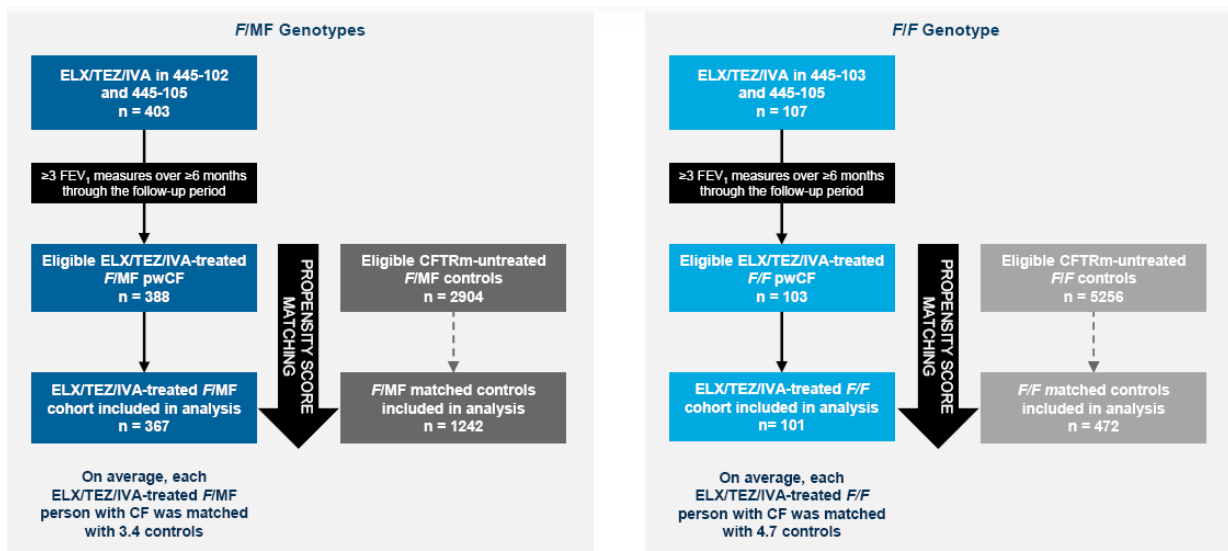
Metod och resultat från den indirekta jämförelsen beskrivs i detta avsnitt.

Metod

Patienter med F/MF- eller F/F-genotyper som fått ELX/TEZ/IVA i kombination med IVA i de pivotala studierna 102 och 103 och därefter i den öppna, enarmade förlängningsstudien 105 matchades med CFTRm-obehandlade kontroller från det amerikanska CF-registret [12].

För ELX/TEZ/IVA-behandlade patienter användes data från en interimanalys av förlängningsstudien 105 där patienter (från studierna 102 och 103) hade fullföljt 96 veckors behandling. För F/MF CFTRm-obehandlade patienter användes data från åren 2015–2017 för att undvika inkludering av patienter som var lämpade att ingå i någon ELX/TEZ/IVA-studie. För F/F CFTRm-obehandlade patienter användes data från åren 2012–2014, för att undvika inkludering av patienter som var lämpade för behandling med LUM/IVA.

Matchningen (så kallad propensity score matching) utfördes för att identifiera patienter i CFFPR som var jämförbara med patienter i studie 105 enligt 34 prediktorer för försämring av lungfunktionen bland annat ålder, kön, näringsstatus, CF-relaterad diabetes mellitus, mikrobiologi och lungfunktion. Se figur 1 för en beskrivning av matchningsprocessen.



Figur 1. Flödesschema av den genotypspecifika matchningen i den indirekta jämförelsen

Det primära syftet med analysen var att uppskatta *poolad* effekt av ELX/TEZ/IVA-behandling på den årliga förändringstakten i ppFEV₁ hos CF-patienter med F/MF- och F/F-genotyper behandlade i kliniska studier, jämfört med en sammanslagen grupp av F/MF- och F/F CFTRm-obehandlade kontroller från US CFFPR.

Det sekundära syftet med analysen var att uppskatta *genotypspecifik* effekt av ELX/TEZ/IVA-behandling på den årliga förändringstakten i ppFEV₁ hos CF-patienter med F/MF- och F/F-genotyper som fått behandling inom ramen för kliniska studier, jämfört med F/MF- eller F/F CFTRm-obehandlade kontroller från US CFFPR.

Den årliga förändringstakten i ppFEV₁ uppskattades över en tvåårsperiod med en linjär blandad modell (*linear mixed model*) som inkluderar alla tillgängliga ppFEV₁ mätningar, exklusive de första 21 dagarna av ELX/TEZ/IVA + IVA-behandling. Detta för att undvika att inkludera omedelbar effektpåverkan på lungfunktion.

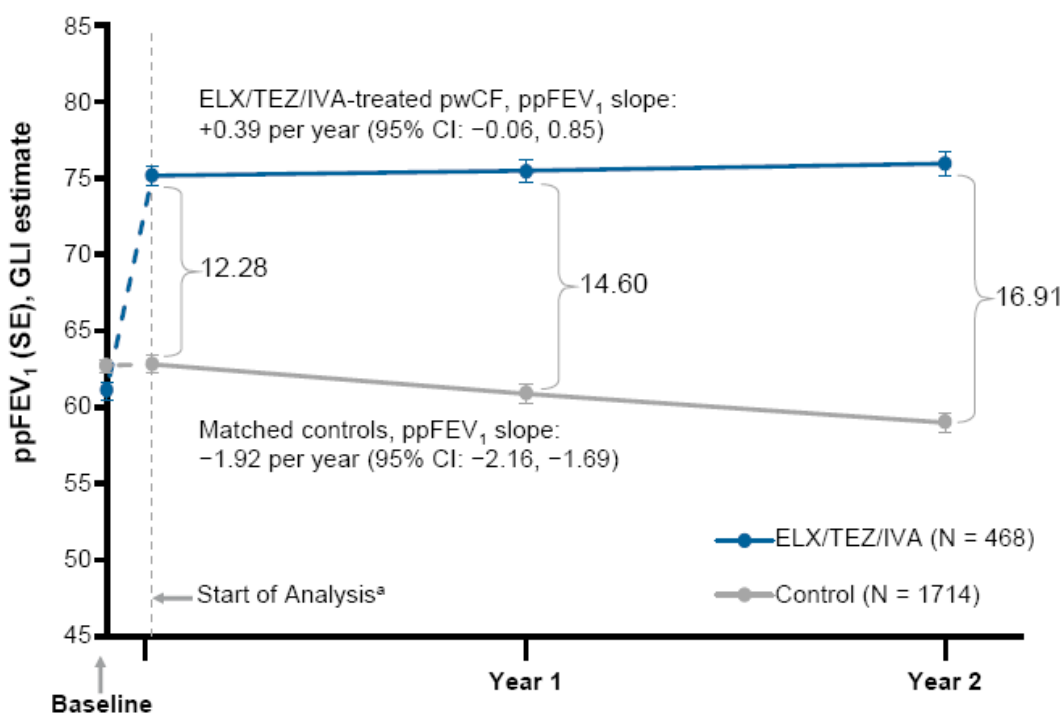
Resultat

Totalt matchades 468 patienter behandlade med ELX/TEZ/IVA (n=367 F/MF; n=101 F/F) med 1 714 CFTRm-obehandlade kontroller (n=1 242 F/MF; n=472 F/F). Vid baslinjen var patientkaraktäristika välbalanserad mellan grupperna (se tabell 5). Medelålder i ELX/TEZ/IVA + IVA-gruppen var 26,4 år och medelålder i kontrollgruppen var 25,8 år. Patienterna i ELX/TEZ/IVA + IVA-gruppen hade vid baslinjen ett genomsnittligt ppFEV₁ på 61,1 procentenheter och patienter i kontrollgruppen hade ett genomsnittligt ppFEV₁ på 62,6 procentenheter.

Tabell 5. Baslinjekarakteristika för ELX/TEZ/IVA + IVA-gruppen och matchade kontroller

Characteristic	ELX/TEZ/IVA (N = 468)	Control (N _w = 468; N = 1714) ^a
Age mean (SD), years	26.41 (10.66)	25.77 (5.65)
Female, n (%)	232 (49.6)	231 (49.4)
White, n (%)	436 (93.2)	439 (93.7)
Hispanic, n (%)	20 (4.3)	23 (4.9)
CF-related diabetes, n (%)	158 (33.8)	154 (32.9)
Weight-for-age z-score, mean (SD)	-0.37 (0.96)	-0.40 (0.57)
BMI, mean (SD)	21.57 (3.17)	21.65 (1.92)
ppFEV ₁ , mean (SD)	61.05 (15.69)	62.60 (9.61)
ppFEV ₁ group, n (%)		
<40	49 (10.5)	49 (10.5)
40-70	267 (57.1)	267 (57.1)
>70	152 (32.5)	152 (32.5)
pwCF with positive microbiology, n (%)		
MRSA, n (%)	109 (23.3)	136 (29.0)
MSSA, n (%)	152 (32.5)	186 (39.8)
<i>Haemophilus influenzae</i> , n (%)	50 (10.7)	56 (12.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	334 (71.4)	326 (69.7)
<i>Alcaligenes</i> , n (%)	53 (11.3)	60 (12.8)
<i>Stenotrophomonas</i> , n (%)	92 (19.7)	99 (21.1)
<i>Aspergillus</i> , n (%)	174 (37.2)	157 (33.6)
Nontuberculous mycobacterium, n (%)	5 (1.1)	9 (1.9)

Resultaten från huvudanalysen visade att den genomsnittliga årliga förändringstakten i ppFEV₁ för patienter som behandlades med ELX/TEZ/IVA i kombination med IVA var +0,39 procentenheter (95% KI, -0,06 till 0,85), och för matchade kontroller var den -1,92 procentenheter (95% KI, -2,16 till -1,69). Den absoluta skillnaden i årlig förändringstakt mellan jämförelsearmarna var +2,32 procentenheter (95% KI, -2,16 till -1,69; p<0,001). Resultaten illustreras i figur 2.



Figur 2. Resultat från huvudanalysen

Resultat från genotypspecifika analyser överensstämde med resultaten från huvudanalysen, se tabell 6.

Tabell 6. Genotypspecifika resultat från den indirekta jämförelsen

Genotype	N	ELX/TEZ/IVA Slope Estimate (per year) \pm SE (95% CI)	Control Slope Estimate (per year) \pm SE (95% CI)	Difference Estimate \pm SE (95% CI)
F/MF	ELX/TEZ/IVA, n = 367;	0.32 \pm 0.26	-1.85 \pm 0.14	2.17 \pm 0.29
	Control, n = 1242	(-0.19, 0.82)	(-2.13, -1.58)	(1.60, 2.74)
F/F	ELX/TEZ/IVA, n = 101;	0.74 \pm 0.52	-2.08 \pm 0.23	2.82 \pm 0.57
	Control, n = 472	(-0.28, 1.75)	(-2.54, -1.63)	(1.71, 3.93)

TLV:s diskussion

Företaget har i aktuella ärenden kommit in med resultat från en analys där försämringstakten i lungfunktion över tid, hos patienter behandlade med ELX/TEZ/IVA i kombination med IVA, jämförs med naturalförloppet hos matchade kontroller från det amerikanska CF-registret (det vill säga patienter som inte fått någon CFTR-modulatorbehandling). Resultaten från huvudanalysen visade att den genomsnittliga årliga förändringstakten i ppFEV1 för patienter som behandlades med ELX/TEZ/IVA i kombination med IVA var +0,39 procentenheter per år och för matchade kontroller var den -1,92 procentenheter ($p < 0,001$).

Mot bakgrund av företagets komplettering bedömer TLV att det är rimligt att anta att behandlingen har en mycket god effekt på lungfunktion över tid. Resultaten visar att patienter som fortsätter behandlas med ELX/TEZ/IVA i kombination med IVA inte försämras i lungfunktion över en tidsperiod på upp till två år jämfört med matchade kontroller. TLV noterar att denna utveckling i lungfunktion mellan jämförelsearmar inte har visats i samma utsträckning med andra CFTR-modulatorer [13-15].

Samtidigt bedömer TLV att redovisade uppföljningsdata avseende försämringstakten i lungfunktionen rymmer ett antal osäkerheter, främst på grund av: 1) uppföljningsdata finns endast för patienter med en F/MF- eller F/F-genotyp; 2) det finns inte någon jämförelsearm i studie 105; 3) i den matchade analysen för ELX/TEZ/IVA samlades data in *under* pandemin medan data för matchade kontroller samlades in *innan* pandemin. Under pandemin har patienter generellt haft ett mindre antal pulmonella exacerbationer och infektioner eftersom de inte exponerats lika mycket för smittor genom social distansering. Detta kan därför ha påverkat resultaten; 4) cirka två års uppföljning är fortfarande en relativt kort tid sett till att behandlingen antas vara livslång.

Trots dessa osäkerheter är det rimligt att anta, utifrån redovisat underlag och med hänsyn tagen till verkningsmekanismen för ELX/TEZ/IVA, att behandling med ELX/TEZ/IVA i kombination med IVA sannolikt kan bromsa försämringen av lungfunktion över tid i relation till naturalförloppet i högre grad än andra CFTR-modulatorer.

TLV:s bedömning:

Företaget har i sin aktuella ansökan kommit in med 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 för CFTRm-oberbehandlade patienter. Resultaten visar att patienter som behandlas med Kaftrio i kombination med Kalydeco har en statistiskt signifikant mer stabil lungfunktion (mätt som ppFEV₁) över en tidsperiod på två år jämfört med den matchade kontrollgruppen.

Även om TLV anser att resultaten avseende den relativa effektstorleken utifrån företagets matchade indirekta studie bör tolkas med försiktighet bedömer TLV att studien ger stöd till ett delvis justerat antagande gällande förändring över tid av lungfunktion jämfört med i de tidigare utredningarna, dnr 1491/2021 och 1749/2020, se avsnitt 3.1.1.

Medicinskt underlag för Kalydeco i monoterapi

I sin ansökan för Kalydeco i monoterapi hänvisar företaget till tidigare ansökningstillfälle, dnr 1528/2021. Företaget har inte inkommit med kompletterande kliniskt underlag. För en mer detaljerad beskrivning av företagets medicinska underlag hänvisas till TLV:s tidigare underlag för beslut för Kalydeco i monoterapi, dnr 1528/2021.

Medicinskt underlag för Symkevi i kombination med Kalydeco

I sin ansökan för Symkevi hänvisar företaget till tidigare ansökningstillfälle, dnr 3500/2020. Företaget har inte inkommit med kompletterande kliniskt underlag. För en mer detaljerad beskrivning av företagets medicinska underlag hänvisas till TLV:s tidigare underlag för beslut för Symkevi, dnr 2216/2018 och 3500/2020.

3 Hälsoekonomi

Hälsoekonomiskt underlag för Kaftrio i kombination med Kalydeco

Fyra patientpopulationer ingår i indikationen för kombinationsbehandling med *Kaftrio och Kalydeco*, och så även i den hälsoekonomiska analysen för kombinationsbehandlingen. Kaftrio och Kalydeco som tillägg till bästa understödjande vård (BSC) utvärderas mot:

1. *Orkambi som tillägg till bästa understödjande behandling*, för patienter som är homozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen (**F/F**)
2. *Ingen behandling utöver bästa understödjande behandling*, för patienter som är heterozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen med en minimalfunktionsmutation (**F/MF**)
3. *Ingen behandling utöver bästa understödjande behandling*, för patienter som är heterozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen med en residualfunktionsmutation (**F/RF**)
4. *Ingen behandling utöver bästa understödjande behandling*, för patienter som är heterozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen med en gatingmutation (**F/G**)

Företaget presenterar en ICER⁵ för varje enskild patientpopulation, samt en så kallad genomsnittlig total ICER som avser samtliga populationer aktuella för behandling med Kaftrio + Kalydeco. För att estimeras den totala ICERn multipliceras vunna kvalitetsjusterade levnadsår och kostnader för varje patientgrupp med antal patienter som förväntas behandlas inom respektive grupp. Detta i syfte att generera ett totalvärde som representerar kostnadseffektiviteten för samtliga patientpopulationer aktuella för behandling med Kaftrio + Kalydeco.

Strukturen på företagets modeller är i hög grad analog med de som företaget kom in med i tidigare ansökningsärenden för Kaftrio + Kalydeco (dnr 1491/2021 och 1749/2020). Till skillnad från företagets förra analys av Kaftrio + Kalydeco inkluderas även patienter i åldern sex till elva år med minst en *F508del*-mutation i *CFTR*-genen i den aktuella ansökan. Detta med anledning av att Kaftrio + Kalydeco har fått en utökad indikation. Vidare har företaget modifierat ett antal parametrar i den hälsoekonomiska analysen från tidigare ansökningstillfällen på grund av nya data och reviderade antaganden. Företagets modifieringar, som beskrivs löpande i avsnitt 3.1, leder till en något högre ICER jämfört med företagets tidigare ansökan.

För samtliga analyser har företaget kommit in med mikrosimuleringsmodeller. Mikrosimuleringen används för att generera klinisk karaktäristika och beräkningar gällande överlevnad. Kostnader är aggregerade och beräknade på gruppnivå. Analysen tar ett livstidsperspektiv och en cykel är [-----] under de [-----] åren för att sedan övergå till [-----] cykler. Kliniska effektdata är extrapolerade från vecka 24 för patienter med F/F- och F/MF-genotyper, och vecka åtta för patienter med F/RF- och F/G-genotyper, med stöd av observationella studier och analyser. Kostnader och effekter har diskonterats med tre procent årligen.

Under varje cykel i modellen beräknas patientens lungfunktion (mätt i ppFEV₁, percent predicted forced expiratory volume in one second), weight-for-age z-score⁶, risk att drabbas av pulmonell exacerbation (PEx), ålder, sannolikheten för lungtransplantation, sannolikhet att drabbas av biverkningar, diabetesstatus och infektionsstatus. Sannolikheten för behandlingsavbrott beräknas upp till vecka 48 för Kaftrio + Kalydeco. Beroende på om patienten behandlas med Kaftrio + Kalydeco eller inte utvecklas ovan nämnda variabler olika i analysen, förutom ålder, infektionsstatus och diabetesstatus.

⁵ Incremental cost-effectiveness ratio (presenteras som kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår)

⁶ Mätt på viktutveckling

3.1 Effektmått

En sammanfattning av effektparametrar och antaganden som uppdaterats från tidigare ansökningstillfälle (dnr 1491/2020) listas nedan:

- Klinisk effekt:
 - *Baslinjekarakteristika* har uppdaterats mot bakgrund av den utökade indikationen
 - Företaget har inkommit med uppdaterade analyser som ligger till grund för antaganden avseende behandlingens påverkan på *lungfunktion mätt som ppFEV1*
- Följsamhet till behandling:
 - Företagets antagande avseende *följsamhet till behandling* på sikt som enbart påverkar läkemedelskostnader har justerats från tidigare ansökningstillfälle
- Livskvalitet
 - *Livskvalitetsvikter* som tillämpas i analysen har justerats
 - Företaget har inkluderat en uppskattning av behandlingens påverkan på *anhörigas livskvalitet* i sin analys

TLV presenterar i detta avsnitt endast det som är nytt i företagets ansökan. För en mer detaljerad beskrivning av företagets modellstruktur och antaganden hänvisas till TLV:s tidigare underlag för beslut för Kaftrio + Kalydeco, dnr 1491/2021 och 1528/2021.

3.1.1 Klinisk effekt

Effektmått som inkluderas i modellen är lungfunktion (ppFEV₁), pulmonella exacerbationer (PE_x), weight-for-age z-score, diabetes, lungtransplantation och överlevnad. Företaget har gjort antaganden kring hur dessa effektmått utvecklas efter den tid där kliniska studiedata finns att tillgå. Effektmått inhämtades även från observationsstudier, data från företaget och expertutlåtanden.

Baslinjekarakteristika

Kaftrio + Kalydeco har fått en utökad indikation och avser nu även patienter i åldern sex till elva år. Företaget har inkluderat denna patientpopulation i den hälsoekonomiska analysen. I tabell 7 nedan redovisas uppdaterade baslinjekarakteristika i företagets hälsoekonomiska analys.

Tabell 7. Baslinjekarakteristika i den hälsoekonomiska analysen

	F/F	F/MF	F/RF	F/G
Ålder (år)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Kvinnor (%)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
ppFEV ₁	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Weight-for-age z-score	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Lungfunktion (mätt som ppFEV₁)

Företaget menar att behandling med CFTR-modulatorer påverkar lungkapacitet mätt som ppFEV₁ på två sätt:

1. en initial ökning i ppFEV₁ direkt efter påbörjad behandling. Den initiala ökningen uppnås vid vecka åtta för patienter med F/RF- och F/G-genotyper (vecka 48 för patienter i åldern sex till elva år), och vecka 24 för patienter med F/F- och F/MF-genotyper,
2. lägre försämringstakt i ppFEV₁ över lång tid jämfört med naturalförloppet (efter den initiala ökningen och framåt).

Värdena som företaget tillämpar, både för den initiala ökningen i ppFEV₁ samt för den lägre försämringstakten i ppFEV₁ jämfört med naturalförloppet, har uppdaterats från företagets förra ansökningstillfälle, dnr 1491/2021. Företagets modifieringar baseras på nya kliniska data som beskrivs löpande i detta avsnitt (för mer information se avsnitt 2.4.2). En sammanfattning

av den kort- och långsiktiga effekten på lungfunktion för samtliga patientpopulationer aktuella för behandling med Kaftrio + Kalydeco redovisas i tabell 8 nedan.

Tabell 8. Effektmått ppFEV1 i den hälsoekonomiska analysen (patienter aktuella för Kaftrio + Kalydeco)

CFTR-modulator	ppFEV1	Källa
Initial förbättring i ppFEV1 (procentenheter) 12 år och äldre		
F/F		
Kaftrio + Kalydeco	[---] (inträffar vecka 24)	ITC, Studie 109
Orkambi	[---] (inträffar vecka 24)	
F/MF		
Kaftrio + Kalydeco	14,3 (inträffar vecka 24)	Studie 102
F/RF		
Kaftrio + Kalydeco	[---] (inträffar vecka 8)	ITC, Studie 104
F/G		
Kaftrio + Kalydeco	[---] (inträffar vecka 8)	ITC, Studie 104, STRIVE, KONNECTION, KONDUCT
Initial förbättring i ppFEV1 (procentenheter) 6–11 år		
F/F		
Kaftrio + Kalydeco	11,2 (inträffar vecka 24)	Studie 106
Orkambi	[---] (inträffar vecka 24)	ITC, Studie 109
F/MF		
Kaftrio + Kalydeco	9,1 (inträffar vecka 24)	Studie 106
F/RF		
Kaftrio + Kalydeco	[---] (inträffar vecka 8)	Studie 104, antagande
F/G		
Kaftrio + Kalydeco	[---] (inträffar vecka 48)	Studie 104, antagande
Årlig försämringstakt av ppFEV1 naturalförlopp (procentenheter)		
Patientgrupp	F/F, F/MF, F/G	F/RF
6–12 år	-1,32	-0,80
13–17 år	-2,37	-0,57
18–24 år	-2,52	-1,85
≥ 25 år	-1,86	-1,06
Årlig långsammare försämringstakt av ppFEV1 jämfört med naturalförloppet efter initiala perioden		
Kaftrio + Kalydeco	90,0%	Antagande baserat på en indirekt analys [11]
Orkambi	42,0%	Konstan 2017 [13]

ITC: indirect treatment comparison, ppFEV1: percent predicted forced expiratory volume in one second.

Initial förbättring i ppFEV1

För att estimeras den initiala förbättringen i ppFEV1 används data från kliniska studier. En sammanfattning av ökningen i ppFEV1 som antas vid behandling med Kaftrio + Kalydeco presenteras i tabellen ovan. Patienter som behandlas med Kaftrio + Kalydeco antas få en initial förbättring på [---] till [---] procentenheter, beroende på patientgrupp och ålder. Patienter med F/F-genotyp som behandlas med Orkambi antas få en initial förbättring på [---] till [---] procentenheter som inträffar vid vecka 24. Patienter som endast behandlas med BSC antas varken försämrans eller förbättras i ppFEV1 under den initiala behandlingsperioden.

Lågre försämringstakt i ppFEV1 på sikt

Efter den initiala förbättringen i lungfunktion antas att försämringstakten i ppFEV1 är långsammare för patienter som behandlas med Kaftrio + Kalydeco än för patienter som antingen behandlas med Orkambi eller enbart BSC.

En årlig försämringstakt per åldersgrupp antas i analysen för patienter som enbart får BSC, i enlighet med uppgifter som redovisas i en poster av Sawicki et al. som inkluderar patienter med F/F- och F/RF-genotyper i USA [16]. Företaget antar samma naturliga försämringstakt för F/F-, F/MF- och F/G-populationerna. Eftersom patienter med en F/RF-genotyp generellt har en lindrigare sjukdomsbild tillämpar företaget en långsammare försämringstakt i naturalförloppet för F/RF-populationen, i enlighet med data som redovisas i postern av Sawicki et al. [16].

Företaget antar en 90 procent långsammare försämringstakt efter den initiala perioden jämfört med naturalförloppet för samtliga patientgrupper som inkluderas i analyserna och behandlas med Kaftrio + Kalydeco. Företaget har inkommit med en indirekt matchad analys som stöd för detta antagande, se avsnitt 2.4.2.

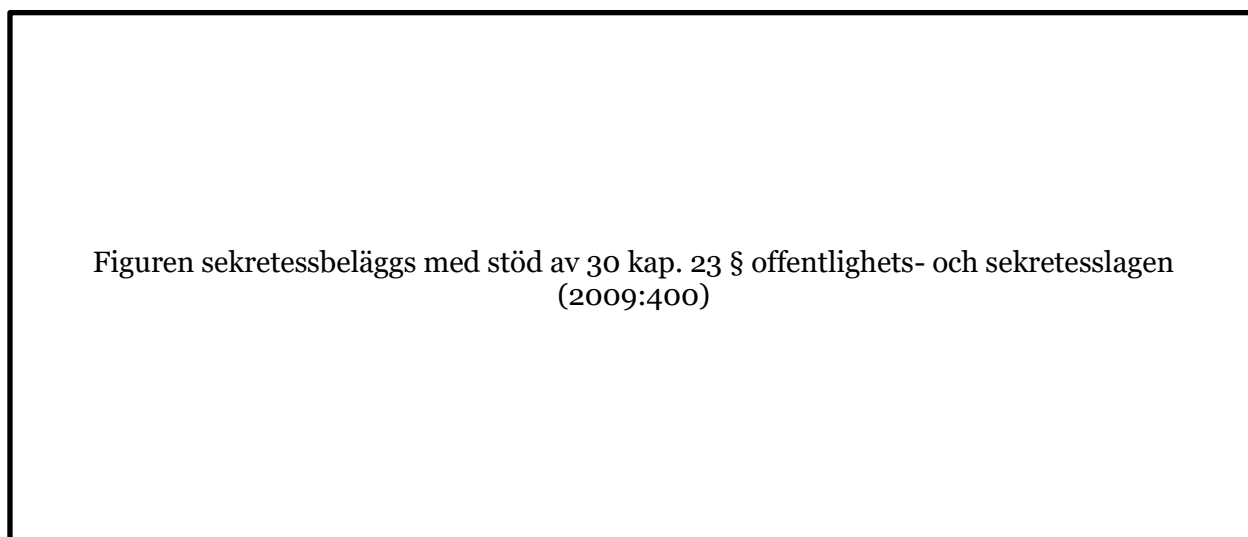
För patienter som behandlas med Orkambi antas försämringstakten vara 42 procent långsammare än naturalförloppet efter den initiala perioden [13]. Företaget antar även i modellen att lungfunktionen mätt med ppFEV1 inte går under [---] procent.

TLV:s diskussion

Som beskrivits ovan antas behandling med CFTR-modulatorer påverka ppFEV1 på två sätt:

- Dels som en **initial ökning i samband med påbörjad behandling** som uppnås vid vecka åtta till vecka 48, beroende på patientpopulation.
- Dels som en **långsammare försämringstakt över tid** på 90 procent jämfört med naturalförloppet (efter vecka åtta eller 24 och framåt).

En illustration av företagets modellering av ppFEV1 över tid (för patienter med F/MF-genotyp) redovisas i figur 3.



Figur 3. Den initiala [-----]. Observera att figuren är en illustration av företagets modellering

Den initiala förbättringen innebär att patienter behandlade med Kaftrio + Kalydeco ligger på en högre ppFEV1-nivå vid vecka åtta, 24 eller 48 i förhållande till jämförelsegrupperna. Efter denna tidpunkt beror förändringar i ppFEV1 enbart på den underliggande försämringstakten av lungfunktionen, det vill säga långsammare försämringstakt för patienter behandlade med Kaftrio + Kalydeco respektive försämring enligt naturalförloppet för patienter behandlade med BSC (se figur 3). Som tidigare nämnts antar företaget i modellen att lungfunktionen inte går under [---] procent.

Eftersom ppFEV1 är kopplat till mortalitetsrisk och livskvalitet får ett antagande om långsammare försämringstakt på sikt stor påverkan på resultaten. En högre ppFEV1-nivå medför fler vunna levnadsår och förbättrad livskvalitet hos patienter behandlade med Kaftrio + Kalydeco, jämfört med kontrollgruppen.

Till skillnad från företagets tidigare ansökan har den nu aktuella ansökan kompletterats med en matchad analys som visar utvecklingen av ppFEV1 över en tvåårsperiod för patienter med F/F- och F/MF-genotyper som behandlas med Kaftrio + Kalydeco, se avsnitt 2.4.2. Resultaten

från huvudanalysen visade att den genomsnittliga årliga förändringstakten i ppFEV₁ för patienter som behandlades med Kaftrio + Kalydeco var +0,39 procentenheter (95% KI, -0,06 till 0,85), och för matchade kontroller -1,92 procentenheter (95% KI, -2,16 till -1,69). Resultaten visar därför att patienter som behandlades med Kaftrio + Kalydeco inte försämrades i lungfunktion över en tvåårsperiod. Resultaten från denna analys bör dock tolkas med försiktighet, se avsnitt 2.4.2 för mer information.

Mot bakgrund av att patienter som behandlades med Kaftrio + Kalydeco inte visade någon försämring under studieperioden jämfört med kontrollgruppen menar företaget att en 90 procent långsammare försämringstakt som tillämpas i företagens grundscenario är ett konservativt estimat. Vidare antar företaget att samma försämringstakt, det vill säga 90 procent långsammare än naturalförloppet, även gäller för patienter med F/RF- och F/G-genotyper, trots att det inte finns några data att tillgå efter åtta veckor för dessa två patientgrupper.

TLV noterar att antagandet om 90 procent långsammare försämringstakt baseras på statistiska analyser som liknar analyser som tidigare presenterats för Orkambi, Symkevi i kombination med Kalydeco, och Kalydeco i monoterapi. TLV har tidigare accepterat företagens antagande angående försämringstakt baserat på ett liknande underlag.

Sammantaget bedömer TLV att företagens antagande avseende försämringstakt i ppFEV₁ på sikt är förknippad med höga osäkerheter. Mot bakgrund av det kompletterande underlaget har TLV emellertid reviderat tidigare justeringar⁷ avseende försämringstakt i lungfunktion på sikt i jämförelse med naturalförloppet. Försämringstakten i ppFEV₁ vid behandling med Kaftrio + Kalydeco antas i TLV:s grundscenario vara 90 procent långsammare än naturalförloppet, vilket är samma estimat som företaget tillämpar i sitt grundscenario. Samtidigt är det mycket svårt att på basis av presenterat underlag bedöma i vilken utsträckning uppmätta effekter kvarstår under en hel livstid och hur mycket den fortsatta försämringen av lungfunktion kan bromsas. I syfte att undersöka påverkan på resultaten varierar TLV försämringstakten jämfört med naturalförloppet i scenarioanalyser.

TLV:s bedömning: Med anledning av företagens kompletteringar reviderar TLV tidigare antaganden om långsiktig effekt av behandling med Kaftrio + Kalydeco på patienters lungfunktion, mätt som ppFEV₁.

TLV ser fortfarande osäkerheter avseende företagens antagande om hur många procent långsammare den årliga försämringstakten i ppFEV₁ kommer att vara över tid vid behandling med Kaftrio + Kalydeco jämfört med naturalförloppet. TLV bedömer att osäkerheter gällande långtidseffekter och den modellerade kopplingen till mortalitetsrisk till viss grad kan hanteras med beräkningar där antagandet om försämringstakt i ppFEV₁ varierar.

3.1.2 Följsamhet till behandling

Företaget har antagit en följsamhet till behandlingen baserat på uppgifter från de kliniska studierna över de första åtta till 48 veckorna från simuleringens början (99,7 till 100 procent beroende på patientpopulation). Därefter antar företaget en följsamhet till behandling på 85 procent för samtliga patienter, till skillnad från 80 procent vid tidigare ansökningstillfällen (dnr 1491/2021 och 1749/2020). Företaget antar att följsamhet till behandling enbart påverkar läkemedelskostnaderna, inte behandlingseffekter, vilket gör att kostnaden per vunnet QALY sjunker betydligt. Antagandet är baserat på följsamhet till behandling med Kalydeco i monoterapi samt Orkambi i en retrospektiv studie [17]. Studien inkluderade cirka 2 000 patienter mellan september 2017 och augusti 2018, och visade att följsamheten i genomsnitt var cirka 84 procent.

⁷ Dnr 1491/2021

TLV:s diskussion

Antagandet om följsamhet till behandling med Kaftrio + Kalydeco får stor påverkan på resultatet på grund av företagets höga ansökta pris. Företaget antar att sämre följsamhet till behandling på 85 procent jämfört med observerade 98 till 100 procent i kliniska studier leder till lägre kostnader, men utan påverkan på behandlingseffekter. Företaget har i tidigare ärenden⁸ gjort liknande antaganden gällande följsamhet till behandling. TLV bedömde då att företagets antagande om följsamhet till behandling bortom studietiden är svagt underbyggda. TLV finner inte anledning att frångå denna bedömning.

TLV har även tagit fram data för samtliga patienter i Sverige som behandlats med Orkambi [18]. Resultaten visar att *medical possession ratio* (MPR)⁹ för Orkambi ligger på cirka [--] procent i Sverige över cirka [---] år (se figur 4). Mot bakgrund att Kaftrio + Kalydeco visat betydligt bättre effekt än Orkambi i kliniska studier anser TLV att MPR för Kaftrio + Kalydeco inte kommer att vara lägre än för Orkambi. Därför anser TLV det rimligt att anta att patienterna som behandlas med Kaftrio + Kalydeco kommer att förbruka åtminstone [--] procent av den rekommenderade dosen över tid.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 4. MPR (medical possession ratio) för Orkambi i Sverige

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att det inte är rimligt att anta att följsamhet till behandling på 85 procent enbart påverkar kostnader och inte effekt av behandling med Kaftrio + Kalydeco. Detta får mycket stor påverkan på resultaten på grund av företagets höga ansökta pris.

3.1.3 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget har från tidigare ansökningstillfälle uppdaterat livskvalitetsvikter som tillämpas för patienter. Företaget har även inkluderat en uppskattning av behandlingens påverkan på anhörigas livskvalitet i sin aktuella ansökan.

Patienters livskvalitet

Livskvalitetsvikterna i analysen är främst beroende av patienternas lungfunktion, ppFEV₁, och förekomsten av pulmonella exacerbationer, PEx. Detta är i enlighet med företagets tidigare ansökan. I den aktuella ansökan tillämpar företaget en disutility för patienter som enbart behandlas med BSC. Uppskattningen baseras på att patienter som behandlas med Kaftrio + Kalydeco har visat livskvalitetsförbättringar som inte är kopplade till förbättringar i lungfunktion.

⁸ Exempelvis dnr 1491/2021 och 1749/2020

⁹ Medical possession ratio, MPR: Mätt på uthämtade doser

Livskvalitetsvikter kopplade till lungfunktion

Företaget har i sin ansökan utgått från en multivariat regressionsanalys för att prognosticera relationen mellan förekomsten av livskvalitet och lungfunktion (ppFEV₁) samt pulmonella exacerbationer (PEx). Företaget har med livskvalitetsinstrumentet EQ-5D-3L uppskattat hälso-relaterad livskvalitet baserat på data från en studie av [-----] [19] med data från den kliniska studien STRIVE (161 respondenter). Studien av [-----] visade att både ppFEV₁ och PEx hade en statistiskt signifikant påverkan på livskvalitet. Företaget räknar på att en PEx varar i [--] dagar. Den livskvalitetspåverkan som antas i modellen är [--] [19].

Livskvalitetsvikter som inte är kopplade till lungfunktion

I de kliniska studierna mättes hälsorelaterad livskvalitet med CFQ-R. Företaget har adderat en disutility på [---] för patienter som behandlas med inget tillägg till BSC. Genom att lägga till denna vikt menar företaget att de fångar de fördelar som inkluderar påverkan på andra organ-system, generella förbättringar gällande välbefinnande, samt livskvalitetspåverkan som inte är kopplat till respiratoriska utfallsmått. Förbättring av domäner som är icke-andningsrelaterade har observerats i studie 103 och studie 102.

Företaget har estimerat disutility-vikten genom en *post-hoc* analys på data över det sjukdoms-specifika måttet CFQ-R från studie 102 för icke-andningsrelaterade symtom [6]. För att göra detta användes en preferensbaserad algoritm, CFQ-R-8D, som inkluderar åtta av de domäner som ingår i CFQ-R. I analysen har företaget justerat livskvalitetsvikten för att inte dubbelräkna förbättring kopplad till förbättring av ppFEV₁. Företaget antar samma disutility-vikt för samtliga patientgrupper som behandlas med Kaftrio + Kalydeco.

Företaget har även inkommit med en studie som inkluderar CFQ-R svar från 43 patienter som har behandlats med Kaftrio + Kalydeco [20]. Resultaten visar förbättrad livskvalitet tre månader från baslinjen.

Påverkan på anhörigas livskvalitet

Företaget har inkluderat behandlingens påverkan på anhörigas livskvalitet i den aktuella ansökan med hänvisning till TLV:s rapport till regeringen om ATMP och precisionsmedicin 2022 [21]. Företaget hänvisar även i sitt underlag till flera studier som undersöker i vilken utsträckning CF påverkar anhörigas livskvalitet. Företagets uppskattning i den hälsoekonomiska analysen baseras på en översiktsstudie som inkluderade åtta europeiska länder [22]. Baserat på data från översikten uppskattar företaget att anhöriga till patienter upplever i genomsnitt cirka [---] procent av den livskvalitetsförlust som patienter upplever. I syfte att begränsa effekten i analysen tillämpas anhörigas livskvalitetsvinster enbart under den tid då patienter i båda behandlingsarmarna lever. Företaget noterar att detta leder till att en konservativ uppskattning av behandlingens påverkan på anhörigas livskvalitet eftersom patienter som behandlas med Kaftrio + Kalydeco antas vinna relativt många levnadsår.

TLV:s diskussion

Företaget har justerat sin uppskattning av patienters livskvalitet och utgår nu från en EQ-5D regressionskurva inklusive en disutility på [---] för patienter som behandlas med BSC. Justeringen leder till en något högre ICER jämfört med företagets tidigare tillvägagångssätt. Anledningen är att företaget tidigare tillämpat en ytterligare behandlingsspecifik livskvalitetsvikt för patienter som behandlas med Kaftrio + Kalydeco. TLV bedömde i den utredningen att en ytterligare livskvalitetsvikt för patienter som behandlades med Kaftrio + Kalydeco, i kombination med de höga livskvalitetsvikterna från studien av [-----], ledde till orimligt höga livskvalitetsvikter som drev livskvalitetsvinsterna i resultaten. Företaget anger att genom sin uppdatering bemöter de TLV:s tidigare bedömningar avseende de orimligt höga livskvalitetsvikterna.

TLV noterar i enlighet med tidigare underlag att livskvalitetsvikterna från regressionskurvan i studien av [-----] har en låg validitet. Livskvalitetsvikterna är betydligt högre än det som

upptäckts i andra studier som uppskattat relationen mellan ppFEV1 och livskvalitet [23, 24]. Vidare är regressionskurvan från [-----] relativt platt (se figur 5), vilket innebär att skillnader i livskvalitetsvikter mellan patienter som ligger på olika ppFEV1-nivåer är något lägre än det som kan förväntas i klinisk verklighet. TLV noterar att eftersom patienter som behandlas med Kaftrio + Kalydeco antas vinna många levnadsår i företagets analys, drivs livskvalitetsvinsterna i stor utsträckning av de höga livskvalitetsvikterna som antas för dessa patienter under de vunna levnadsåren.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 5. Livskvalitetsvikter [-----]

TLV noterar att i studien av [-----] [19] har livskvalitetsvikter även skattats med hjälp av EQ-VAS¹⁰ skalan, se figur 6. Dessa vikter ligger i högre utsträckning i linje med vikter som upptäckts i andra studier [23, 24]. För att undvika en överskattning samt i syfte att fånga skillnader i livskvalitet mellan patienter som inte har samma lungfunktion, bedömer TLV att det är rimligare att använda dessa vikter.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 6. Livskvalitetsvikter [-----]

Företaget har inkommit med data som visar att patienters lungfunktion är stabil över en tvåårsperiod jämfört med matchade kontroller, se avsnitt 2.4.2. Samtidigt antar företaget i den hälsoekonomiska analysen att patienter som behandlas med Kaftrio + Kalydeco försämras i lungfunktion från vecka åtta, se avsnitt 3.1.1. Mot bakgrund av detta anser TLV att livskvali-

¹⁰ EQ-VAS: Visual analog scale

tetsvinsterna under de första åren i analysen sannolikt underskattas när enbart livskvalitetsvinster kopplade till olika nivåer av lungfunktion beaktas. TLV tillämpar därför, i enlighet med företaget, en livskvalitetsvikt som inte är kopplad till patienters lungfunktionsnivåer i sitt grundscenario för patienter som behandlas med Kaftrio + Kalydeco. TLV undersöker även påverkan av andra vikter i känslighetsanalyser.

Företaget har inkluderat påverkan på anhörigas livskvalitet i sin analys. I företagens analys exkluderas påverkan på anhörigas livskvalitet under patienters vunna levnadsår. Eftersom patienter som behandlas med Kaftrio + Kalydeco antas vinna många levnadsår anses företagens tillvägagångssätt leda till en konservativ uppskattning av påverkan på anhörigas livskvalitet. Anhörigas livskvalitetsvinster utgör därför en relativt liten andel av den totala QALY-vinsten i analysen. Ingen påverkan på kostnader har inkluderats.

Studierna som företaget har kommit in med visar att CF har en påverkan på anhörigas psykiska hälsa och livskvalitet, speciellt hos föräldrar till barn som har CF. TLV anser att företaget har kommit in med underlag som visar att sjukdomen kan ha en negativ påverkan på anhörigas livskvalitet, samt ett kliniskt underlag som visar att det kan anses vara rimligt att behandlingen har en positiv påverkan på anhörigas livskvalitet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att livskvalitetsvikterna kopplade till lungfunktion som företaget tillämpar i sitt grundscenario är orimligt höga och det är osäkert om dessa återspeglar sjukdomens riktiga påverkan på hälsorelaterad livskvalitet. Med anledning av detta tillämpar TLV livskvalitetsvikter kopplade till lungfunktion som i högre grad motsvarar det som observerats i andra studier, samt undersöker i vilken utsträckning olika livskvalitetsvikter som inte är kopplade till lungfunktion påverkar de hälsoekonomiska resultaten.

TLV bedömer att företagens tillvägagångssätt sannolikt leder till en konservativ uppskattning av behandlingens påverkan på anhörigas livskvalitet. I enlighet med TLV rådande praxis exkluderas TLV påverkan på anhörigas livskvalitet i sitt grundscenario men undersöker i känslighetsanalyser vilket genomslag antagandet får på resultaten.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

Företaget har inte justerat ansökt pris för Kaftrio eller andra kostnadsparametrar som tillämpas i den hälsoekonomiska analysen sedan den tidigare ansökan. Företaget har dock justerat ansökt pris för Kalydeco. I detta avsnitt redovisar TLV enbart ansökt pris för Kaftrio och Kalydeco samt för jämförelsealternativet Orkambi. För en mer detaljerad beskrivning av kostnadsparametrar och kostnader som tillämpas i den hälsoekonomiska analysen hänvisas till TLV:s tidigare underlag för beslut, dnr 1491/2021.

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för Kaftrio är 103 951,25 kronor (AUP) för 56 tabletter (vilket motsvarar 28 dagars behandling) och för Kalydeco 81 046,25 kronor (AUP) för 28 tabletter. Rekommenderad dos enligt produktresumén är två tabletter av Kaftrio på morgonen och en tablett Kalydeco på kvällen (se avsnitt 2.2.3).

Den totala läkemedelskostnaden per år för Kaftrio i behandlingsregim med Kalydeco uppgår till 2 413 226 kronor till ansökt AUP. Detta motsvarar cirka 200 tusen kronor per patient och månad. Läkemedelskostnaderna finns redovisade i tabell 9.

Tabell 9. Årlig kostnad för läkemedel i den hälsoekonomiska analysen (AUP)

	Orkambi	Kaftrio + Kalydeco	
		Morgon (Kaftrio)	Kväll (Kalydeco)
Kostnad per paket (kronor)	116 521	103 951	81 046
Doser per paket	112	56	28
Doser per dag	4	2	1
Årlig kostnad (kronor)	1 519 978	2 413 226	

Den totala läkemedelskostnaden per år för Orkambi uppgår till 1 519 978 kronor till ansökt AUP. Detta motsvarar cirka 127 tusen kronor per patient och månad.

Hälsoekonomiskt underlag för Kalydeco i monoterapi

I sin ansökan för Kalydeco i monoterapi hänvisar företaget till tidigare ansökningstillfälle, dnr 1528/2021. Företaget har inte inkommit med kompletterande kliniskt underlag men har justerat sitt ansökta pris för Kalydeco och kommit in med en uppdaterad hälsoekonomisk analys. I detta avsnitt redovisar TLV därför enbart ansökt pris för Kalydeco. För en mer detaljerad beskrivning av företagets hälsoekonomiska underlag hänvisas till TLV:s tidigare underlag för beslut för Kalydeco i monoterapi, dnr 1528/2021.

Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för Kalydeco är 161 046,25 kronor (AUP) för 56 tabletter, vilket motsvarar 28 dagars behandling. Den totala läkemedelskostnaden per år för Kalydeco tabletter uppgår därför till 2 100 791 kronor till ansökt AUP.

Ansökt pris för samtliga förpackningar Kalydeco granulat uppgår till 161 046,25 kronor (AUP), oavsett styrka. Samtliga förpackningar innehåller 56 dospåsar vilket motsvarar 28 dagars behandling. Den totala läkemedelskostnaden per år för dospåsar uppgår därför till 2 100 791 kronor till ansökt AUP.

Hälsoekonomiskt underlag för Symkevi i kombination med Kalydeco

I sin ansökan för Symkevi hänvisar företaget till tidigare ansökningstillfällen, dnr 2216/2018 och 3500/2020. Företaget har inte inkommit med kompletterande kliniskt underlag men har justerat sitt ansökta pris för Symkevi och Kalydeco och kommit in med en uppdaterad hälsoekonomisk analys. Företaget noterar att patienter som är aktuella för behandling med Symkevi + Kalydeco är patienter med en F/F- eller F/RF-genotyp som av olika skäl inte tolererar behandling med Kaftrio + Kalydeco. Därför jämförs Symkevi + Kalydeco mot inget tillägg till BSC för patienter med en F/F- eller F/RF-genotyp. Viktiga antaganden i företagets hälsoekonomiska analys listas i avsnitt 4.3.1.

I detta avsnitt redovisar TLV enbart ansökt pris för Symkevi och Kalydeco. För en mer detaljerad beskrivning av företagets hälsoekonomiska underlag hänvisas till TLV:s tidigare underlag för beslut för Symkevi, dnr 2216/2018 och 3500/2020.

Kostnader för läkemedlet

Med ansökt AUP kostar en förpackning 28 tabletter Symkevi 71 548 kronor och en förpackning Kalydeco 28 tabletter kostar 81 548 kronor, vilket motsvarar 28 dagars behandling. Den totala läkemedelskostnaden per år för Symkevi + Kalydeco tabletter uppgår därför till 1 990 541 kronor till ansökt AUP.

4 Resultat

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 återbetala en del av kostnaden för användning av Kaftrio, Kalydeco, Symkevi samt Orkambi till regionerna. Sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

Företagets resultat avseende patienter aktuella för behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco redovisas i avsnitt 4.1. Företagets resultat avseende patienter aktuella för behandling med Kalydeco i monoterapi redovisas i avsnitt 4.2. Företagets resultat avseende patienter aktuella för behandling med Symkevi i kombination med Kalydeco redovisas i avsnitt 4.2.

TLV:s resultat avseende patienter aktuella för behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco redovisas i avsnitt 4.4. TLV:s resultat avseende patienter aktuella för behandling med Kalydeco i monoterapi redovisas i avsnitt 4.5. TLV:s resultat avseende patienter aktuella för behandling med Symkevi i kombination med Kalydeco redovisas i avsnitt 4.6.

Till ansökt pris (AUP), bedömer TLV att kostnaderna för användning av Kaftrio i kombination med Kalydeco, Kalydeco i monoterapi, och Symkevi i kombination med Kalydeco inte är rimliga i förhållande till nyttan läkemedlet ger vid behandling av patienter med cystisk fibros.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaderna för användning av Kaftrio i kombination med Kalydeco, Kalydeco i monoterapi, och Symkevi i kombination med Kalydeco är rimliga i förhållande till nyttan läkemedlen ger vid behandling av patienter med cystisk fibros.

4.1 Företagets grundscenario för Kaftrio i kombination med Kalydeco

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företaget har gjort följande uppdateringar i den hälsoekonomiska analysen jämfört med tidigare ansökningstillfälle, dnr 1491/2021:

- Företaget har inkluderat patienter i åldern sex till elva år i den hälsoekonomiska analysen mot bakgrund av att Kaftrio i kombination med Kalydeco har fått en utökad indikation som omfattar denna patientgrupp.
- Företaget antar en följsamhet till behandling på 85 procent över tid. Antagandet påverkar enbart läkemedelskostnader.
- Företaget har uppdaterat sin uppskattning av behandlingens påverkan på patienters livskvalitet genom att tillämpa en disutility på [---] för patienter som inte behandlas med Kaftrio + Kalydeco.
- Företaget har inkluderat en uppskattning av behandlingens påverkan på anhörigas livskvalitet.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Nedan presenteras resultatet av företagets hälsoekonomiska analyser. I företagets grundscenario med en genomsnittlig ICER för samtliga patienter aktuella för Kaftrio + Kalydeco vinner patienter [---] QALYs (tabell 10). Den inkrementella kostnaden uppgår till cirka [-----] kronor. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 2,1 miljoner kronor.

Tabell 10. Resultat i företagets grundscenario: Genomsnittlig ICER för samtliga populationer aktuella för behandling med Kaftrio + Kalydeco, exklusive sidoöverenskommelse

	F/F	F/MF	F/RF	F/G	Genomsnitt
Andel patienter av totalen	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	
Skillnad mellan Kaftrio + Kalydeco och relevant jämförelsearm					
+Läkemedelskostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
+Sjukvårdskostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
+Totala kostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
+QALYs	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Genomsnittlig kostnad per vunnet QALY (kr), exklusive sidoöverenskommelse					2 127 722

QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår.

Företaget har inte kommit in med hälsoekonomiska analyser som beaktar innehållet i sidoöverenskommelsen avseende patienter aktuella för behandling med Kaftrio + Kalydeco.

4.2 Företagets grundscenario för Kalydeco i monoterapi

I sin ansökan för Kalydeco i monoterapi hänvisar företaget till tidigare ansökningstillfälle, dnr 1528/2021. Företaget har inte inkommit med kompletterande kliniskt underlag men har justerat sitt ansökta pris för Kalydeco och kommit in med en uppdaterad hälsoekonomisk analys.

Resultatet av företagets hälsoekonomiska grundscenario för behandling med Kalydeco i monoterapi jämfört med inget tillägg till BSC visas i tabell 11. I företagets grundscenario vinner patienter som behandlas med Kalydeco i monoterapi [---] QALYs jämfört med inget tillägg till BSC. Den inkrementella kostnaden uppgår till cirka [-----] kronor. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 3,1 miljoner kronor.

Tabell 11. Resultat i företagets grundscenario. Kalydeco i monoterapi, exklusive sidoöverenskommelse

	Kalydeco	Inget tillägg till BSC	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Sjukvårdskostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Totala kostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY (kr), exklusive sidoöverenskommelse			3 059 222

QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår

Företaget har inte kommit in med hälsoekonomiska analyser som beaktar innehållet i sidoöverenskommelsen avseende patienter aktuella för behandling med Kalydeco i monoterapi.

4.3 Företagets grundscenario för Symkevi i kombination med Kalydeco

I sin ansökan för Symkevi i kombination med Kalydeco hänvisar företaget till tidigare ansökningstillfälle, dnr 3500/2020 och 2216/2018. Företaget har inte redovisat något kompletterande kliniskt underlag men har justerat sitt ansökta pris för Kalydeco och kommit in med en uppdaterad hälsoekonomisk analys.

4.3.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Företaget antar baslinjedata i enlighet med patientpopulationen i EXPAND [25].
- Effektmåttet lungkapacitet (ppFEV₁):

- Företaget använder data från kliniska studien EXPAND över de första åtta veckorna i modellen.
- Efter åtta veckor antar företaget att försämringstakten i lungkapacitet är 61,5 procent långsammare än för patienter som inte får någon aktiv sjukdomsmodifierande behandling (inget tillägg till BSC) [14].
- Följsamhet till behandling bygger på uppgifter från den kliniska studien EXPAND över de första åtta veckorna. Därefter antas 80 procents följsamhet baserat på resultat från en registerstudie för Kalydeco vid användning i monoterapi [26].
- Företaget tillämpar en behandlingsspecifik livskvalitetsvikt på [---] som inte är kopplad till patienters lungfunktion för patienter som står på Symkevi + Kalydeco.
- Behandlingsavbrott bygger på uppgifter från EXPAND under de första åtta veckorna i simuleringen. Efter åtta veckor antas inga behandlingsavbrott i modellen.
- Företaget räknar med lägre priser på lång sikt till följd av patentutgångar.

Resultatet av företagens hälsoekonomiska grundscenari för behandling med Symkevi + Kalydeco jämfört med inget tillägg till BSC för patienter med en F/F-genotyp visas i tabell 12. I företagens grundscenari vinner patienter [---] QALYs jämfört med inget tillägg till BSC. Den inkrementella kostnaden uppgår till cirka [-----] kronor. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 4,1 miljoner kronor.

Tabell 12. Resultat i företagens grundscenari. Symkevi i kombination med Kalydeco. F/F-genotyp, exklusive sidoöverenskommelse

	Symkevi + Kalydeco	Inget tillägg till BSC	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Sjukvårdskostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Totala kostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY (kr), exklusive sidoöverenskommelse			4 078 685

QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår

Resultatet av företagens hälsoekonomiska grundscenari för behandling med Symkevi + Kalydeco jämfört med inget tillägg till BSC för patienter med en F/RF-genotyp visas i tabell 13. I företagens grundscenari vinner patienter [---] QALYs jämfört med inget tillägg till BSC. Den inkrementella kostnaden uppgår till cirka [-----] kronor. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 4,6 miljoner kronor.

Tabell 13. Resultat i företagens grundscenari. Symkevi i kombination med Kalydeco. F/RF-genotyp, exklusive sidoöverenskommelse

	Symkevi + Kalydeco	Inget tillägg till BSC	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Sjukvårdskostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Totala kostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY (kr), exklusive sidoöverenskommelse			4 597 991

QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår

Företaget har inte kommit in med hälsoekonomiska analyser som beaktar innehållet i sidoöverenskommelsen avseende patienter aktuella för behandling med Symkevi + Kalydeco.

4.4 TLV:s grundscenario för Kaftrio i kombination med Kalydeco

4.4.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

TLV har gjort följande antaganden i analyserna som skiljer sig åt från företagets uppdateringar:

- TLV tillämpar livskvalitetsvikter från EQ-VAS, [-----] [19], i sitt grundscenario. Dessa vikter är mer i linje med vikter som uppskattats i andra studier och är kopplade till olika ppFEV1-nivåer.
- TLV antar en följsamhet till behandling på [--] procent i enlighet med svenska data.
- TLV exkluderar påverkan på anhörigas livskvalitet i sitt grundscenario men inkluderar detta i en känslighetsanalys.
- TLV justerar andelen patienter med olika mutationer som är aktuella för behandling i enlighet med uppdaterad information från CF-registret.
- TLV jämför en subgrupp patienter med F/F-genotyp som tidigare behandlats med Orkambi men som på grund av terapivikt eller biverkningar avbrutit behandling mot ingen behandling utöver bästa understödande behandling, se avsnitt 2.3.1. för mer information.

4.4.2 Resultat i TLV:s grundscenario

Nedan presenteras resultatet av TLV:s hälsoekonomiska analyser baserat på ansökt AUP för Kaftrio och Kalydeco. I TLV:s grundscenario med en genomsnittlig ICER för samtliga patienter aktuella för Kaftrio + Kalydeco vinner patienter [---] QALYs jämfört med bästa understödande vård (tabell 14). Den inkrementella kostnaden uppgår till cirka [-----] kronor. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] kronor.

Tabell 14. Resultat i TLV:s grundscenario: Genomsnittlig ICER för samtliga populationer aktuella för behandling med Kaftrio + Kalydeco, exklusive sidoöverenskommelse

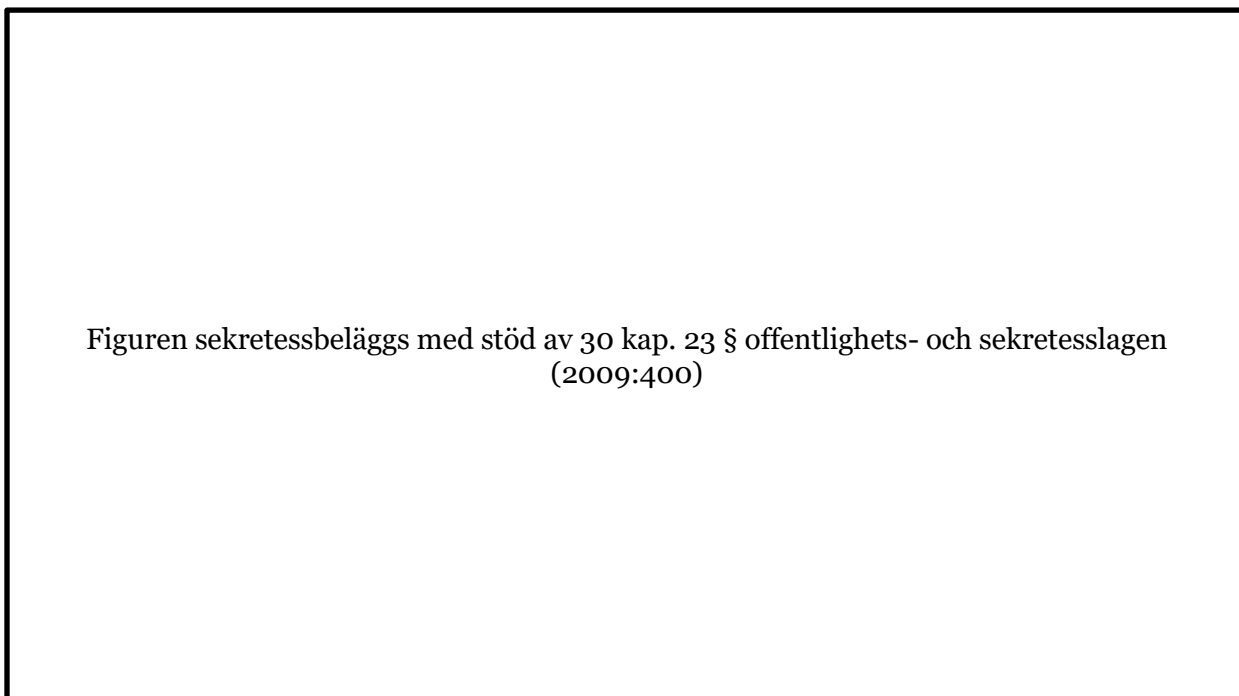
	F/F ¹	F/F ²	F/MF	F/RF	F/G	Genomsnitt
Andel patienter av totalen	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	
Skillnad mellan Kaftrio + Kalydeco och relevant jämförelsearm						
+Läkemedelskostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	
+Sjukvårdskostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	
+Totala kostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
+QALYs	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Genomsnittlig kostnad per vunnet QALY (kr), exklusive sidoöverenskommelse						[-----]

QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår. F/F¹: Jämförs mot patienter som idag behandlas med Orkambi. F/F²: Jämförs mot patienter som på grund av terapivikt eller biverkningar avbrutit behandling med Orkambi.

Inom ramen för aktuella ärenden har företaget och regionerna kommit överens om [-----] av Kaftrio, Kalydeco, Symkevi och Orkambi. [-----]

I grundscenariot [-----]

 -----].



Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 7. [-----]

Nedan presenteras resultatet av TLV:s hälsoekonomiska analyser baserat på innehållet i sidoöverenskommelsen. Tabell 15 visar resultaten i grundscenariot [-----]. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 980 tusen kronor.

Tabell 15. Resultat i TLV:s grundscenariot: Genomsnittlig ICER för samtliga populationer aktuella för behandling med Kaftrio + Kalydeco, inklusive sidoöverenskommelse [-----]

	F/F ¹	F/F ²	F/MF	F/RF	F/G	Genomsnitt
Andel patienter av totalen	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	
Skillnad mellan Kaftrio + Kalydeco och relevant jämförelsearm						
+Läkemedelskostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	
+Sjukvårdskostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	
+Totala kostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
+QALYs	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Genomsnittlig kostnad per vunnet QALY (kr), inklusive sidoöverenskommelse						984 776

QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår. F/F¹: Jämförs mot patienter som idag behandlas med Orkambi. F/F²: Jämförs mot patienter som på grund av terapivikt eller biverkningar avbrutit behandling med Orkambi.

Tabell 16 visar resultaten i [-----]. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] kronor.

Tabell 16. Resultat i TLV:s scenarioanalys: Genomsnittlig ICER för samtliga populationer aktuella för behandling med Kaftrio + Kalydeco, inklusive sidoöverenskommelse [-----]

	F/F ¹	F/F ²	F/MF	F/RF	F/G	Genomsnitt
Andel patienter av totalen	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	
Skillnad mellan Kaftrio + Kalydeco och relevant jämförelsearm						
+Läkemedelskostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	
+Sjukvårdskostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	
+Totala kostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
+QALYs	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Genomsnittlig kostnad per vunnet QALY (kr), inklusive sidoöverenskommelse						[-----]

QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår. F/F¹: Jämförs mot patienter som idag behandlas med Orkambi. F/F²: Jämförs mot patienter som på grund av terapivikt eller biverkningar avbrutit behandling med Orkambi.

4.4.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV bedömer att ett antal parametrar i analysen är förknippade med osäkerheter. För att undersöka påverkan av dessa parametrar på resultaten har TLV tagit fram känslighetsanalyser. Resultaten i känslighetsanalyserna med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen redovisas i tabell 17 nedan. Känslighetsanalyserna visar att resultaten är relativt robusta mot justeringar i parametrar som är förknippade med osäkerheter. I en relativt stor andel av analyserna ligger kostnaden per vunnet QALY i linje med det som TLV vanligtvis accepterar för sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad. TLV noterar att känslighetsanalyser där andra diskonteringsräntor tillämpas har en påverkan på resultaten som anses vara utöver det vanliga. Detta eftersom stora överlevnadsvinster antas inträffa längre fram medan [-----].

Tabell 17. TLV:s känslighetsanalyser, inklusive sidoöverenskommelse

Scenarioanalyser		ICER (kr/QALY) [-----]	ICER (kr/QALY) [-----]
Grundscenario		984 776	[-----]
Diskontering	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]
Försämringstakt i ppFEV1 jämfört med naturalförloppet över tid	[--]	[-----]	[-----]
	[--]	[-----]	[-----]
PEx	[-----]	[-----]	[-----]
Anhörigas livskvalitet	[-----]	[-----]	[-----]
Livskvalitetsvikter	[-----]	[-----]	[-----]
Jämförelsealternativ	[-----]	[-----]	[-----]
Flervägsanalys	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]

ppFEV1: percent predicted forced expiratory volume in one second, PEx: pulmonella exacerbationer ICER: Incremental cost-effectiveness ratio, presenteras som kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (kr/QALY).

4.5 TLV:s grundscenario för Kalydeco i monoterapi

Som tidigare noterats är strukturen på företagets hälsoekonomiska underlag för Kalydeco i monoterapi nästintill identisk med det som företaget inkom med för Kalydeco i monoterapi vid tidigare ansökningstillfälle (dnr 1528/2021). Företaget har däremot justerat sitt ansökta pris för Kalydeco från tidigare ansökningstillfälle. Därför redovisas TLV:s resultat från företagets tidigare ansökningstillfälle (dnr 1528/2021) inklusive det uppdaterade priset för Kalydeco nedan.

TLV presenterar resultat från scenarioanalyser där kostnaden per vunnet QALY varierar från cirka [---] till [---] miljoner kronor. Analyserna baseras på ansökt AUP, och resultaten redovisas i tabell 18 och tabell 19.

Tabell 18. Resultat i TLV:s analyser av Kalydeco i monoterapi: undre spann, exklusive sidoöverenskommelse

	Kalydeco	Inget tillägg till BSC	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Sjukvårdskostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Totala kostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY (kr), exklusive sidoöverenskommelse			[-----]

QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår

Tabell 19. Resultat i TLV:s analyser av Kalydeco i monoterapi: övre spann, exklusive sidoöverenskommelse

	Kalydeco	Inget tillägg till BSC	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Sjukvårdskostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Totala kostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY (kr), exklusive sidoöverenskommelse			[-----]

QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår

Inom ramen för aktuella ärenden har företaget och regionerna kommit överens om [-----] av Kaftrio, Kalydeco, Symkevi och Orkambi. TLV noterar att antalet patienter som är aktuella för Kalydeco i monoterapi är begränsat (cirka [----] patienter är aktuella för behandling idag). [-----] Resultaten med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen presenteras i tabell 20 och 21 nedan. Kostnad per vunnet QALY i TLV:s spann varierar från cirka 90 till 104 tusen kronor. [-----].

Tabell 20. Resultat i TLV:s analyser av Kalydeco i monoterapi: undre spann, inklusive sidoöverenskommelse

	Kalydeco	Inget tillägg till BSC	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Sjukvårdskostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Totala kostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY (kr), inklusive sidoöverenskommelse			89 923

QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår

Tabell 21. Resultat i TLV:s analyser av Kalydeco i monoterapi: övre spann, inklusive sidoöverenskommelse

	Kalydeco	Inget tillägg till BSC	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Sjukvårdskostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Totala kostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY (kr), inklusive sidoöverenskommelse			103 644

QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår

4.6 TLV:s grundscenario för Symkevi i kombination med Kalydeco

Som tidigare noterats är strukturen på företagets hälsoekonomiska underlag för Symkevi + Kalydeco nästintill identisk med det som företaget inkom med för Symkevi + Kalydeco vid tidigare ansökningstillfälle (dnr 3500/2020 och 2216/2018). Företaget har däremot justerat sitt ansökta pris för Symkevi och Kalydeco från tidigare ansökningstillfälle och kommit in med en uppdaterad hälsoekonomisk analys. TLV har tidigare bedömt att resultaten är förknippade med höga osäkerheter.

TLV noterar att indikationen för Symkevi + Kalydeco överlappar med indikationen för Kaftrio + Kalydeco. Eftersom samtliga patienter antas påbörja behandling med Kaftrio + Kalydeco anser TLV, i enlighet med företaget, att Symkevi enbart kommer att användas vid behandling av patienter som av olika skäl inte tolererar Kaftrio + Kalydeco. Antalet patienter som eventuellt kommer att behandlas med Symkevi + Kalydeco är därför mycket begränsat. TLV redovisar enbart analyser där Symkevi + Kalydeco jämförs mot inget tillägg till BSC för patienter med en F/F- eller F/RF-genotyp.

4.6.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

TLV har gjort följande antaganden i analyserna som skiljer sig åt från företagets uppdaterade analys:

- TLV exkluderar företagets antagande om prissänkning vid patentutgång i enlighet med tidigare utredningar.
- TLV justerar företagets antagande avseende pulmonella exacerbationer i enlighet med tidigare utredningar.
- TLV antar en följsamhet till behandling på [--] procent.

Resultatet av TLV:s hälsoekonomiska grundscenario för behandling med Symkevi + Kalydeco jämfört med inget tillägg till BSC för patienter med en F/F-genotyp visas i tabell 22. I TLV:s grundscenario vinner patienter [--] QALYs jämfört med inget tillägg till BSC. Den inkrementella kostnaden uppgår till cirka [-----] kronor. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] kronor.

Tabell 22. Resultat i TLV:s grundscenari. Symkevi i kombination med Kalydeco. F/F-genotyp, exklusive sidoöverenskommelse

	Symkevi + Kalydeco	Inget tillägg till BSC	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Sjukvårdskostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Totala kostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY (kr), exklusive sidoöverenskommelse			[-----]

QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår

Resultatet av företagets hälsoekonomiska grundscenari av behandling med Symkevi + Kalydeco jämfört med inget tillägg till BSC för patienter med en F/RF-genotyp visas i tabell 23. I företagets grundscenari vinner patienter [---] QALYs jämfört med inget tillägg till BSC. Den inkrementella kostnaden uppgår till cirka [-----] kronor. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] kronor.

Tabell 23. Resultat i TLV:s grundscenari. Symkevi i kombination med Kalydeco. F/RF-genotyp, exklusive sidoöverenskommelse

	Symkevi + Kalydeco	Inget tillägg till BSC	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Sjukvårdskostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Totala kostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY (kr), exklusive sidoöverenskommelse			[-----]

QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår

Inom ramen för aktuella ärenden har företaget och regionerna kommit överens om [-----] av Kaftrio, Kalydeco, Symkevi och Orkambi.

[-----]

-----]. Resultaten med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen för patienter med en F/F-genotyp presenteras i tabell 24 nedan. Kostnad per vunnet QALY i TLV:s resultat blir dominant. Dominanta resultat innebär att behandlingen har bättre effekt och leder till lägre behandlingkostnader än jämförelsealternativet.

Tabell 24. Resultat i TLV:s analyser av Symkevi + Kalydeco: F/F, inklusive sidoöverenskommelse

	Symkevi + Kalydeco	Inget tillägg till BSC	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Sjukvårdskostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Totala kostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY (kr), inklusive sidoöverenskommelse			Dominant

QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår

Resultaten med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen för patienter med en F/RF-genotyp presenteras i tabell 25 nedan. Kostnad per vunnet QALY i TLV:s resultat blir dominant. Dominanta resultat innebär att behandlingen har bättre effekt och leder till lägre behandlingkostnader än jämförelsealternativet.

Tabell 25. Resultat i TLV:s analyser av Symkevi + Kalydeco: F/RF, inklusive sidoöverenskommelse

	Symkevi + Kalydeco	Inget tillägg till BSC	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Sjukvårdskostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Totala kostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY (kr), inklusive sidoöverenskommelse			Dominant

QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår

4.6.2 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheterna i företagets hälsoekonomiska resultat bedöms vara höga. Detta gäller samtliga populationer som analyserna avser. Osäkerheterna i analysen beror framför allt på långsiktig effektskillnad i lungfunktion mellan Kaftrio + Kalydeco och naturalförloppet, livskvalitetsvikterna som tillämpas i analysen, samt företagets antagande avseende följsamhet till behandling som enbart påverkar kostnader. TLV hanterar emellertid en del av dessa osäkerheter genom justeringar i de hälsoekonomiska analyserna samt genom känslighetsanalyser. Som tidigare noterat har företaget och regionerna enats om att teckna en sidoöverenskommelse som inkluderar all användning av samtliga CFTR-modulatorer som företaget marknadsför idag. Innehållet i sidoöverenskommelse hanterar en del av de osäkerheter som TLV har identifierat.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

The National Institute for Health and Care Excellence, NICE, har inte utvärderat Kaftrio i kombination med Kalydeco. Däremot har ett Data Collection Agreement¹¹ mellan NICE och företaget tecknats som gäller för alla CFTR-modulatorer. Bland annat ska data samlas in på behandlingens påverkan på ppFEV₁, behandlingsavbrott, följsamhet till behandling, hälsorelaterad livskvalitet, kostnader och pulmonella exacerbationer.

Enligt företagets uppgifter är Kaftrio och Kalydeco subventionerat i Danmark, Norge, Finland, Storbritannien (England, Skottland, Wales och Nordirland), Frankrike, Italien, Portugal, Spanien, Nederländerna, Tyskland, Schweiz, Slovakien, Slovenien, Spanien, Luxemburg, Malta, Liechtenstein, Bulgarien, Kroatien och Österrike.

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 bland annat pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

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

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in för Kaftrio.

Tabell 26. Företagets uppgifter om priser i andra länder för Kaftrio

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

¹¹<https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/data-collection-agreement>

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.

7 Sammanvägning

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 (alexakaftor/tezakaftor/ivakaftor). Orkambi ingår i läkemedelsförmånerna sedan år 2018, dnr 45/2018.

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.

CF orsakas av mutationer i genen för proteinet CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) och är ärftlig. CFTR-proteinet är en så kallad kloridkanal. Det leder kloridjoner in och ut ur cellerna i slemproducerande organ i kroppen. Mutationer i *CFTR*-genen leder till att detta protein fungerar sämre eller saknas helt eller delvis.

TLV bedömer att svårighetsgraden för CF generellt är mycket hög, även om det finns stor individuell variation. Sjukdomen är livslång, fortskridande och innebär en försämrad livskvalitet och kraftigt förkortad livslängd för en majoritet av patienterna.

Företaget har sökt om generell subvention för Kaftrio, Kalydeco samt Symkevi. Företagets ansökan avser därför följande indikationer:

- Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco för behandling av cystisk fibros hos patienter 6 år och äldre som har minst en *F508del*-mutation i *CFTR*-genen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator).
- Kalydeco i monoterapi för behandling av patienter med cystisk fibros (CF) och som har en *R117H*-*CFTR*-mutation eller en av följande regleringsmutationer (klass III) i *CFTR*-genen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N eller S549R
- Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco för behandling av patienter med cystisk fibros (CF) 6 år och äldre som är homozygota för *F508del*-mutationen eller är heterozygota för *F508del*-mutationen och har en av följande mutationer i *CFTR*-genen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, och 3849+10kbC→T.

Den totala läkemedelskostnaden per patient och år för Kaftrio i behandlingsregim med Kalydeco uppgår till 2 413 226 kronor till ansökt AUP. Den totala läkemedelskostnaden per patient och år för Kalydeco i monoterapi uppgår till 2 100 791 kronor till ansökt AUP. Den totala läkemedelskostnaden per patient och år för Symkevi i kombination med Kalydeco uppgår till 1 990 541 kronor till ansökt AUP.

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. Företaget har även kommit in med kompletteringar avseende den kliniska effekten över tid jämfört med naturalförloppet samt modifierat ett antal parametrar i den hälsoekonomiska analysen jämfört med tidigare ansökningar.

Företaget har 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.

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.

I sin ansökan för Kalydeco i monoterapi samt Symkevi i kombination med Kalydeco hänvisar företaget till tidigare ansökningstillfälle, dnr 1528/2021 respektive dnr 3500/200. Företaget har inte inkommit med kompletterande kliniskt underlag. Mot bakgrund av detta hänvisar TLV till tidigare bedömningar.

Företaget har däremot kommit in med uppdaterade hälsoekonomiska analyser för patienter aktuella för behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco, Kalydeco i monoterapi, samt Symkevi i kombination med Kalydeco. Företaget har uppdaterat och justerat ett flertal parametrar och antaganden i den hälsoekonomiska analysen för Kaftrio i kombination med Kalydeco. Företagets uppdateringar baseras på den nytillkomna indirekta studien, den utökade indikationen, samt på reviderade antaganden avseende livskvalitet och följsamhet till behandling. I de hälsoekonomiska analyserna för Kalydeco i monoterapi och Symkevi i kombination med Kalydeco har företaget justerat ansökt pris.

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 läkemedelsförmåner 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.

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.

Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för patienter aktuella för behandling med Kalydeco i monoterapi till mellan cirka 90 000 kronor och 104 000 kronor i TLV:s spann. Kostnaden per vunnet QALY ligger under det som TLV vanligtvis accepterar för sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Symkevi i kombination med Kalydeco dominant, jämfört med inget tillägg till bästa understödjande vård. Dominanta resultat innebär att behandling med Symkevi i kombination med Kalydeco antas leda till vinster i kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs), samt lägre kostnader i jämförelse med jämförelsealternativet.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Kaftrio, Kalydeco, samt Symkevi är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda. Ansökningarna ska därför bifallas.

8 Referenser

- [1] Socialstyrelsen, "Informationsdatabas över ovanliga diagnoser," Socialstyrelsen.
- [2] Anders Lindblad, "Cystisk fibros," Internetmedicin.
- [3] Vårdguiden, "Cystisk Fibros," Vårdguiden, 2016
- [4] P. G. Middleton *et al.*, "Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele," *N Engl J Med*, vol. 381, no. 19, pp. 1809-1819, Nov 7 2019.
- [5] H. G. M. Heijerman *et al.*, "Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial," *Lancet*, vol. 394, no. 10212, pp. 1940-1948, Nov 23 2019.
- [6] Vertex Pharmaceuticals, "Unpublished, data on file," 2020-2022.
- [7] "Assessment report - Kaftrio (EMA/206350/2021)," European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use, 2021.
- [8] M. Griese *et al.*, "Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 203, no. 3, pp. 381-385, Feb 1 2021.
- [9] C. L. Daines, "Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People With Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele: 96-Week Interim Results From an Open-Label Extension Study. [Poster 681]," Presented at the 35th Annual North American Cystic Fibrosis Conference (virtual), 2-5 November 2021.
- [10] E. T. Zemanick *et al.*, "A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 203, no. 12, pp. 1522-1532, Jun 15 2021.
- [11] T. Lee *et al.*, "Effect of Elexacaftor Tezacaftor /Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) on Annual Rate of Lung Function Decline in People With Cystic Fibrosis," Presented at the 45th European Cystic Fibrosis Conference (ECFS), 8-11 June 2022, Rotterdam, the Netherlands, 2022.
- [12] E. A. Knapp *et al.*, "The Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Design and Methods of a National Observational Disease Registry," *Ann Am Thorac Soc*, vol. 13, no. 7, pp. 1173-9, Jul 2016.
- [13] M. W. Konstan *et al.*, "Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study," *Lancet Respir Med*, vol. 5, no. 2, pp. 107-118, Feb 2017.
- [14] P. A. Flume *et al.*, "Long-term safety and efficacy of tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years or older who are homozygous or heterozygous for Phe508del CFTR (EXTEND): an open-label extension study," *Lancet Respir Med*, vol. 9, no. 7, pp. 733-746, Jul 2021.
- [15] E. F. McKone *et al.*, "Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST)," *Lancet Respir Med*, vol. 2, no. 11, pp. 902-910, Nov 2014.
- [16] G. S. Sawicki, "Rate of Lung Function Decline in Patients With Cystic Fibrosis (CF) Having a Residual Function Gene Mutation [Poster A4847]," Presented at the American Thoracic Society International Conference, Washington, DC, May 19-24, 2017.
- [17] Z. Mehta, K. M. Kamal, R. Miller, J. R. Covey, and V. Giannetti, "Adherence to cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators: analysis of a national specialty pharmacy database," *J Drug Assess*, vol. 10, no. 1, pp. 62-67, Apr 5 2021.
- [18] Socialstyrelsen, "*Socialstyrelsens läkemedelsregister*," Socialstyrelsen, 2022.
- [19] [-----

-----].

- [20] E. DiMango *et al.*, "Effect of highly effective modulator therapy on quality of life in adults with cystic fibrosis," *Int Forum Allergy Rhinol*, vol. 11, no. 1, pp. 75-78, Jan 2021.
- [21] Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), "*Fortsatt utredning om utvärderingsmetoder och betalningsmodeller för nya läkemedel som ATMP och precisionsmedicin*," Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), 2022.
- [22] K. Chevreul *et al.*, "Social/economic costs and health-related quality of life in patients with cystic fibrosis in Europe," *Eur J Health Econ*, vol. 17 Suppl 1, pp. 7-18, Apr 2016.
- [23] P. Whiting *et al.*, "Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis," *Health Technol Assess*, vol. 18, no. 18, pp. 1-106, Mar 2014.
- [24] S. Acaster, B. Pinder, C. Mukuria, and A. Copans, "Mapping the EQ-5D index from the cystic fibrosis questionnaire-revised using multiple modelling approaches," *Health Qual Life Outcomes*, vol. 13, p. 33, Mar 12 2015.
- [25] S. M. Rowe *et al.*, "Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis," *N Engl J Med*, vol. 377, no. 21, pp. 2024-2035, Nov 23 2017.
- [26] E. D. Suthoff, M. Bonafede, B. Limone, L. O'Callaghan, G. S. Sawicki, and J. S. Wagener, "Healthcare resource utilization associated with ivacaftor use in patients with cystic fibrosis," *J Med Econ*, vol. 19, no. 9, pp. 845-51, Sep 2016.

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.