

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Kalydeco (ivakaftor)

Utvärderad indikation

Kalydeco tabletter som monoterapi är avsedda för behandling av vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre, som väger 25 kg eller mer, med cystisk fibros och som har en R117H-CFTR-mutation eller en av följande regleringsmutationer (klass III) i CFTR-genen (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N eller S549R.

Kalydeco granulat som monoterapi är avsett för behandling av spädbarn från 4 månaders ålder, småbarn och barn som väger från 5 kg upp till 25 kg med cystisk fibros 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.

Förslag till beslut

Avslag

Översikt

Produkten	
Varumärke	Kalydeco
Aktiv substans	Ivakaftor
ATC-kod	R07AX02
Beredningsform	Tablett och granulat
Företag	Vertex Pharmaceuticals Ireland
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	25 mars 2021
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Cystisk fibros
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Ingen behandling
Antal patienter i Sverige	Cirka 750 patienter (varav cirka [—] inom indikationen för Kalydeco som monoterpi)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[————— —————]
Terapiområdets omsättning per år	Cirka [—] MSEK ¹

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Kalydeco	150 mg IVA	56 tabletter	131 846	132 892,25
Kalydeco	25 mg IVA	56 dospåsar	160 000	161 046,25
Kalydeco	50 mg IVA	56 dospåsar	160 000	161 046,25
Kalydeco	75 mg IVA	56 dospåsar	160 000	161 046,25

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

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

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

Diarienummer: 1749/2020

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

¹ Avser kostnader för CFTR-modifierande behandlingarna Orkambi, Kalydeco och Symkevi under 2020. AUP exklusive moms, total försäljning på apotek.

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP (apotekens inköpspris) eller AUP (apotekens utförsäljningspris)	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 regionerna 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 **Avslag**

- Cystisk fibros (CF) innebär att de slemproducerande körtlarna i kroppen utsöndrar ett alltför segt slem som framför allt påverkar lungorna, mag-tarmkanalen och bukspottskörteln.
- TLV bedömer att svårighetsgraden är mycket hög.
- Sjukdomen orsakas av mutationer i genen för proteinet CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) och är ärftlig. Proteinets funktion som reglerar transporten av salter och vatten in och ut ur cellen.
- Kalydeco (ivakaftor) är en så kallad CFTR-förstärkare som förbättrar CFTR-proteinets funktion genom att öka sannolikheten för kanalöppning när det nått cellytan.
- Kalydeco som monoterapi är avsett för behandling av vuxna, ungdomar och barn i åldern fyra månader och äldre med CF och som har en Klass III-regleringsmutation i CFTR-genen eller en R117H-CFTR-mutation.
- TLV bedömer liksom företaget att ingen behandling (i tillägg till bästa understödjande behandling) är det relevanta jämförelsealternativet till Kalydeco. Detta gäller både vid behandling av patienter med en Klass III-regleringsmutation och patienter med en R117H-mutation.
- TLV bedömer att Kalydeco har god klinisk effekt hos patienter med en Klass III-regleringsmutation, samt måttlig till god klinisk effekt hos patienter med R117H-mutation. Samtidigt rymmer underlaget osäkerheter och TLV bedömer att det är svårt att bedöma behandlingseffektens storlek bortom tiden för tillgängliga uppföljningsdata.
- Ansökt pris för Kalydeco är 132 892,25 kronor (AUP) för 56 tabletter (150 mg IVA), vilket motsvarar 28 dagars behandling. Den totala läkemedelskostnaden per år för Kalydeco uppgår till 1 733 542 kronor till ansökt AUP.
- Ansökt pris för samtliga Kalydeco dospåsar (25 mg, 50mg eller 75 mg IVA) uppgår till 161 046,25 kronor (AUP), vilket motsvarar 28 dagars behandling. Den totala läkemedelskostnaden per patient per år för dospåsar uppgår till 2 100 791 kronor.
- På grund av mycket höga osäkerheter i underlaget presenterar TLV olika scenarioanalyser (istället för ett grundscenario) för patienter med en Klass III-regleringsmutation. För patienter med en R117H-mutation presenteras inga resultat då företaget inte kommit in med hälsoekonomiskt underlag som gör det möjligt att bedöma om kostnaden för användning av Kalydeco är rimlig.
- För patienter med en Klass III-regleringsmutation uppskattar TLV att kostnaden per vunnet QALY för Kalydeco i tillägg till bästa understödjande behandling, jämfört med inget tillägg till bästa understödjande behandling, kan uppgå till mellan cirka 5,4 och 11,3 miljoner kronor.
- TLV bedömer att osäkerheterna i de hälsoekonomiska resultaten är mycket höga. Samtidigt är kostnaden per vunnet QALY avsevärt högre än den nivå som TLV tidigare accepterat vid sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.
- Kostnaderna, baserat på de läkemedelspris som företaget ansökt om, framstår inte som rimliga i förhållande till behandlingens effekt.

- TLV, regionerna och företaget har haft trepartsöverläggningar inom ramen för ärendet. Företaget och regionerna har vid dessa trepartsöverläggningar inte nått en överenskommelse om en [—————] som skulle möjliggöra att Kalydeco inkluderas i nuvarande avtalskonstruktion.
- Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	2
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.....	6
3	Hälsoekonomi	16
3.1	Effektmått	17
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	23
4	Resultat	26
4.2	TLV:s scenarioanalyser.....	28
4.3	Budgetpåverkan.....	31
4.4	Samlad bedömning av resultaten	31
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	32
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	32
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	32
6	Regler och praxis.....	33
6.1	Den etiska plattformen	33
6.2	Författningstext m.m.	33
7	Sammanvägning.....	34
8	Referenser.....	35
	Bilagor	37
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	37

1 Bakgrund

Den aktuella utvärderingen avser Kalydeco som monoterapi. Kalydeco i kombinationsregim med Kaftrio respektive Symkevi utvärderas i dnr 1749/2020 och dnr 3500/2020.

TLV har utvärderat Kalydeco som monoterapi vid tre tidigare tillfällen (dnr 1027/2013, dnr 2217/2018, samt dnr 3648/2019). Vid det senaste ansökningstillfället (dnr 3648/2019) omfattade det hälsoekonomiska underlaget endast patienter med Klass III-regleringsmutation av typen G551D. Jämförelsealternativet var bästa understödjande behandling och de viktigaste effektmåten lungkapacitet mätt med ppFEV₁ (Forcerad Exspiratorisk Volym efter en sekund) samt pulmonella exacerbationer (försämringsperiod i lungfunktion). I sin utvärdering presenterade TLV resultat från olika scenarionanalyser där kostnaden per vunnet QALY varierade mellan 5,6 och 7 miljoner kronor. Detta är en avsevärt högre kostnad än TLV normalt accepterar för tillstånd med motsvarande svårighetsgrad. TLV gjorde andra antaganden än företaget avseende patentutgång, årskostnader för sjukhusinläggningar, överlevnadsdata, samt behandlingens påverkan på hälsorelaterad livskvalitet. Vidare bedömdes osäkerheterna i de hälsoekonomiska resultaten vara mycket höga, bland annat kopplat till baslinjepopulationen och hur behandlingen påverkar sjukdomsförloppet på lång sikt. Företaget valde att dra tillbaka ansökan innan TLV gick till beslut eftersom regionerna tackade nej till trepartsöverläggning.

Inom ramen för den aktuella ansökan har företaget hänvisat till tidigare underlag (dnr 2217/2018 samt dnr 3648/2019). De viktigaste uppdateringarna i företagets aktuella ansökan är följande:

- Indikationen har utökats till att även omfatta spädbarn från fyra månaders ålder. Detta gäller både patienter med regleringsmutation samt patienter med R117H-mutation. Företaget har uppdaterat sin subventionsansökan i enlighet med detta.
- Ansökt AUP för Kalydeco 150 mg uppgår i aktuell ansökan till 66 969,75 kronor för 28 tabletter. I föregående ansökan uppgick ansökt AUP för motsvarande förpackning till 73 982,25 kr.

Orkambi ingår i läkemedelsförmånerna sedan år 2018 (dnr 45/2018). Inom ramen för det ärendet tecknade företaget och regionerna en sidoöverenskommelse som innebär att regionerna och företaget har kommit överens om en årlig takkostnad för samtliga behandlade patienter med Orkambi, samt att denna takkostnad också ska omfatta eventuella tillkommande produkter från företaget som är aktuella för samma patientpopulation. Detta har betydelse i det aktuella ärendet, eftersom indikationen för Kaftrio delvis överlappar med den för Orkambi (patienter 12 år och äldre som är homozygota för mutationen F508del i CFTR-genen) och att dessa patienter således omfattas av den årliga takkostnaden i den tidigare sidoöverenskommelsen. Sidoöverenskommelsen innebär också att tillkommande CFTR-modulerande produkter och patientpopulationer ska hanteras enligt samma avtalskonstruktion, [_____].

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

2 Medicinskt underlag

2.1 Cystisk fibros

Nedanstående medicinska sammanfattning är huvudsakligen hämtad från Socialstyrelsens informationsdatabas över ovanliga diagnoser [1].

Cystisk fibros (CF) innebär att de slemproducerande körtlarna i kroppen inte fungerar normalt. De utsöndrar ett alltför segt slem som framför allt påverkar lungorna, magtarmkanalen och bukspottskörteln. De vanligaste symtomen består av andningsbesvär, långdragna och svårbehandlade luftvägsinfektioner, störd matsmältning med dålig viktutveckling, fettinnehållande diarréer men också svåra kroniska förstoppningar hos en del. Även gallblåsan och levern kan skadas. En person med CF har ovanligt salt svett och förlorar mycket natrium vid svettning.

CF diagnostiseras ofta vid födseln eller under första levnadsåret men kan, vid lindrigare form, även diagnostiseras mycket senare. Diagnos ställs i första hand med svetttest och vid starkare misstanke om CF görs gentest. Sjukdomen går i dagläget inte att bota och innebär en gradvis försämring. Prognosen kan dock förbättras om behandling inleds i ett tidigt stadium.

Det föds cirka 20 barn med CF i Sverige varje år. I hela landet finns för närvarande cirka 750 personer med sjukdomen. Den förväntade medianlivslängden (baserat på internationella studier) ligger numera på cirka 50 år i Sverige jämfört med cirka 26 år på 1980-talet [2]. Andningsrelaterade händelser står för nästan 80 procent av dödsfallen vid cystisk fibros [3]. Mot den bakgrunden utgör bromsad försämring av lungfunktionen ett viktigt mål vid behandlingen.

CF orsakas av förändringar (mutationer) i genen för proteinet CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) och är ärftlig. Gener ärvs i två upplagor (en från respektive förälder) och det krävs mutationer i båda *CFTR*-generna för att en person ska utveckla cystisk fibros. CFTR sitter i cellmembranet på epitelcellerna i olika körtelgångar och fungerar som en jonkanal. Defekt CFTR-funktion gör att sekretet i körtelgångarna/luftvägarna dräneras på sitt innehåll av elektrolyter och vatten. Intorkat sekret utgör en grogrund för långdragna och svårbehandlade luftvägsinfektioner som på sikt leder till försämrad lungfunktion.

Hittills har över 2000 CFTR-mutationer som kan orsaka CF identifierats. Beroende på var mutationen sitter på genen och vad den innebär för uttrycket av genprodukten (CFTR-proteinet) kan konsekvenserna vara olika. Mutationerna kan delas in i sex klasser beroende på hur de påverkar CFTR:

- Klass I-mutationer innebär att inget protein alls bildas.
- Vid Klass II-mutationer bildas inte ett färdigt protein och endast en liten del når cellmembranet.
- Klass III-mutationer påverkar kanalregleringen (eng. *gating*) vilket innebär att proteinet når cellmembranet men reagerar inte som det ska på öppningssignaler. Denna mutationstyp resulterar i obefintlig till mycket låg grad av funktion i CFTR-kanalen.
- Klass IV-mutationer innebär att CFTR-kanalen får nedsatt genomsläpplighet (kanalkonduktans) för de joner som ska passera genom kanalen.
- Klass V-mutationer innebär att mängden normalt CFTR vid cellytan är för liten.
- Vid Klass VI-mutationer sker nedbrytningen av normalt CFTR vid cellytan för snabbt.

Mutationer som inte ger något funktionellt CFTR brukar kallas för *minimalfunktionsmutationer*². Mutationer som påverkar kanalregleringen brukar kallas för *regleringsmutationer*³. Mutationer som resulterar i protein med viss kvarvarande funktion brukar kallas för *residualfunktionsmutationer*⁴. Klass I-, II- och III-mutationer är oftast associerade med bristande bukspottkörtelfunktion och allvarligare sjukdom, medan patienter med residualfunktion (som Klass IV och V) ofta har en lindrigare sjukdomsbild och bättre långtidsprognos. Det bör dock noteras att även andra genetiska faktorer, omgivningsfaktorer och typ av behandling har stor betydelse för sjukdomens svårighetsgrad.

Den aktuella utvärderingen omfattar CF-patienter med en **R117H-CFTR-mutation** (klass IV, se ovan) eller en **regleringsmutation** (klass III; se ovan). I det svenska CF-registret finns elva patienter med regleringsmutationer, varav tio idag står på behandling med Kalydeco till listpris (behandlingen finansieras då inom ramen för särskild regionlösning). Därtill finns cirka tio patienter med R117H-mutation, varav ingen idag står på behandling med Kalydeco.

2.2 Läkemedlet

Kalydeco tabletter och granulat innehåller den aktiva substansen ivakaftor. Kalydeco är godkänt i Europa sedan 2012 [4].

2.2.1 Indikation

Kalydeco är godkänt som monoterapi samt som en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor/elexakaftor (Kaftrio) respektive med tezakaftor/ivakaftor (Symkevi) [5]. Inom ramen för denna ansökan (dnr 2591/2020) utvärderas Kalydeco som monoterapi, med följande indikation:

Kalydeco *tabletter* som monoterapi är avsedda för behandling av vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre, som väger 25 kg eller mer, med CF och som har en R117H-CFTR-mutation eller en av följande regleringsmutationer (klass III) i CFTR-genen (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N eller S549R. Av dessa är G551D vanligast.

Kalydeco *granulat* som monoterapi är avsett för behandling av spädbarn från 4 månaders ålder, småbarn och barn som väger från 5 kg upp till 25 kg med 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.

2.2.2 Verkningsmekanism

Ivakaftor är en så kallad CFTR-förstärkare som förbättrar CFTR-proteinets funktion genom att öka sannolikheten för kanalöppning (eng. *gating*) när det nått cellytan.

2.2.3 Dosering/administrering

Kalydeco ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av att behandla CF. Om patientens genotyp är okänd ska en noggrann och validerad genotypningsmetod användas innan behandling inleds för att bekräfta förekomsten av en av angivna mutationer i CFTR-genen (se ovan). Den fas av poly-T-varianten som identifieras med R117H-mutationen ska bestämmas i enlighet med lokala kliniska rekommendationer.

Se doseringsrekommendationer i Tabell 1 nedan [6].

² Inklusive meningslösa mutationer, kanoniska skarvmutationer och inskotts-/deletions-frameshift-mutationer, både små [≤ 3 nukleotida] och icke-små [> 3 nukleotida]

³ Den vanligaste klass III regleringsmutationen är G551D. Exempel på övriga klass III-gatingmutationer är G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N och S549R

⁴ De vanligaste mutationerna är P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G och 3849+10kbC→T

Tabell 1 Doseringsrekommendationer Kalydeco som monoterapi

Doseringsrekommendationer för vuxna, ungdomar och barn som är 6 år och äldre			
Ålder	Morgon	Kväll	
6 år och äldre, ≥ 25 kg	En tablett 150 mg	En tablett 150 mg	
Doseringsrekommendationer för patienter i åldern 4 månader och äldre			
Ålder	Vikt	Dos	Total daglig dos
4 månader upp till 6 månader	≥ 5 kg	25 mg granulat tas oralt var tolfte timme tillsammans med mat som innehåller fett	50 mg
6 månader och äldre	≥ 5 kg till <7 kg	25 mg granulat tas oralt var tolfte timme tillsammans med mat som innehåller fett	50 mg
	≥ 7 kg till <14 kg	50 mg granulat tas oralt var tolfte timme tillsammans med mat som innehåller fett	100 mg
	≥ 14 kg till <25 kg	75 mg granulat tas oralt var tolfte timme tillsammans med mat som innehåller fett	150 mg

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

I Sverige baseras behandling av CF på ett europeiskt konsensusdokument [7]. År 2011 översattes detta dokument till svenska av Riksförbundet för Cystisk Fibros (RfCF) och finns publicerat på Svenska Läkaresällskapets hemsida. En uppdaterad version publicerades av ECFS 2018 [8]. I Sverige finns fyra CF-centra för barn och vuxna i Göteborg, Lund, Stockholm och Uppsala. Arbetet bedrivs i team bestående av läkare, sjuksköterska, fysioterapeut, dietist, kurator, psykolog och sekreterare (lokala skillnader kan förekomma). Sjukdomen är fortskridande och går i dagsläget inte att bota. Till stor del handlar behandlingen om symtomlindring och att fördröja sjukdomens följder med läkemedel, vitaminer, andningsgymnastik och fysisk träning. Behandlingen är individualiserad på grund av stor variation i sjukdomens svårighetsgrad och symptom. Påverkan av miljö, variationer i genetiska mutationer och förekomst av gynnsamma mutationer i andra gener (som kan modifiera konsekvensen av en ofördelaktig mutation i CFTR-genen) är några förklaringar till symptomvariationen.

Sjukdomen har en stor inverkan på det dagliga livet för patienter och deras familj. Det är inte alls ovanligt att en typisk CF-patient behöver lägga ned minst två timmar dagligen på att sköta sin sjukdom och att patienterna i regel är sjukskrivna under de intravenösa antibiotikakurerna (se nedan). I Sverige ges dock kurerna nästan alltid i hemmet.

Behandlingen kan i stora drag delas in i dessa områden:

- **Slemmobilisering:** Pulmozyme, bronkvidgare samt isotont/hypertont koksalt inandas, följt av andningsgymnastik med PEP-mask, eventuellt även ventilator. Bronkvidgare/kortison samt eventuellt slemlösnande läkemedel (exempelvis Bisolvon i tablettform).
- **Övrig medicinerings:** Omeprazol vid refluxbesvär, Ursofalk vid leverpåverkan, insulin vid diabetes. Dagligt bulkmedel mot förstoppning, samt vid akut förstoppning. Smärtstillande läkemedel vid smärta samt nasala steroider, eventuellt koksalt och/eller

antibiotika vid nässymtom. Vitamin D och E i kombination med kalk mot vitaminbrist samt osteoporos. Återkommande svampinfektioner på grund av antibiotikabehandling kan vara ett problem och kräver långvarig behandling. Pankreasenzymer i mycket varierande doser (enstaka tabletter till 10–15 per måltid) till patienter som är pankreasinsufficient (cirka 85–90 procent av alla patienter).

- **Antibiotika:** Intravenösa kurer 2–4 gånger per år, 10–14 dagar per gång vid akuta exacerbationer (försämringar) i luftvägarna. Tablettkurer däremellan (ciprafloxacin eller flukloxacillin). Antibiotika i inhalationsform som komplettering.
- **Näsa:** Eventuella återkommande operationer med utrymning av sinus.
- **Egen träning:** 3–5 gånger per vecka. Exempelvis löpning och/eller gymnastik beroende på patientens tillstånd.
- **CFTR-modulerande läkemedel:** Idag finns totalt fyra godkända CFTR-modulerande läkemedel: Kalydeco (ivakaftor), Orkambi (lumakaftor/ivakaftor), Symkevi (tezakaftor/ivakaftor) samt Kaftrio (elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor).

2.3.2 Jämförelsealternativ

TLV:s bedömning: TLV bedömer liksom företaget att ingen behandling (i tillägg till bästa understödande behandling) är relevant jämförelsealternativ till behandling med Kalydeco i monoterapi, eftersom det saknas annan CFTR-modulerande behandling för aktuella patientgrupper.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Patienter homozygota för F508del-mutationen samt patienter med minimalfunktionsmutationer eller Klass III-regleringsmutationer uppvisar i regel en mycket svår sjukdomsbild med kraftigt förkortad livslängd. Observationsstudier har visat att patienter med residualfunktion (bland annat R117H-mutationen) ofta har en lindrigare sjukdomsbild och bättre långtidsprognos. TLV bedömer dock, med stöd av klinisk expert, att det är svårt att slå fast att svårighetsgraden skiljer sig åt på ett avgörande sätt enbart på basis av dessa underliggande mutationer, eftersom många andra faktorer också spelar in (exempelvis påverkan av miljö och förekomst av gynnsamma mutationer i andra gener). Följaktligen bedöms sjukdomens svårighetsgrad som generellt mycket hög för hela patientpopulationen.

TLV:s bedömning: 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.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Nedan presenteras de pivotala studier som ligger till grund för EMA:s bedömning av Kalydeco som monoterapi, samt stödjande resultat från en förlängningsstudie (se Tabell 2). Efter en inledande översikt redovisas respektive studie i mer detalj.

Tabell 2 Relevanta kliniska studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Primärt effektmått	Utfall
Studie 102 STRIVE [9]	Randomiserad, dubbelblind, 48 veckor	Placebo	161 patienter med G551D, ≥ 12 år	Absolut förändring i ppFEV1 från baslinjen	Ivakaftor: 10,4% PL: -0,2% Δ: 10,6% [§]

Studie 103 ENVISION [10]	Randomiserad, dubbelblind, 48 veckor	Placebo	52 patienter med G551D, 6-11 år	Absolut förändring i ppFEV1 från baslinjen	Ivakaftor: 12,6% PL: 0,1% Δ: 12,5%§
Studie 105 PERSIST [11]	Öppen, okontrollerad, 96 veckor	-	144 patienter med från STRIVE och 48 patienter från ENVISION	Antal patienter med allvarliga och livshotande biverkningar	I linje med STRIVE och ENVISION avseende säkerhet och effekt
Studie 111 KON-NECTION [12]	Randomiserad, dubbelblind, crossover 8 veckor	Placebo	39 patienter med andra klass III-regleringsmutaioner än G551D, >6 år	Absolut förändring i ppFEV1 från baslinjen	Ivakaftor: 7,5% PL: -3,2% Δ: 10,7%§
Studie 108 KIWI [13]	Öppen, okontrollerad, 24 veckor	-	34 patienter med G551D el S549N, 2-5 år	Absolut förändring i svettkloridhalt från baslinjen ^{¶¶}	-46,9 mmol/L
Studie 124 ARRIVAL [14]	Öppen, okontrollerad, 24 veckor	-	Patienter med G551D; (a) 19 st 12 till <24 månader (b) 11 st 6 till <12 månader (c) 6 st 4 till <5 månader	Absolut förändring i svettkloridhalt från baslinjen ^{¶¶}	(a) -73,5 mmol/L (b) -58,6 mmol/L (c) -50,0 mmol/L
Studie 110 KONDUCT [15]	Randomiserad, dubbelblind, 24 veckor	Placebo	69 patienter med R117H, >6 år	Absolut förändring i ppFEV1 från baslinjen	Ivakaftor: 2,6% PL: 0,5% Δ: 2,1§§

^{¶¶}Ej primärt effektmått i studien; [§]Statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna; ^{§§}Skillnaden var inte statistiskt signifikant

Översiktlig beskrivning av studier och resultat

Två av studierna (STRIVE och ENVISION) involverade CF-patienter med regleringsmutationen **G551D**, som är den vanligaste Klass III-regleringsmutationen. STRIVE inkluderade 161 patienter ≥12 år, och ENVISION inkluderade 52 patienter mellan 6 och 11 år. Efter 24 veckors behandling hade patienter ≥12 år som behandlats med ivakaftor i genomsnitt 10,6 procentenheter högre ppFEV1⁵ jämfört med placebogrupperna (p<0,001). Liknande resultat sågs hos patienter mellan 6 och 11 år (+12,5 procentenheter jämfört med placebo; p<0,001).

PERSIST var en förlängningsstudie av 144 patienter från STRIVE och 48 patienter från ENVISION. I studien gavs öppen behandling med ivakaftor i ytterligare 96 veckor. Den totala behandlingstiden för patienter ursprungligen randomiserade till aktiv behandling i moderstudierna blev därmed 144 veckor. Resultaten var linje med STRIVE och ENVISION både avseende säkerhet och effekt.

⁵ FEV1 (Forcerad Expiratorisk Volym efter en sekund) mäts med spirometri och anger den maximala volym (liter) luft som kan andas ut under första sekunden efter en maximal inandning. ppFEV1 anger procent av förväntat normalt FEV1-värde för ålder, kön och längd. Lägre värden på ppFEV1 betecknar svårare lungsjukdom och ökad mortalitetsrisk.

KONNECTION inkluderade 39 CF-patienter ≥ 6 år med **andra regleringsmutationer än G551D**. Efter åtta veckors behandling hade de som behandlats med ivakaftor i genomsnitt 10,7 procentenheter högre ppFEV₁ jämfört med placebogruppern ($p < 0,0001$).

I KIWI studerades effekter av behandling med ivakaftor (granulat) hos 34 CF-patienter i åldern 2 till 5 år med en **G551D- eller S549N-mutation**. Behandlingen resulterade i ökad kroppsvikt och en minskad svettkloridhalt. Positiva effekter av ivakaftor (granulat) sågs också i ARRIVAL som inkluderade ännu yngre barn: 6 barn i åldern 4 till < 6 månader, 11 barn i åldern 6 till < 12 månader och 19 barn i åldern 12 till < 24 månader.

KONDUCT inkluderade 69 CF-patienter ≥ 6 år som hade **R117H-mutationen**. En analys av enbart patienter ≥ 18 år visade att efter 24 veckors behandling hade patienter som behandlats med Kalydeco i genomsnitt cirka 5 procentenheter högre ppFEV₁ jämfört med placebogruppern. Hos yngre patienter sågs ingen skillnad mellan placebo och Kalydeco. I studien undersöktes också förändringar av svettkloridhalten. En signifikant minskning sågs hos patienter som behandlats med Kalydeco, jämfört med de som fått placebo, och det gällde alla åldersgrupper.

Närmare beskrivning av relevanta kliniska studier

STRIVE

Metod

STRIVE var en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad fas 3-studie med en uppföljningstid på 48 veckor. De 161 inkluderade patienterna var 12 år eller äldre (snittålder 25,5 år) och hade minst en G551D-CFTR-mutation. Patienterna skulle ha ppFEV₁ i intervallet 40-90 procent vid baslinjen (snittvärde 63,6 procent). Svettkloridhalten låg på 100,2 mmol/L.

Randomisering av patienterna skedde i 1:1 förhållande till antingen placebo eller till ivakaftor 150 mg två gånger dagligen. Randomiseringen stratifierades baserat på ålder (< 18 år eller ≥ 18 år) och ppFEV₁ vid screeningen (< 70 procent eller ≥ 70 procent). Övrig medicinering/vård vid CF gavs som vanligt med undantag för inhalationsbehandling med hyperton koksaltlösning⁶ vilket inte var en godkänd behandlingsmetod vid tidpunkten i USA.

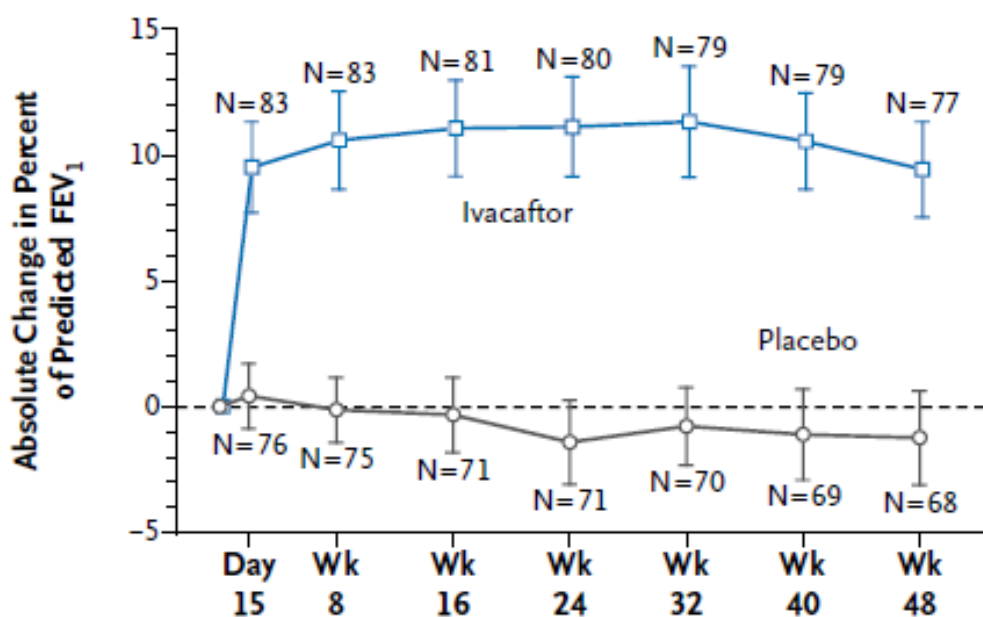
Studiens *primära* effektmått var absolut förändring i ppFEV₁ från basvärdet vid vecka 24. Studiens *sekundära* effektmått var absolut förändring i ppFEV₁ vid vecka 48, absolut förändring i CFQ-R-poäng, absolut förändring i svettklorid, risken för pulmonella exacerbationer⁷ och absolut förändring i kroppsvikt. Utvärderingen av de sekundära effektmåtten skedde både vid vecka 24 och 48. På grund av samstämmiga data återges endast 48 veckors data i denna sammanfattning. *Tertiära* effektmått var antalet samt durationen för pulmonella exacerbationer.

Resultat

ppFEV₁ ökade med 10,4 procentenheter från basvärdet hos patienter som behandlades med ivakaftor men sjönk med 0,2 procentenheter i placebogruppern efter 24 veckors behandling (gruppskillnad 10,6 procentenheter; 95% KI 8,6–12,6; $p < 0,001$). I behandlingsgruppen var ökningen i ppFEV₁ påtaglig redan efter två veckor (Figur 1). Analys av resultaten efter 48 veckors behandling visade på 10,5 procent högre ppFEV₁ i behandlingsgruppen jämfört med placebo ($p < 0,001$).

⁶ Inhalering av hyperton saltlösning används för att få bort slem (via osmotiska effekter) i de nedre luftvägarna hos patienter med t ex cystisk fibros.

⁷ Pulmonella exacerbationer är perioder med försämring av respiratoriska symtom som i de svåraste fallen kräver intravenös antibiotikabehandling och/eller inläggning på sjukhus.



Figur 1 Förändring av ppFEV₁ i absoluta termer över tid i STRIVE

Analyser av samtliga subgrupper, avseende primärt effektmått ppFEV₁, visade på resultat i linje med resultatet för den totala studiepopulationen.

Studiens resultat avseende de sekundära effektmåtten sammanfattas i Tabell 3.

Tabell 3 Sammanfattning av sekundära effektmått vid 48 veckor i STRIVE

	Ivacaftor	Placebo	Gruppkillnad*
Absolut förändring i CFQ-R från baslinjen	+5,9	-2,7	8,6
Absolut förändring i svettkloridhalt (mmol/L)	-48,7	-0,8	47,9
Andel patienter utan pulmonella exacerbationer (%)	67	41	Hasardkvot 0,45
Absolut förändring i kroppsvikt (kg)	+3,1	+0,4	2,7

*Skillnaderna mellan grupperna är statistiskt signifikanta ($p < 0,001$ för alla jämförelser)

Totalt noterades 47 fall av pulmonella exacerbationer i behandlingsgruppen, jämfört med 99 fall i placebogrupperna ($p = 0,0003$). Patienter som behandlades med ivacaftor upplevde i genomsnitt 13,5 dagar med pulmonella exacerbationer per patient, jämfört med 36,7 dagar i placebogrupperna ($p = 0,0007$). Motsvarande antal dagar med pulmonella exacerbationer som krävde sjukhusvård var 3,92 dagar i behandlingsgruppen respektive 4,15 dagar i placebogrupperna ($p = 0,0275$). Hos 11 av patienterna i behandlingsgruppen noterades totalt 21 fall av pulmonella exacerbationer som krävde sjukhusvård, jämfört med totalt 31 händelser hos 23 patienter i placebogrupperna. Skillnaden mellan grupperna var dock inte statistiskt signifikant ($p = 0,1948$).

ENVISION

Metod

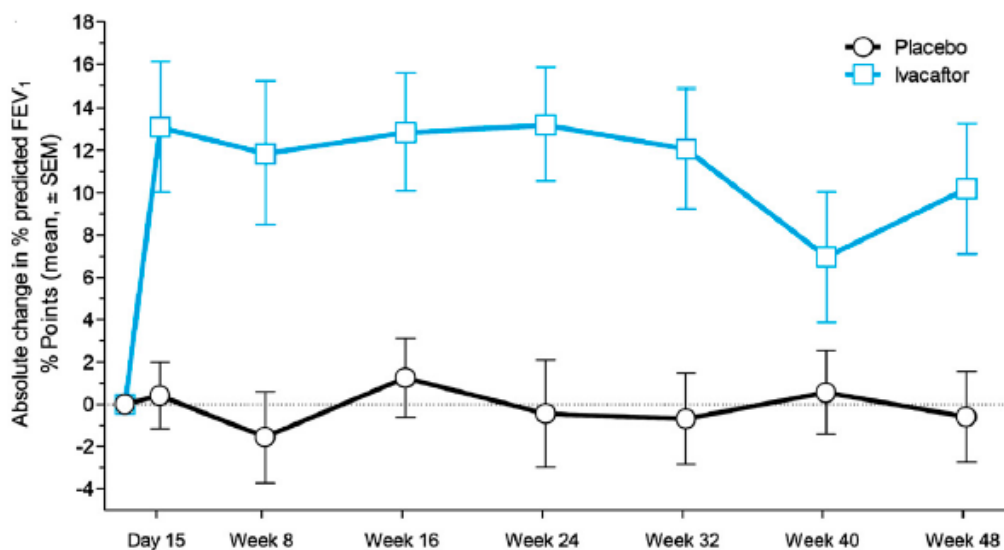
ENVISION hade identisk design som STRIVE men inkluderade barn som var 6–11 år gamla. De 52 patienterna var i genomsnitt 8,9 år gamla och BMI/vikt var i genomsnitt 17,0 kg/m² respektive 30,9 kg. Patienterna skulle ha ppFEV₁ i intervallet 40–105 procent vid baslinjen (snittvärde 84,2 procent). Svettkloridhalten låg på 104,6 mmol/L.

Randomisering av patienterna skedde i 1:1 förhållande till antingen placebo eller ivacaftor 150 mg två gånger dagligen, som tillägg till övrig medicinering vid CF (inhalationsbehandling med hyperton koksaltlösning fick dock inte användas, se STRIVE ovan), under 48 veckor.

De utvärderade effektmåtten var desamma som i STRIVE förutom risken för pulmonella exacerbationer där antalet inträffade händelser dokumenterades men på grund av det låga antalet händelser genomfördes ingen statistisk analys.

Resultat

Efter 24 veckors sågs en ökning av ppFEV₁ med i genomsnitt 12,6 procentenheter hos patienter som behandlades med ivakaftor, jämfört med 0,1 procentenhet i placebogruppen (gruppskillnad 12,5 procentenheter 95% KI 6,6–18,3; $p < 0,001$). I behandlingsgruppen var ökningen i ppFEV₁ påtaglig redan efter två veckor (Figur 2). Efter 48 veckors behandling skiljde det 10,0 procentenheter mellan grupperna ($p < 0,001$).



Figur 2 Förändring av ppFEV₁ i absoluta termer över tid i ENVISION

Analysen av samtliga subgrupper, avseende primärt effektmått ppFEV₁, visade på resultat i linje med resultatet för den totala studiepopulationen.

Studiens resultat avseende de sekundära effektmåtten sammanfattas i Tabell 4.

Tabell 4 Sammanfattning över sekundära effektmått vid 48 veckor i ENVISION

	Ivacaftor	Placebo	Gruppskillnad
Absolut förändring i CFQ-R från baslinjen (patient)	+6,1	+1,0	5,1*
Absolut förändring i CFQ-R från baslinjen (vårdnadshavare)	+3,7	-1,2	4,9*
Absolut förändring i svettkloridhalt (mmol/L)	-55,5	-1,2	54,3**
Absolut förändring i kroppsvikt (kg)	+5,9	+3,1	2,8**

*Icke-signifikant skillnad mellan grupperna **Signifikant skillnad mellan grupperna

Antalet dokumenterade pulmonella exacerbationer var fyra i behandlingsgruppen mot tre i placebogruppen.

PERSIST

Metod

PERSIST var en förlängningsstudie av 144 patienter från STRIVE och 48 patienter från ENVISION. I studien gavs öppen behandling med ivakaftor 150 mg två gånger dagligen i ytterligare 96 veckor. Den totala behandlingstiden för patienter ursprungligen randomiserade till aktiv behandling i moderstudierna blev därmed 144 veckor.

Resultat för patienter rekryterade från STRIVE

För patienter som fick aktiv behandling i STRIVE noterades fortsatt positiva behandlingseffekter. Jämfört med STRIVE-studiens baslinjevärden noterades 9,4 procentenheter högre ppFEV₁, 4,1 kg högre kroppsvikt och 6,8 poäng högre CFQ-R efter ytterligare 96 veckors öppen behandling med ivakaftor. Den årliga incidensen av pulmonella exacerbationer i PERSIST var 0,8 vilket kan jämföras med den årliga incidensen på 1,3 i STRIVE-studiens placeboarm.

Resultat för patienter rekryterade från ENVISION

För patienter som fick aktiv behandling i ENVISION noterades fortsatt positiva behandlingseffekter. Jämfört med ENVISION-studiens baslinjevärden noterades 10,3 procentenheter högre ppFEV₁, 14,8 kg högre kroppsvikt och 10,6 poäng högre CFQ-R efter ytterligare 96 veckors öppen behandling med ivakaftor. Ingen statistisk analys av pulmonella händelser utfördes på grund av det låga antalet inträffade händelser.

PERSIST-data jämfört mot registermaterial⁸

De 189 patienterna som inkluderades i PERSIST matchades med 886 patienter som förekom i det amerikanska CF-registret US CFFPR. Samtliga inkluderade registerpatienter var homozygota för mutationen F508del och hade inte behandlats med några CFTR-modulerande läkemedel. Matchningen av patientpopulationerna baserades på ett flertal kända faktorer av betydelse för försämring av lungkapacitet, ppFEV₁, hos patienter med CF.

Årlig försämring av lungkapacitet skattades till 0,91 procentenheter hos patienter som behandlats med ivakaftor i PERSIST, jämfört med 1,72 procentenheter i registermaterialet. Skillnaden mellan grupperna motsvarade 47 procent i relativa termer. Efter tre års uppföljning var gruppskillnaden i ppFEV₁ 10,70 procentenheter ($p < 0,001$) till förmån för patienterna som behandlats med ivakaftor.

KONNECTION

Metod

Syftet med studien var att dokumentera effekten av ivakaftor vid andra typer av klass III-regleringsmutationer⁹ än G551D. Totalt 39 patienter, ≥ 6 år gamla och ppFEV₁ ≥ 40 procent inkluderades. Studien var dubbelblind och placebokontrollerad med en crossover-design och pågick under 8 veckor. Patienterna behandlades med antingen placebo eller ivakaftor tabletter 150 mg två gånger dagligen. Primärt effektmått var förändring av ppFEV₁ från baslinjen (78,4 procent).

Resultat

Patienter som behandlades med ivakaftor uppvisade 7,5 procentenheter högre ppFEV₁. Motsvarande resultat i placebogruppen var 3,2 procentenheter lägre ppFEV₁. Gruppskillnaden på 10,7 procentenheter var signifikant (95% KI 7,3–14,1; $p < 0,0001$). Aktiv behandling ledde även till 0,7 kg/m² högre BMI ($p < 0,0001$), 49,2 mmol/L lägre svettkloridhalt ($p < 0,0001$) och 9,6 poäng högre CFQ-R ($p = 0,0004$) jämfört med placebo.

⁸ Sawicki G S et al. Sustained Benefit from Ivacaftor Demonstrated by Combining Clinical Trial and Cystic Fibrosis Patient Registry Data. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 192 Number 7 | October 1 2015

⁹ Dessa var G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D.

Efter den initiala studieperioden på 8 veckor erbjöds aktiv behandling till alla patienter under ytterligare 16 veckor. Jämfört med baslinjen noterades då 13,5 procentenheter högre ppFEV₁, 1,3 kg/m² högre BMI, 59,2 mmol/L lägre svettklorid och slutligen 11,4 poäng högre CFQ-R i slutet av denna uppföljningsperiod.

KIWI

Metod

KIWI-studiens primära syfte var att dokumentera säkerheten vid behandling med ivakaftor hos barn 2–5 år gamla med minst en regleringsmutation. Studien inkluderade 34 barn och var öppen och okontrollerad. Alla patienter behandlades med ivakaftor granulat (50 mg granulat två gånger dagligen vid kroppsvikt <14 kg eller 75 mg granulat två gånger dagligen vid kroppsvikt ≥14 kg) under 24 veckor. Sekundära effektmått var förändringar av svettkloridhalten, BMI, vikt samt markörer för bukspottsfunktion från baslinjen.

Resultat

Svettkloridhalten (mått på CFTR-aktiviteten) sjönk från 97,9 mmol/L vid baslinjen med 46,9 mmol/L efter 24 veckors behandling. Behandlingen resulterade också i öknings av gängse tillväxtparametrar. Bland annat steg weight-for-age z-score och BMI-z-score med 0,2 respektive 0,4 vilket indikerar normalisering av dessa parametrar¹⁰. Mätning av FEV₁ var möjlig hos endast tre patienter. Hos 96 procent av patienterna låg halterna av fekal elastas 1¹¹ < 200 µg/g vid baslinjen. Efter 24 veckors behandling noterades en ökning av halten av fekal elastas 1 på 99,8 µg/g. Andelen patienter med värden < 200 µg/g var då 77 procent.

ARRIVAL

Metod

ARRIVAL är en pågående studie med primärt syfte att studera säkerheten vid behandling med ivakaftor hos mycket små barn (<12 månader). Upplägget är i stort sett samma som i KIWI-studien. Studien är öppen och okontrollerad. Tillgängliga data omfattar 19 barn i åldern 12 till <24 månader, 11 barn i åldern 6 till <12 månader samt sex barn i åldern 4 till <6 månader gamla. Alla patienter behandlades med ivakaftor granulat under 24 veckor (25 mg granulat två gånger dagligen vid kroppsvikt 5 till <7 kg, 50 mg granulat två gånger dagligen vid kroppsvikt 7 till <14 kg eller 75 mg granulat två gånger dagligen vid kroppsvikt ≥14 till 25 kg). Bland sekundära och explorativa effektmått ingick förändringar av svettkloridhalten, BMI, vikt samt markörer för bukspottsfunktion från baslinjen.

Resultat

För barn 12-24 månader gamla sjönk svettkloridhalten med -73,5 mmol/L efter 24 veckors behandling, från 104,1 mmol/L vid baslinjen. Halterna av fekal elastas 1 ökade med 164,7 µg/g från 182,2 µg/g vid baslinjen. 67 procent av patienter som vid baslinjen bedömdes ha bristande bukspottskörtelsfunktion uppvisade nivåer av fekal elastas 1 på >200 µg/g som förknippas med normal funktion. De gängse tillväxtparametrarna var normala vid baslinjen och var fortsatt normala efter 24 veckors behandling med ivakaftor.

För barn i åldern 6-12 månader sjönk svettkloridhalten med -58,6 mmol/L från 101,5 mmol/L vid baslinjen. Halterna av fekal elastas 1 ökade med 159,3 µg/g från 119,6 µg/g vid baslinjen. De gängse tillväxtparametrarna var normala vid baslinjen och var fortsatt normala efter 24 veckors behandling med ivakaftor.

För tre av patienterna i åldern 4-6 månader redovisades effektdata efter 24 veckor. För dessa patienter sjönk svettkloridhalten med -50,0 mmol/L.

¹⁰ Dessa parametrar visar hur barns vikt eller BMI avviker från en normalfördelning. De observerade värdena för dessa parametrar jämförs med medianvärden i populationen samtidigt som man tar hänsyn till populationens standardavvikelse för den aktuella parametern.

¹¹ Fekal elastase 1 mäter halterna av enzymet elastas 1 i avföringen. Elastas 1 utsöndras från bukspottskörteln och är viktigt för proteinnedbrytningen i tarmen men själva enzymproteinet degraderas inte under tarmpassagen. Ett värde < 200 µg/g indikerar bristande bukspottskörtelfunktion.

KONDUCT

Metod

KONDUCT var en dubbelblind och placebokontrollerad fas 3-studie som inkluderade 69 CF-patienter med en R117H-mutation. De inkluderade patienterna var sex år eller äldre och hade ett ppFEV₁-värde på minst 40 procent vid baslinjen. Behandling skedde med ivakaftor tabletter 150 mg två gånger dagligen eller placebo under 24 veckor. Patienterna var i genomsnitt 31 år gamla med ett ppFEV₁-värde på 72,9 procent vid baslinjen. Totalt 87 procent hade fungerande bukspottskörtel. Randomiseringen stratifierades bland annat baserat på ålder (50 av totalt 69 inkluderade patienter var 18 år eller äldre). Studiens primära effektmått var förändring av ppFEV₁ från baslinjen. Sekundära effektmått bestod av behandlingseffekterna på BMI, svettkloridhalt samt CFQ-R. Incidensen av pulmonella exacerbationer var tertiärt effektmått.

Resultat

Patienter behandlade med ivakaftor uppvisade 2,6 procentenheter högre ppFEV₁ jämfört med en ökning på 0,5 procentenheter i placebogruppen. Gruppkillnaden på 2,1 procentenheter (-1,13–5,35) var inte statistiskt signifikant. En subgruppsanalys visade signifikant ökning av ppFEV₁ hos patienter 18 år eller äldre. Hos dessa var gruppkillnaden 5,0 procentenheter (95% KI 1,15–8,78; p=0,01) till förmån för behandling med ivakaftor.

Gruppkillnaden avseende ökning av BMI på 0,26 kg/m² till förmån för ivakaftor-behandling nådde inte gränsen för statistisk signifikans.

Patienter behandlade med ivakaftor uppvisade signifikant lägre svettkloridhalt (gruppkillnad 24,0 mmol/L från basvärdet 97,3 mmol/L) samt signifikant högre CFQ-R med 8,4 poäng jämfört med placebogruppen. Det förekom inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna avseende risken för pulmonella exacerbationer. Elva patienter i behandlingsgruppen hade minst en pulmonell exacerbation jämfört med 13 patienter i placebogruppen. Det var inte någon skillnad mellan grupperna avseende tiden till den första pulmonella exacerbationen.

Patienterna i studien genomgick en fyra veckor lång behandlingsutsättning efter uppföljningens slut. Därefter har alla patienter påbörjat öppen behandling med ivakaftor som ska pågå i ytterligare 104 veckor. En interimanalys efter 12 veckor visade 5,1 procentenheter högre ppFEV₁ i hela gruppen jämfört med pp-FEV₁-värdet i slutet av utsättningsperioden.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna hos patienter i åldern 6 år och äldre som fick ivakaftor är huvudvärk (23,9 procent), orofaryngeal smärta (22,0 procent), övre luftvägsinfektion (22,0 procent), nästäppa (20,2 procent), buksmärta (15,6 procent), nasofaryngit (14,7 procent), diarré (12,8 procent), yrsel (9,2 procent), utslag (12,8 procent) och bakterier i upphostningar (12,8 procent). Transaminasförhöjningar förekom hos 12,8 procent av ivakaftorbehandlade patienter mot 11,5 procent av placebobehandlade patienter. Hos patienter i åldern 2 upp till 6 år var de vanligaste biverkningarna nästäppa (26,5 procent), övre luftvägsinfektion (23,5 procent), transaminasförhöjningar (14,7 procent), utslag (11,8 procent) och bakterier i upphostningar (11,8 procent). Allvarliga biverkningar hos patienter som fick ivakaftor omfattade buksmärta och transaminasförhöjningar [6].

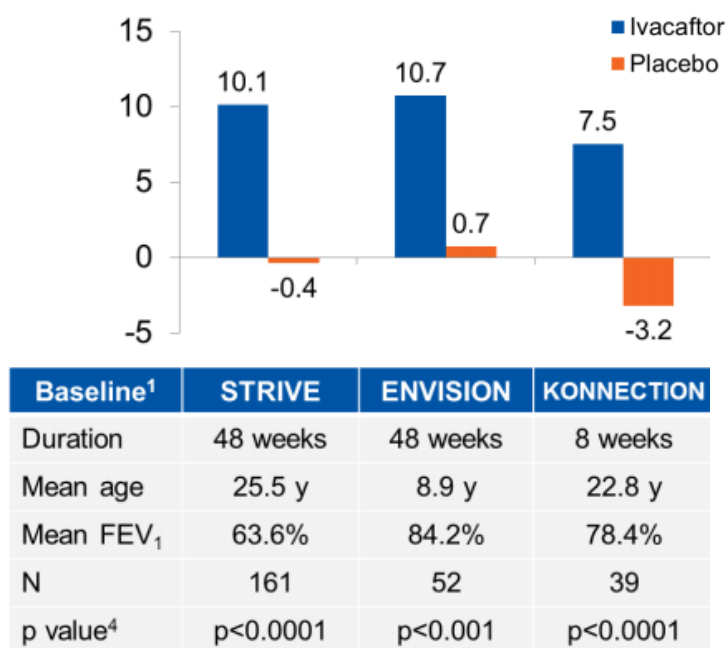
Varningar och försiktighet

Förhöjda transaminaser är vanliga hos patienter med CF och har observerats hos patienter som behandlats med ivakaftor. Behandling av patienter med svårt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte. Då det inte finns erfarenhet av användning till patienter med svårt nedsatt njurfunktion/njursjukdom i slutstadiet rekommenderas försiktighet i denna population. Det

saknas data även data för patienter med CF som har genomgått organtransplantation, samt för gravida. Behandling med ivakaftor rekommenderas därför inte till dessa grupper [6].

TLV:s diskussion

Vid CF minskar lungkapaciteten, mätt som ppFEV₁, med 1-3 procentenheter per år för en genomsnittspatient som ej behandlas med CFTR-modulerande läkemedel. Försämrad lungkapacitet har stor betydelse för den hälsorelaterade livskvaliteten och har kopplats till ökad mortalitetsrisk hos patienter med CF [16, 17]. Mot den bakgrunden utgör bromsad försämring av lungfunktionen ett viktigt mål vid behandling. Av redovisade studier framgår att Kalydeco har god klinisk effekt¹² på lungfunktion (mätt som ppFEV₁) hos patienter med en klass III-regleringsmutation. Se Figur 3 för resultat avseende ppFEV₁ i de placebokontrollerade studierna STRIVE, ENVISION och KONNECTION.



Figur 3 Tre placebokontrollerade Fas 3-studier visar signifikant ökning av ppFEV₁ hos patienter som behandlats med ivakaftor

Uppföljningsdata från en öppen, okontrollerad studie (PERSIST) visar att effekten på lungfunktion kvarstår i åtminstone 144 veckor vid fortsatt behandling. Vidare visade jämförelse med data från det amerikanska CF-registret att patienter i PERSIST hade 47 procent långsammare årlig försämring av lungkapacitet än matchade registerpatienter som inte behandlats med ett CFTR-modulerande läkemedel. Företaget har också presenterat data från användning i klinisk vardag i upp till fem år som indikerar att Kalydeco kan bromsa försämringen av lungfunktion, jämfört med vid naturalförloppet [18]. Dessa jämförelser mot registerdata rymmer dock flera osäkerheter, bland annat att patienterna i jämförelsearmen hade andra underliggande CF-mutationer. TLV konstaterar också, med stöd av klinisk expert, att det är svårt att veta hur försämringstakten i lungfunktion kommer att påverkas av behandling bortom studietiden. Samtidigt betonar TLV:s kliniska expert att befintliga studier sammantaget visar mycket goda resultat och att detta rimligen kan medföra klinisk förbättring över tid med förlängd långtidsöverlevnad jämfört med hur det ser ut idag.

¹² Vid en workshop om cystisk fibros och effektmått, anordnad av EMA, konstaterades att en behandling som leder till 1-3 procent förbättrad lungkapacitet (ppFEV₁) kan betraktas som kliniskt relevant (2012; EMA/769571/2012)

Behandlingseffekten på respiratoriska symtom i form av pulmonella exacerbationer är svårt att studera hos yngre patienter som ofta har en mildare sjukdomsbild. Därför ingår pulmonella exacerbationer sällan som effektmått i kliniska studier på barn. Data från STRIVE (med stöd av uppföljningsdata från PERSIST) visar att Kalydeco har signifikant effekt på pulmonella exacerbationer hos patienter med en regleringsmutation som är 12 år eller äldre (snittålder 25,5 år). Skillnaden mellan grupperna var dock inte statistiskt signifikant när analysen begränsades till pulmonella exacerbationer som krävt sjukhusvistelse ($p=0,1948$).

Kloridhalten i patientens svett är en validerad biomarkör på defekt CFRT-funktion och utgör ett viktigt diagnostiskt verktyg vid misstanke om CF. Minskad kloridhalt indikerar att ett läkemedel har effekt, även det inte finns något direkt samband mellan kloridhalt och graden av lungfunktionsnedsättning. I redovisade kliniska studier är minskad svettkloridhalt ett genomgående fynd hos patienter i alla åldrar (se Tabell 5). Ett annat genomgående fynd är den positiva effekten av ivakaftor på olika tillväxtparametrar.

Tabell 5 Effekt på svettkloridhalt i olika åldersgrupper vid behandling med ivakaftor

	2–5 years	6–11 years	6–11 years	≥12 years
Study	Study 108 (KIWI)	Study 110 (KONDUCT)	Study 103 (ENVISION)	Study 102 (STRIVE)
Reference	(Davies 2016)	(Moss 2015b)	(Davies 2013b)	(Ramsey 2011)
Mutation	Gating	R117H	G551D	G551D
Study duration	24 weeks	24 weeks	24 weeks	24 weeks
SwCl, mmol/L Change from BL (BL)	-46.9 (97.9) n = 19 P < 0.0001	-26.6 (64.2) n = 8 P < 0.0001	-55.5 (104.3) n = 23 P < 0.001	-48.7 (100.4) n = 71 P < 0.001

Vad gäller patienter med R117H-mutationen så är det kliniska underlaget begränsat men TLV noterar att EMA bedömer den kliniska effekten som måttlig till god och ser inte skäl att göra en annan bedömning.

TLV:s bedömning: Redovisade studier visar att ivakaftor har god klinisk effekt hos patienter med en klass III-regleringsmutation. Hos patienter äldre än 6 år ses en tydlig effekt på lungfunktion mätt som ppFEV1. Företaget har också inkommit med studier som indikerar att behandling med ivakaftor kan bromsa försämringstakten av lungfunktion hos CF-patienter. Samtidigt rymmer underlaget osäkerheter och det är svårt att bedöma behandlingseffektens storlek bortom tiden för tillgängliga uppföljningsdata.

För patienter med en R117H-mutation är det kliniska underlaget begränsat men TLV bedömer, i likhet med EMA, den kliniska effekten som måttlig till god.

3 Hälsoekonomi

Patientpopulationerna med cystisk fibros (CF) som ingår i indikationerna för behandling med Kalydeco som monoterapi (hädanefter Kalydeco) har en Klass III-regleringsmutation eller en R117H-mutation och är 4 månader och äldre. I den hälsoekonomiska analysen av Kalydeco i monoterapi utvärderas behandlingen som tillägg till bästa understödjande behandling (BSC) jämfört med enbart BSC för patienter över 6 års ålder vid Klass III-regleringsmutation av typen G551D. Företaget har inte kommit in med hälsoekonomiskt underlag som kan användas för att bedöma om användning av Kalydeco vid R117H-mutation är rimlig.

Företagets hälsoekonomiska analys består av en mikrosimuleringsmodell. Modellen används för att uppskatta hur kostnaderna och nyttan vid behandling med Kalydeco förhåller sig till kostnaderna och nyttan vid behandling med enbart BSC. Strukturen på företagets modell är i hög grad analog med de modeller som företaget inkom med i sina ansökningar för Orkambi, Symkevi och Kalydeco¹³. I modellen körs två patientgrupper genom modellen (en för respektive arm). Modellen bygger på data där olika parametrar kan ändras över tid.

Företagets hälsoekonomiska analys är utformad för att estimerar kliniska utfall, hälsoutfall och kostnader vid sjukdomsmodifierande behandling (Kalydeco) jämfört med enbart BSC. En cykel är [—] under de [—] åren för att sedan övergå till [—] cykler. Kostnader och effekter diskonteras med tre procent årligen och modellen följer patienter över en livstidshorisont.

Under varje modellcykel följer modellen patientens lungkapacitet mätt som ppFEV1¹⁴, weight-for-age z-score¹⁵, risk att drabbas av pulmonella exacerbationer (PEX)¹⁶, ålder, sannolikheten för lungtransplantation, sannolikhet att drabbas av biverkningar, diabetesstatus, infektionsstatus och sannolikheten för behandlingsavbrott. Beroende på om patienten får Kalydeco eller inte så antas dessa variabler utvecklas olika, utom ålder, infektionsstatus och diabetesstatus.

Baslinjekarakteristika (ålder, kön, weight-for-age z-score och ppFEV1) i modellen är baserat på kliniska studier för patienter som är homozygota för F508del-mutationen (studie 011B, studie 109, TRAFFIC och TRANSPORT). Inga patienter med Klass III-regleringsmutation av typen G551D ingår i den baslinjepopulation modellen bygger på. Företaget har angett att baslinjekarakteristika för patienter som är homozygota för F508del-mutationen överensstämmer med den för patienter med regleringsmutation. Genomsnittsåldern vid simuleringens början är [—] år.

TLV:s diskussion

Den kliniska effekten av Kalydeco vid de olika Klass III-regleringsmutationerna förefaller vara i nivå med varandra. TLV anser därför att resultaten i denna utvärdering där patienter med en Klass III-regleringsmutation av typen G551D kan tänkas omfatta alla Klass III-regleringsmutationer (se avsnitt 2.1 för mer information). Det finns dock en viss osäkerhet i om resultaten från modellen kan extrapoleras till att även omfatta barn under sex år.

Företagets resonemang om att patienter med Klass III-regleringsmutation har en liknande sjukdomsprofil som patienter som är homozygota för F508del-mutationen bedöms av TLV vara rimligt (se avsnitt 2.1 för mer information). Trots detta förefaller det mycket osäkert att använda baslinjedata för patientgrupper som saknar indikation för Kalydeco. Företaget har i sin dialog med TLV tidigare noterat att enbart 213 patienter ingick i de kliniska studierna för Kalydeco vid G551D-mutation. Det finns enligt företaget därför en risk för att enskilda observationer påverkar resultaten. TLV har vid två tillfällen efterfrågat en justering i modellen så att

¹³ dnr. 45/2018, 3647/2019, och 3648/2019

¹⁴ ppFEV1 = "Percent predicted forced expiratory volume in one second"

¹⁵ Ett mått på viktutveckling.

¹⁶ Försämringsperiod i lungfunktion

resultat kan visas baserat på baslinjedata från de kliniska studierna för Kalydeco. Företaget har dock inte kommit in med någon sådan justering. Eftersom de effektmått företagets modell bygger på baseras på observerade värden från studier för Kalydeco anser TLV att det är rimligt att även studera resultat när baslinjedata kommer från dessa studier (STRIVE/ENVISION). TLV är osäkra på hur skattad kostnad per vunnet QALY skulle påverkas ifall baslinjedata från de kliniska studierna för Kalydeco (STRIVE/ENVISION) användes i modellen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns en osäkerhet kring baslinjepopulationen i den hälsoekonomiska modellen och bedömer i och med detta att försiktighet bör iaktas vid tolkning av resultaten. Dessutom har företaget inte kommit in med hälsoekonomiskt underlag för patienter i åldern 5 år och yngre. TLV bedömer att det är svårt att veta hur resultaten skulle påverkas om den hälsoekonomiska modellen även skulle omfatta denna åldersgrupp.

För patienter med en R117H-mutation konstaterar TLV att företaget inte kommit in med hälsoekonomiskt underlag som gör det möjligt att bedöma om kostnaden för användning av Kalydeco är rimlig. TLV bedömer att det finns en hög risk att den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten (ICERn) skulle vara underskattad för R117H-populationen eftersom dessa patienter generellt har en lindrigare sjukdomsbild och bättre långtidsprognos.

3.1 Effektmått

Effektmåtten som inkluderas i modellen är *lungkapacitet* (ppFEV₁), *pulmonella lungexacerbationer* (PEx), *överlevnad*, *livskvalitetsvikter*, *diabetes*, *lungtransplantation*, och *weight-for-age z-score*. Företaget använder huvudsakligen uppgifter från de kliniska studierna STRIVE och ENVISION för dessa effektmått. Företaget har även gjort antaganden kring behandlingseffekt avseende de inkluderade effektmåtten efter den tid då kliniska studiedata finns att tillgå.

3.1.1 Lungkapacitet (mätt som ppFEV₁)

Företaget menar att behandling med Kalydeco påverkar ppFEV₁ på två sätt: en direkt ökning i ppFEV₁ direkt efter behandling (efter vecka 24), och lägre försämringstakt över lång tid jämfört med naturalförloppet (vecka 24 och framåt). Företaget använder observerade värden över förbättring från baslinjen vid vecka 24 baserat på uppgifter från de kliniska studierna ENVISION och STRIVE (Tabell 6).

Tabell 6 Observerade värden avseende förändring i lungkapacitet från baslinjen

	Ålder 6–11*	Ålder 12+**
Förändring ppFEV ₁ från baslinjen vid 24 veckor	12,5 %	10,6 %
Förändring ppFEV ₁ från baslinjen vid 48 veckor	10 %	10,5 %

*Från den kliniska studien ENVISION **Från den kliniska studien STRIVE

Utöver den direkta förbättringen i lungkapacitet, ppFEV₁, (vid vecka 24) antas försämringstakten i ppFEV₁ vara långsammare för patienter som behandlas med Kalydeco jämfört med BSC. Företaget har använt en observationsstudie av Kalydeco i vilken en signifikant långsammare försämringstakt om 47,1 procent jämfört med naturalförloppet identifierades [19]. Studien inkluderade 189 patienter med en G551D regleringsmutation som matchades mot 886 patienter med en F508del mutation över en tre års tidshorisont.

För jämförelsearmen (BSC) antas ingen förändring i ppFEV₁ från baslinjen och över de första 24 veckorna i modellen. Därefter har företaget antagit en försämringprogression i ppFEV₁ i takt med naturalförloppet i enlighet med uppgifter som redovisas i två publicerade studier [20, 21]. Studierna omfattar generella CF-populationer (oavsett genotyp). Företaget antar i modellen att lungkapacitet mätt med ppFEV₁ inte går under 15 procent.

TLV:s diskussion

Det finns en osäkerhet kring företagets modellering av hur behandling påverkar patienternas ppFEV₁. Det primära effektmåttet i den kliniska studien var förändring i ppFEV₁ från baslinjen vid vecka 24. TLV anser att det därför kan vara rimligt att utgå från förändring från baslinjen vid vecka 24 i den hälsoekonomiska modellen. Samtidigt innebär användningen av data över förändring från baslinjen vid vecka 48 en dubbelt så lång uppföljning och det är således relevant att även studera resultat när dessa data används.

Som beskrivits ovan antas behandling med Kalydeco påverka ppFEV₁ på två sätt:

- Dels som en **initial ökning i samband med påbörjad behandling** (uppnås vid vecka 24). Den initiala förbättringen innebär att behandlade patienter ligger på en högre ppFEV₁-nivå vid 24 veckor, jämfört med kontrollgruppen. TLV noterar att det är osäkert om den initiala förbättringen av ppFEV₁ kan komma att påverkas av avtagande effekt över tid. TLV har dock inte justerat detta antagande i sina analyser.
- Dels som en **bromsad försämringstakt över tid** jämfört med naturalförloppet (efter vecka 24 och framåt). Då ppFEV₁ är kopplat till mortalitetsrisk och livskvalitet får ett antagande om bromsad försämringstakt stor påverkan på resultaten. Nedan beskrivs detta antagande.

Efter vecka 24 antas behandling med Kalydeco leda till en långsammare försämringstakt av ppFEV₁, jämfört med naturalförloppet (BSC). Ihållande försämringstakt på 47,1 procent lägre än naturalförloppet över hela livstidsperspektivet är optimistiskt baserat på underlaget som företaget kommit in med. Studien som den reducerade försämringstakten baseras på var ej randomiserad då två olika patientgrupper matchades (G551D-patienter matchades mot patienter med en F508del-mutation från det amerikanska CF-registret) [19]. Studien följde patienter retrospektivt över knappt tre år.

Företaget hänvisar även i sitt underlag till en senare observationsstudie från 2018 av Heltshe et al. [22] där patienter med en G551D regleringsmutation visade en icke-signifikant långsammare försämringstakt om 33 procent över en två års tidshorisont. Heltshe et al. [22] drar slutsatsen att huruvida Kalydeco reducerar försämringstakt i lungkapacitet återstår att bevisas och kommer att kräva längre och större studier¹⁷.

I modellen medför en högre ppFEV₁-nivå fler vunna levnadsår och förbättrad livskvalitet hos behandlade patienter, jämfört med kontrollgruppen – detta gäller även när försämringstakten antas vara densamma som vid naturalförloppet. Med andra ord tillräknas behandlade patienter fortfarande en behandlingsnytta av Kalydeco oavsett försämringstakt, på grund av att den initiala skillnaden i ppFEV₁ bibehålls.

TLV har tidigare bedömt att företagets metod för att uppskatta hur behandling med Symkevi i kombination med Kalydeco påverkar patienternas lungkapacitet bortom uppföljningstiden i den kliniska studien förefaller mycket osäker¹⁸. I TLV:s utredning av Orkambi antogs en årlig försämringstakt om 42 procent lägre än försämringstakten i naturalförloppet¹⁹. TLV:s kliniska expert menar även att det är svårt att veta hur försämringstakten i lungfunktion kommer att påverkas av behandling bortom studietiden.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns en osäkerhet kring om det är mest lämpligt att använda data för förändring (från baslinjen) i lungkapacitet vid vecka 24 eller vecka 48. Om 48 veckors data används i modellen så påverkas inte kostnaden per vunnet QALY i någon större utsträckning, jämfört med om 24 veckors data används. TLV bedömer därför att företagets modellerade värden kan accepteras.

¹⁷ Det bör noteras att studien av Heltshe et al. publicerades i form av en *korrespondens till redaktören*, snarare än i form av en vetenskaplig artikel.

¹⁸ dnr 3647/2019 och dnr 3648/2019

¹⁹ dnr 45/2018

Företagets antagande gällande extrapolering av påverkan på lungkapacitet, mätt i ppFEV₁, får mycket stor påverkan på resultatet. TLV bedömer att företagets antagande angående hur många procent långsammare den årliga försämringstakten i lungkapacitet är vid behandling med Kalydeco är förknippat med mycket hög osäkerhet. Data som företaget har inkommit med stödjer inte antagandet om en livslång effekt på ppFEV₁.

TLV bedömer att osäkerheter gällande långtidseffekter (både huruvida den initiala ökningen kvarstår samt påverkan på försämringstakt) och den modellerade kopplingen till mortalitetsrisk till viss grad kan hanteras med beräkningar som inkluderar mer restriktiva antaganden om försämringstakt.

3.1.2 Pulmonella exacerbationer (PEx)

Företaget antar att behandling med Kalydeco minskar sannolikheten att en patient drabbas av pulmonella exacerbationer (PEx). Detta har gjorts med en riskkvot (RR) relativt BSC som bygger på data från den kliniska studien STRIVE i kombination med förlängningsstudien PER-SIST (totalt 144 veckors data). RR motsvarar [—] och antas vara konstant över hela modellens tidshorisont (både innan och efter 144 veckor). För barn mellan 6 till 11 år antas inte Kalydeco påverka risken för PEx och detta är i linje med resultat från den kliniska studien ENVISION.

Utöver RR skattas den årliga incidensen av PEx även indirekt baserat på patientens ppFEV₁ och ålder. Det samband som antas mellan förekomsten av lungkapacitet och PEx baseras på uppgifter från två publicerade studier [23, 24].

TLV:s diskussion

I företagets modell antas PEx ha effekt på risk för mortalitet (se avsnitt 3.1.3) och livskvalitet (se avsnitt 3.1.4). För att uppskatta skillnaden i antal PEx mellan behandlingsarmarna inkluderar företaget en riskkvot som har en direkt påverkan på antal PEx. Utöver den direkta påverkan sänks antal PEx i modellen även när en patient uppnår en bättre ppFEV₁-nivå. Enligt TLV:s kliniska expert är det svårt att särskilja dessa två utfallsmått. Det är därmed svårt att tolka den direkta påverkan på reduktion av PEx som är oberoende på påverkan på lungkapacitet (ppFEV₁).

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns en risk för dubbelräkning av effekten av PEx i modellen eftersom företaget antar både en direkt effekt på antal PEx via riskkvoten och dessutom en indirekt effekt på antal PEx via förbättringar i ppFEV₁. Det förekommer även osäkerheter kring extrapoleringen av riskkvoten för PEx över hela modellens tidshorisont. TLV testar därför olika antaganden i känslighetsanalyser.

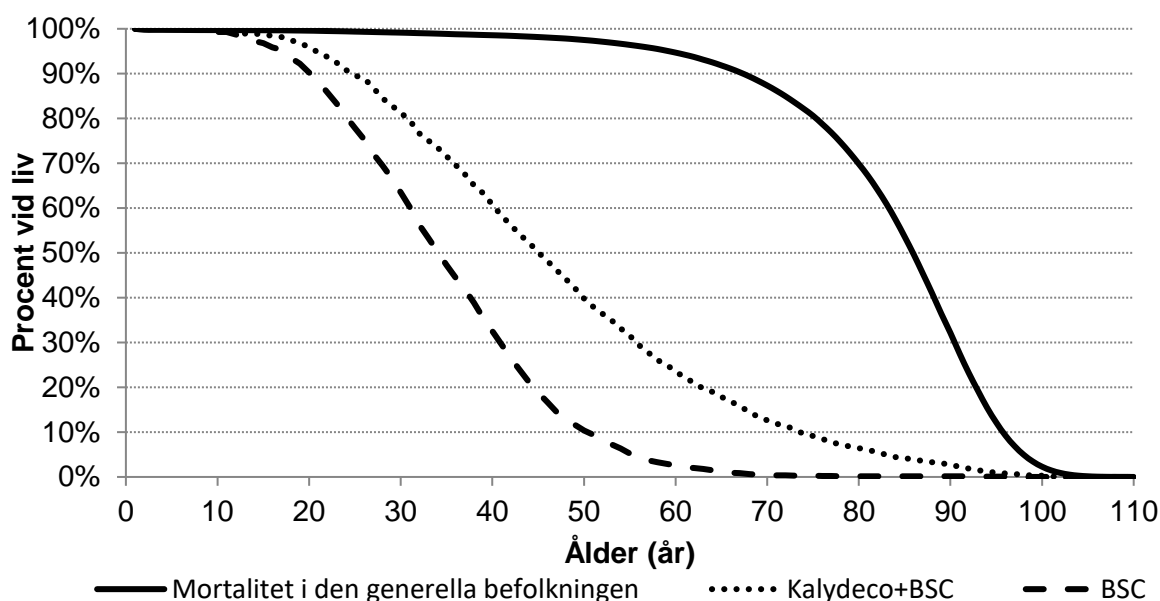
3.1.3 Överlevnad (mortalitet)

Mortalitetsrisken vid baslinjen i modellen är baserad på åldersspecifik mortalitet enligt en estimerad överlevnadskurva från irländska CF-registret. Patienters mortalitetsrisk är sedan kalkylerad i varje cykel baserat på Liou Cox proportional hazard model [16], som tidigare har använts i företagets analyser för Orkambi, Kalydeco och Symkevi²⁰. Enligt denna modell påverkas mortaliteten av ålder, lungkapacitet (ppFEV₁), kön, weight-for-age z-score, pankreasinsufficiens, diabetesstatus, infektionsstatus och antal akuta PEx per år.

Till skillnad från företagets andra utvärderingar av behandling för CF utgår företaget från generella överlevnadsdata från irländska CF-register (medianöverlevnad 39,9 år) snarare än data från brittiska CF-register (medianöverlevnad 40,8 år). Företaget har extrapolerat överlevnad med den parametriska sannolikhetsfördelningen Gompertz i sitt grundscenario (Figur 4). Företagets val att använda Gompertz, snarare än andra sannolikhetsfördelningar, baseras på statistiska tester där passformen mellan underliggande data och extrapolerade data utvärderats.

²⁰ dnr 3647/2019, 3648/2019, och 45/2018

Företaget har även angett att Gompertz ger realistiska utfall avseende medianöverlevnad (cirka 40 år) samt långtidsöverlevnad (går mot 0 procent vid 75 års ålder).



Figur 4 Företagets modellerade överlevnad för CF-patienter som behandlas med Kalydeco, enbart BSC och i den generella populationen (data från SCB).

TLV:s diskussion

Företagets val att utgå från annan datakälla för modellering av CF överlevnad än i andra utvärderingar²¹ är en osäkerhet. I sin dialog med TLV har företaget angett att när brittiska överlevnadsdata används så överskattas överlevnaden för yngre patienter i åldrarna 6–11 år. Det saknas uppgifter kring hur den modellerade överlevnaden förhåller sig till vad som är att förvänta för patienter i svensk klinisk praxis. Därutöver bygger det brittiska dataregistret på betydligt större dataunderlag än det irländska. TLV saknar uppgifter kring hur väl patientgrupperna i de olika dataregistren överensstämmer i sjukdomskaraktäristika hos svenska CF-patienter.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är svårt att dra slutsatser kring om det är mest rimligt att utgå från brittiska eller irländska överlevnadsdata och redovisar därför resultat vid olika antaganden.

3.1.4 Livskvalitetsvikter

Företaget har utgått en multivariat regressionsanalys för att prognosticera relationen mellan förekomsten av livskvalitet och pulmonella exacerbationer (PEx) samt lungfunktion (ppFEV₁) [25]. Företaget har med livskvalitetsinstrumentet EQ-5D-3L uppskattat hälsorelaterad livskvalitet baserat på data från en studie av [————] [25] med data från den kliniska studien [————]. Studien av [————] [25] visade att både ppFEV₁ och PEx hade en statistiskt signifikant påverkan på livskvalitet på fem procents signifikansnivå.

Företaget antar att en PEx pågår under [—] dagar och försämrar livskvaliteten med [—]. Livskvalitetsvikterna för patienter varierar över tid i den hälsoekonomiska modellen eftersom sjukdomens progression varierar över tid. Kalydeco antas förbättra patienternas lungkapacitet samt minska förekomsten av lungexacerbationer och främst därigenom påverkas patienternas livskvalitet.

²¹ dnr 1749/2020 och 3647/2019

Utöver detta har företaget även inkluderat en behandlingsspecifik livskvalitetsökning vid behandling med Kalydeco (motsvarande [—]). Detta bygger på företagets analys av det sjukdomsspecifika måttet CFQ-R²² och mappningen har gjorts av CFQ-R resultaten till EQ-5D [26]. Företagets uppskattning baseras på [—] för behandlingsregimen Symkevi + Kalydeco och redovisas i Tabell 7. Behandlingsspecifika livskvalitetsökningen extrapoleras och antas vara ihållande över hela modellens tidshorisont.

Tabell 7 Företagets uppskattning av en behandlingsspecifik livskvalitetsökning. Baseras på EXPAND

	EQ-5D (baslinje)	EQ-5D (8 veckor)
Symkevi/Kalydeco (Tezacaftor/Ivacaftor)	[—]	[—]
Placebo	[—]	[—]
Skillnad		[—]

Livskvalitetsvikterna efter lungtransplantation är hämtade från en studie av Whiting et al, [23]. Dessa är oberoende av patienternas sjukdom och behandling före transplantation. EQ-5D användes för att uppskatta livskvalitet i studien. Den livskvalitetsvikt som antas efter lungtransplantation i modellen är 0,81. Mer information om sannolikheten att undergå en lungtransplantation finns i avsnitt 3.1.5.

TLV:s diskussion

TLV bedömer att företaget har tillämpat relevanta metoder för uppskattning av livskvalitetsvikter baserade på förbättringar i lungkapacitet. TLV har även tidigare bedömt att längden för en PEx kan vara [—] dagar²³. TLV finner inte anledning att frångå dessa bedömningar.

Företagets antagande om en livskvalitetsökning (på [—]) vid behandling med Kalydeco bygger på resultat från den kliniska studien [—] för behandlingsregimen Symkevi + Kalydeco för patienter som är heterozygota för F508del-mutationen (residualfunktion). TLV bedömer att huruvida resultaten avseende denna parameter kan överföras mellan dessa olika patientgrupper är en osäkerhet som har stor påverkan på de hälsoekonomiska resultaten. Företagets uppskattning baseras dessutom på en nominal minskning i jämförelsearmen över en åtta veckors tidshorisont snarare än en ökning i behandlingsarmen (se Tabell 7) där företaget inte har justerat för livskvalitetsvikter vid baslinjen. Företaget har i sin dialog med TLV noterat att livskvalitetsmätning hos patienter med CF har i många fall visat sig vara en utmaning, med oväntat höga värden, både med SF-12 och EQ-5D.

Genom att lägga till en behandlingsspecifik livskvalitetsvikt, utöver livskvalitetsvikterna som är kopplade till förbättringar i lungfunktion (ppFEV1 och PEx), antar företaget därutöver att domänerna på CFQ-R som används för att uppskatta den behandlingsspecifika livskvalitetsvinsten inte påverkas av förbättringar i lungfunktion. Antagandet bedöms svagt eftersom psykometriska egenskaper av CFQ-R har förevisat en association mellan ppFEV1 och PEx och alla domäner på CFQ-R [27]. Sammansatt tyder dessa osäkerheter på en mycket hög osäkerhet samt risk av dubbelräkning i företagets användning av en behandlingsspecifik livskvalitetsvikt.

Företaget har bortsett från att räkna med påverkan av biverkningar på den hälsorelaterade livskvaliteten och det anses inte rimligt att de inte påverkar livskvaliteten. Därmed finns det risk att företaget har överskattat QALY-vinsten för behandling med Kalydeco, jämfört med standardbehandling.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns en hög osäkerhet i företagets antagande och underlag om en specifik livskvalitetsökning vid behandling med Kalydeco som sannolikt leder till en dubbelräkning. TLV presenterar därför resultat utan den behandlingsspecifika livskvalitetsökningen.

²² Cystic Fibrosis Questionnaire Revised. Mäter sjukdomen på 12 domäner.

²³ dnr 1135/2016, dnr 2216/2018 och dnr 2217/2018.

3.1.5 Diabetes, lungtransplantation och weight-for-age z-score

Under en cykel kan en patient drabbas av diabetes och samma risk antas för båda behandlingsarmarna i modellen. De patienter som har en lungkapacitet lägre än [—] procent än det förväntade (ppFEV₁ under [—] procent) antas vara aktuella för lungtransplantation [28]. Av dessa patienter antas cirka [—] procent genomgå en lungtransplantation [29]. Detta bygger på uppgifter från brittiska registerdata och brittiska behandlingsriktlinjer. Lungtransplantation påverkar patienternas livskvalitet, innebär ökade vårdkostnader, behandlingsavbrott vid behandling med CFTR-modulatorer (Kalydeco är exempel på sådana) samt innebär en förändrad mortalitetsrisk.

För behandlingsarmen använder företaget data över förändring från baslinjen vid vecka 24 för weight-for-age z-score i hälsoekonomiska modellen. Data från de kliniska studierna STRIVE och ENVISION vid vecka 24 och 48 redovisas nedan. För jämförelsearmen antas weight-for-age z-score vara konstant från baslinjen och över modellens tidshorisont.

Tabell 8 Observerade värden avseende förändring i weight-for-age z-score från baslinjen i de kliniska studierna

	Ålder 6–11*	Ålder 12+**
Förändring weight-for-age-z score från baslinjen vid 24 veckor	0,27	0,32
Förändring weight-for-age-z score från baslinjen vid 48 veckor	0,39	0,33

*Från den kliniska studien ENVISION

**Från den kliniska studien STRIVE

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns en osäkerhet kring om det är mest lämpligt att använda data i den hälsoekonomiska modellen över förändring (från baslinjen) i weight-for-age z-score vid vecka 24 eller vid vecka 48. Om 48 veckors data används i modellen så påverkas inte kostnaden per vunnet QALY i någon större utsträckning, jämfört med om 24 veckors data används. TLV bedömer därför att företagets antagande kan accepteras.

3.1.6 Behandlingsavbrott och följsamhet till behandling

Företaget antar att en andel patienterna avbryter behandling fram till vecka 96. Under resterande tidshorisont antas inga behandlingsavbrott. Andelen som avbryter behandling bygger på uppgifter från ENVISION, STRIVE och PERSIST.

Tabell 9 Behandlingsavbrott i företagets hälsoekonomiska modell för Kalydeco vid Klass III-regleringsmutation

Behandlingsavbrott per år (per person och år)	Ålder när behandling initieras	
	Ålder: 6–11	Ålder: 12+
Kalydeco, ≤ 24 veckor	[—]	[—]
Kalydeco, 25 - 96 veckor	[—]	[—]
Kalydeco, > 96 veckor	0	0

Företaget har i sin modell antagit följsamhet till behandling i enlighet med utfall från PERSIST över hela modellens tidshorisont (90,6%).

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det inte är rimligt att inga behandlingsavbrott sker efter 96 veckor (1,8 år). TLV har tidigare bedömt att företagets antagande om behandlingsavbrott är mycket osäkert²⁴. Det är risk att företaget underskattar kostnaden per vunnet QALY med detta antagande.

²⁴ dnr 3647/2019 och dnr 3648/2019.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

Företaget inkluderar *kostnader för läkemedlet, vårdkostnader och resursnyttjande* (läkemedelsuppföljning, hantering av sjukdomsförloppet, lungtransplantation och biverkningar), och *indirekta kostnader*.

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för Kalydeco är 132 892,25 kronor (AUP) för 56 tabletter (150 mg IVA), vilket motsvarar 28 dagars behandling. Den totala läkemedelskostnaden per år för Kalydeco uppgår till 1 733 542 kronor till ansökt AUP. Detta motsvarar 144 461 kronor per patient och månad.

Ansökt pris för samtliga Kalydeco dospåsar (25 mg, 50mg eller 75 mg IVA) uppgår till 161 046,25 kronor (AUP), oavsett styrka. Förpackningarna innehåller 56 dospåsar vilket motsvarar 28 dagars behandling. Den totala läkemedelskostnaden per år för dospåsar uppgår till 2 100 791 kronor, vilket motsvarar 175 066 kronor per patient och månad.

Företaget antar att på lång sikt sjunker läkemedelskostnaden för Kalydeco på grund av patentutgång (efter sju år). Företagets antagande bygger på uppgifter från en publicerad artikel baserat på data från tolv EU-länder [30]. Studien studerar prisutveckling efter patentutgångar mellan perioden 1998 till 2010 och 101 substanser ingår i studien. Följande antaganden görs i företagets analys:

- Efter sju år för Kalydeco antas priset sjunka till följd av patentutgång och uppkomsten av generisk konkurrens:
 - a) Under första året efter patentutgång antas priset sjunka med 59,4 procent.
 - b) Efterföljande år antas priset sjunka med 70,6 procent.

TLV:s diskussion

Det är TLV praxis att inte räkna med lägre läkemedelskostnader på lång sikt på grund av patentutgångar. TLV anser att hur och när en patentutgång påverkar priset beror på flera aspekter, till exempel hur konkurrensutsatt ett läkemedelsområde är, vilket TLV på förhand inte kan ta hänsyn till. Vidare anser TLV att det är svårt att på förhand beakta en eventuell prissänkning. Även andra priser, till exempel vårdrelaterade kostnader kan komma att förändras över tid, något som TLV inte heller kan ta hänsyn vid tidpunkten när beslut om subvention fattas.

Det bör även tilläggas att studien av Kanavos [30] presenterar resultat baserat på ett referensår som är det år då patentet utgick (prisindex vid patentutgång=100). I studien redovisas prisindex för Sverige som sjunker till 40,6 efter tolv månader från patentutgång och 29,4 efter 24 månader från patentutgång för samtliga substanser förutom originalläkemedlet. I samma studie (se Tabell 5 på sida 236 i Kanavos, 2014) redovisas prisindex efter tolv månader från patentutgång på 93,4 för originalläkemedel som påverkas av generisk konkurrens och 93,9 efter 24 månader (nominell prisändring). Prisindex för originalläkemedel utan generisk konkurrens uppgår till 112,1 efter tolv månader och 101,5 efter 24 månader. Denna ansökan avser ett originalläkemedel och de senare uppgifterna skiljer sig väsentligt från företagets antagande.

Företaget använder enbart priset för Kalydeco tabletter i den hälsoekonomiska analysen. Priset för dospåsar är cirka 17,5 procent dyrare än Kalydeco tabletter. Osäkerheter förekommer om hur olika priser skulle påverka resultatet eftersom barn i åldern 5 år och yngre är aktuella för behandling med granulat. TLV har dock inte testat detta antagande i sina analyser eftersom antal patienter med Klass III-regleringsmutation som är yngre än sex år och aktuella för behandling med Kalydeco antas vara lågt.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är svårt att på förhand beakta eventuella prissänkningar. TLV räknar därför inte med lägre läkemedelskostnader på lång sikt till följd av patentutgångar.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget inkluderar kostnader för *läkemedelsuppföljning, hantering av sjukdomsförloppet inom vården* samt *kostnader för lungtransplantation*. Därutöver inkluderar företaget även kostnader för *hantering av biverkningar inom vården*.

Läkemedelsuppföljning

För patienter som behandlas med Kalydeco inkluderar företaget kostnader för tester av leverstatus och besök hos oftalmolog inklusive uppföljningsbesök (Tabell 10). Kostnader kommer från svensk prislista [31] och har inflationsjusterats.

Tabell 10 Kostnader för leverstatustest och besök hos oftalmolog

Läkemedelsuppföljning	Första året (SEK) Alla åldrar	Följande år (SEK) Alla åldrar
Oftalmolog	[—]	[—]
Leverstatus	[—]	[—]

Hantering av sjukdomsförloppet

Vårdkostnader för omhändertagande av patienter varierar i företagets analys efter ppFEV1-status (Tabell 11). Dessa kostnadsberäkningar skiljer sig åt från företagets tidigare modeller²⁵. Företaget har därefter angett att årskostnaderna, som baseras på företagets egna data, har omräknats till svenska kronor och inflationsjusterats.

Företaget antar dessutom [—] procent lägre kostnader för hantering av sjukdomsförloppet vid behandling med Kalydeco för patienter över 12 år. Detta motiverar företaget med att en minskning i försämringsperioder i luftvägarna på motsvarande [—] procent sågs i den kliniska studien [—] vid behandling med Kalydeco jämfört med placebo.

Tabell 11 Vårdkostnader för omhändertagandet av patienter. Kostnaderna varierar beroende på patientens lungkapacitet

ppFEV1 kategori	Kalydeco + BSC (SEK) Ålder: 6–11	Kalydeco + BSC (SEK) Ålder: 12+	BSC (SEK) Alla åldrar
ppFEV1 <40	[—]	[—]	[—]
ppFEV1 40–69	[—]	[—]	[—]
ppFEV1 70+	[—]	[—]	[—]

Lungtransplantation

Kostnad för lungtransplantation kommer från en svensk prislista [32] (Tabell 12). För uppföljning av patienter som genomgått en lungtransplantation används kostnader från en publicerad retrospektiv studie där brittiska kostnadsuppgifter publicerats [33]. Dessa har sedan använts i den hälsoekonomiska modellen (efter att ha omvandlats till svenska kronor och inflationsjusterats).

Tabell 12 Lungtransplantationskostnader

Vårdkostnader	Kostnad (SEK)
Lungtransplantation	1 471 586
Uppföljning år 1	[—]
Uppföljning år 2	[—]
Uppföljning år 3	[—]

²⁵ dnr 3647/2019

Uppföljning år 4–10	[—]
Uppföljning år 10+	[—]

Biverkningar

Företaget inkluderar kostnader för hantering av biverkningar baserat på uppgifter från en svensk prislista [31]. Resursförbrukning inom vården för hantering av biverkningar baseras på utfall från intervjuer med svenska kliniska experter som genomfördes år 2015. Andelen som antas drabbas av biverkningar baseras på data från kliniska studier (ENVISION och STRIVE) (Tabell 13).

Tabell 13 Kostnader och andel som antas drabbas av biverkningar

Biverkning	Kalydeco + BSC		BSC		Kostnad per fall (SEK)
	Ålder: 6–11	Ålder: 12+	Ålder: 6–11	Ålder: 12+	
Utslag	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]
Yr	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]
Illamående	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]
Huvudvärk	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]
Orofaryngeal smärta	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]
Nästäppa	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]
Övre luftvägsinfektion	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]
Buksmärta	[—]	[—]	[—]	[—]	[—]

TLV:s diskussion

Företaget antar att årskostnader för sjukhusinläggningar är högre för BSC jämfört med Kalydeco. De kliniska studierna för Kalydeco vid Klass III-regleringsmutationen G551D visade ingen statistiskt signifikant minskning i PEx som krävde hospitalisering (p-värde = 0,1948). TLV antar i och med detta samma årskostnader för båda behandlingsarmarna i modellen.

Företaget har använt olika källor för samma kostnader jämfört med vad företaget använt i den hälsoekonomiska analysen för behandlingsregimen Symkevi + Kalydeco vid residualfunktion²⁶. Detta är en osäkerhet som företaget har inte justerat för i sitt underlag. Utöver detta innebär användningen av brittiska datakällor och enhetskostnader som i vissa fall är från 2010 (inflationsjusterade till 2020 års prisnivåer) en osäkerhet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det saknas robust stöd för företagets antagande om att Kalydeco medför en minskning av sjukhuskrävande PEx. Årskostnader för sjukhusinläggningar antas därmed inte vara högre för BSC jämfört med Kalydeco i TLV:s analyser. TLV använder även samma årskostnader för hantering av sjukdomsförloppet som i utvärderingen av behandlingsregimen Symkevi + Kalydeco vid residualfunktion där årskostnaderna baserades på en brittisk studie²⁶. Dessa justeringar har dock en minimal påverkan på de hälsoekonomiska resultaten.

3.2.3 Indirekta kostnader

I företagets modell är det möjligt att inkludera indirekta kostnader för arbetsfrånvaro som följer av lungexacerbationer. Företaget antar att [—] procent av alla patienter i åldrarna 19 till 65 arbetar. Uppgifter från en publicerad studie [25] har använts för antaganden om hur lång arbetsfrånvaro som en lungexacerbation antas medföra ([—]). För barn i åldrarna 6–11 år antas kostnader för arbetsfrånvaro för en förälder motsvarande vad företaget antar för patienter i åldrarna 19 till 65 år. Företaget har dock inte inkluderat indirekta kostnader i sitt grundscenario.

²⁶ dnr 3647/2019

4 Resultat

I företagets analyser utvärderas Kalydeco i tillägg till BSC jämfört med enbart BSC för patienter med Klass III-regleringsmutation av typen G551D. Företagets grundscenario redovisas i avsnitt 4.1.2 och företagets känslighetsanalyser finns i avsnitt 4.1.3. I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 2,5 miljoner kronor.

Under utredningens gång har företaget kommit in med erbjudande [_____], jämfört med 1 733 542 kronor till ansökt AUP. Företaget har även exkluderat antagande om patentutgång i denna analys. [_____].

Mot bakgrund av osäkerheter i hälsoekonomiska underlaget har TLV inte tagit fram ett grundscenario utan enbart scenarioanalyser där flera olika parametrar ändras samtidigt för att illustrera kostnaden per vunnet QALY vid olika antaganden. TLV redovisar scenarioanalyser för patienter med Klass III-regleringsmutation i stycke 4.2.2 och känslighetsanalyser redovisas i stycke 4.2.3. TLV uppskattar att kostnaden per vunnet QALY för Kalydeco i tillägg till BSC är mellan 5,4 och 11,3 miljoner kronor i jämförelse med enbart BSC för patienter med Klass III-regleringsmutation.

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Nedan anges de viktigaste antagandena i företagets grundscenario:

- Företaget räknar med lägre priser på lång sikt på grund av patentutgångar.
- Effektmåttet lungkapacitet (ppFEV₁):
 - a) Företaget använder data från kliniska studierna ENVISION och STRIVE över de första 24 veckorna i modellen. Effekten antas vara ihållande över hela modellens tidshorisont.
 - b) Utöver den initiala skillnaden efter 24 veckor antar företaget att försämrings-takten i lungkapacitet är 47,1 procent långsammare än för patienter som enbart får BSC.
- Företaget antar baslinjedata i enlighet med patientpopulationen i studier som inkluderar patienter som är homozygota för F508del-mutationen.
- Mortalitetsdata bygger på uppgifter från registerdata över en generell CF-population (från irländska CF-registret). Därefter antas ett samband mellan mortalitet och flera förklarande variabler.
- Livskvalitet uppskattas genom ett förhållande (regressionsanalys) där en patients livskvalitet förklaras främst av ppFEV₁ och förekomst av PEx. Därutöver antar företaget en behandlingsspecifik livskvalitetsvikt ([_____]) som adderas för patienter som fick behandling med Kalydeco.
- Följsamhet till behandling bygger på uppgifter från den kliniska studien PERSIST över hela modellens tidshorisont (90,6%).
- Behandlingsavbrott bygger på uppgifter från de kliniska studierna STRIVE och ENVISION samt förlängningsstudien PERSIST under de första 96 veckorna i simuleringen. Efter 96 veckor antas inga behandlingsavbrott i modellen.

- Företaget använder enbart priset för Kalydeco-tabletter i den hälsoekonomiska analysen trots att indikationen även gäller patienter aktuella för behandling med granulat.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Resultatet av företagets hälsoekonomiska grundscenarioanalys av behandling med Kalydeco i tillägg till BSC med enbart BSC visas i Tabell 14. I företagets grundscenario vinner patienter 5,26 QALYs jämfört med BSC. Den inkrementella kostnaden uppgår till [—] kronor. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till 2 528 006 kronor. Resultaten drivs i hög grad av kostnaderna för läkemedlet och den höga QALY-vinsten som i sin tur i hög grad beror på antaganden om läkemedlets effekt på lungkapacitet och överlevnad.

Tabell 14 Företagets grundscenario

	Kalydeco	BSC	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad (kr)	[—]	[—]	[—]
Övriga sjukvårdskostnader (kr)	[—]	[—]	[—]
Indirekta kostnader (kr)	0	0	0
Kostnader, totalt (kr)	[—]	[—]	[—]
	[—]	[—]	[—]
Genomsnittlig total förändring i ppFEV1	[—]	[—]	[—]
Levnadsår (odiskonterat)	[—]	[—]	[—]
Levnadsår (LY)	[—]	[—]	[—]
QALYs	[—]	[—]	5,26
Kostnad per vunnet LY (kr)			[—]
Kostnad per vunnet QALY (kr)			2 528 006

LY: levnadsår, QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår, ppFEV1: percent predicted forced expiratory volume in one second.

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har varierat enskilda parametrar i deterministiska känslighetsanalyser och har även inkommit med ett flertal scenarioanalyser vilka redovisas i Tabell 15. Företaget uppskattar i scenarioanalyserna att kostnaden per vunnet QALY för Kalydeco i tillägg till BSC varierar från [—] till [—] miljoner kronor i jämförelse med enbart BSC för patienter med Klass III-regleringsmutation.

Tabell 15 Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader (kr)	+/- QALYs	Kostnad/QALY (kr)
Grundscenario (ICER)		[—]	5,26	2 528 006
Diskonteringsränta	0% för kostnader och hälsovinster	[—]	[—]	[—]
	3% för kostnader och 1,5% för hälsovinster	[—]	[—]	[—]
	5% för kostnader och hälsovinster	[—]	[—]	[—]
	3% för kostnader och 0% för hälsovinster	[—]	[—]	[—]
Följsamhet till behandling	80% baserat på Suthoff et al.	[—]	[—]	[—]
Prisreduktion vid patentutgång	Ingen prisreduktion	[—]	[—]	[—]
	90% prisreduktion vid patentutgång	[—]	[—]	[—]

QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår.

4.2 TLV:s scenarioanalyser

Med anledning av att flera parametrar i den hälsoekonomiska analysen är förknippade med mycket höga osäkerheter bedömer TLV att det inte är lämpligt att redovisa ett grundscenario. I stället har flera scenarioanalyser gjorts, vilka presenteras i denna sektion.

TLV presenterar ett undre och ett övre spann i vilka företagets antaganden samt parametrar har justerats. Utöver detta presenterar TLV känslighetsanalyser för det undre och det övre spannet.

Kostnaden per vunnet QALY uppgår i TLV:s analyser till mellan cirka 5,4 och 11,3 miljoner kronor för patienter med Klass III-regleringsmutation för behandling med Kalydeco i tillägg till BSC jämfört med enbart BSC.

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalyser

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

- TLV räknar inte med lägre priser på lång sikt på grund av patentutgångar. TLV bedömer, i enlighet med myndighetens praxis, att det inte är lämpligt att räkna med att priset sänks på grund av patentutgång.
- TLV antar samma årskostnader för sjukhusinläggningar för båda behandlingsarmarna.
- Behandlingsspecifika livskvalitetsvikter som baseras på företagets resultat från Symkevi + Kalydeco vid residualfunktion exkluderas.

Följande antaganden skiljer sig åt mellan det undre spannet och det övre spannet:

- Försämringstakten i lungkapacitet (ppFEV₁) efter vecka 24 och framåt vid behandling med Kalydeco varierar från 47,1 procent långsammare än naturalförloppet i undre spannet (vilket är i enlighet med företagets antagande) till att vara densamma som naturalförloppet i övre spannet.
- Behandlingens direkta påverkan på PEx, efter vecka 144 och framåt, varierar från RR = [—] (motsvarar övre intervall (standardavvikelse)) i undre spannet till att vara RR = 1 i övre spannet.
- I TLV:s undre spann används irländska överlevnadsdata för generell CF mortalitet som extrapoleras med Gompertz sannolikhetsfördelningen. Antagandet är i enlighet med företagets grundscenario. I övre spannet används brittiska överlevnadsdata som extrapoleras med Weibull sannolikhetsfördelningen och är i enlighet med andra utvärderingar som företaget har kommit in med²⁷.

I övrigt kvarstår de antaganden som görs i företagets grundscenario som TLV presenterar.

4.2.2 Resultat i TLV:s analyser

TLV presenterar resultat från scenarioanalyser där kostnaden per vunnet QALY varierar från 5,4 till 11,3 miljoner kronor. Resultaten bör tolkas med viss försiktighet eftersom baslinjepopulationen bygger på uppgifter för en annan population än den som företagets modell utvärderar (Klass III-regleringsmutation). Resultaten av dessa analyser redovisas i Tabell 16 och Tabell 17.

Tabell 16 Resultat i TLV:s analyser av patienter med Klass III-regleringsmutation: undre spann

	Kalydeco	BSC	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad (kr)	[—]	[—]	[—]
Direkta kostnader (kr)	[—]	[—]	[—]

²⁷ dnr 1749/2020 och 3647/2019

Indirekta kostnader (kr)	0	0	0
Kostnader, totalt (kr)	[]	[]	[]
Genomsnittlig total förändring i ppFEV1 (%)	[]	[]	[]
Levnadsår (odiskonterat)	[]	[]	[]
Levnadsår (LY)	[]	[]	4,52
QALYs	[]	[]	4,44
Kostnad per vunnet LY (kr)			5 334 677
Kostnad per vunnet QALY (kr)			5 429 504

LY: levnadsår, QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår, ppFEV1: percent predicted forced expiratory volume in one second.

Tabell 17 Resultat i TLV:s analyser av patienter med Klass III-regleringsmutation: övre spann

	Kalydeco	BSC	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad (kr)	[]	[]	[]
Direkta kostnader (kr)	[]	[]	[]
Indirekta kostnader (kr)	0	0	0
Kostnader, totalt (kr)	[]	[]	[]
Genomsnittlig total förändring i ppFEV1 (%)	[]	[]	[]
Levnadsår (odiskonterat)	[]	[]	[]
Levnadsår (LY)	[]	[]	1,95
QALYs	[]	[]	1,95
Kostnad per vunnet LY (kr)			11 312 550
Kostnad per vunnet QALY (kr)			11 299 227

LY: levnadsår, QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår, ppFEV1: percent predicted forced expiratory volume in one second.

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har gjort ett flertal envägs känslighetsanalyser, i vilka en parameter varieras åt gången för att testa hur resultatet i den hälsoekonomiska analysen påverkas. Resultat av dessa känslighetsanalyser visas i Tabell 18 för det undre spannet och Tabell 19 för det övre spannet. I TLV:s analyser är resultatet speciellt känsligt för antaganden om prisreduktion och försämringstakten i lungkapacitet relativt naturalförloppet.

Tabell 18 TLV:s känslighetsanalyser av patienter med Klass III-regleringsmutation: undre spann

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader (kr)	+/- QALYs	Kostnad/QALY (kr)
<i>Grundscenario: undre spann</i>		[]	4,44	5 429 504
Diskontering	0% för kostnader och hälsovinster	[]	[]	[]
	5% för kostnader och hälsovinster	[]	[]	[]
	3% för kostnader och 0% för hälsovinster	[]	[]	[]
Försämringstakt i ppFEV1 jämfört med naturalförloppet (efter v24)	0%	[]	[]	[]
	33% (Heltshe et al.)	[]	[]	[]
	42% (Orkambi ²⁸)	[]	[]	[]
PEX (RR)	[] (företagets grundscenario)	[]	[]	[]
	1	[]	[]	[]
Prisreduktion vid patentutgång	Inkl.	[]	[]	[]

²⁸ dnr 45/2018

Tidshorisont	5 år	[]	[]	[]
	10 år	[]	[]	[]
Överlevnadsdata	Brittiska data (Weibull)	[]	[]	[]
Livskvalitetsvikt	Behandlingsspecifika inkl.	[]	[]	[]

ppFEV1: percent predicted forced expiratory volume in one second, QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår.

Tabell 19 TLV:s känslighetsanalyser av patienter med Klass III-regleringsmutation: övre spann

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader (kr)	+/- QALYs	Kostnad/QALY (kr)
<i>Grundscenario: övre spann</i>		[]	1,95	11 299 227
Diskontering	0% för kostnader och hälsovinster	[]	[]	[]
	5% för kostnader och hälsovinster	[]	[]	[]
	3% för kostnader och 0% för hälsovinster	[]	[]	[]
Försämringstakt i ppFEV1 jämfört med naturläslöppet (efter v24)	33% (Heltshe et al.)	[]	[]	[]
	42% (Orkambi ²⁹)	[]	[]	[]
	47,1% (Företagets grundscenario)	[]	[]	[]
PEx (RR)	[] (företagets grundscenario)	[]	[]	[]
	[] (övre intervall)	[]	[]	[]
Prisreduktion vid patentutgång	Inkl.	[]	[]	[]
Tidshorisont	5 år	[]	[]	[]
	10 år	[]	[]	[]
Överlevnadsdata	Irländska data (Gompertz)	[]	[]	[]
Livskvalitetsvikt	Behandlingsspecifika inkl.	[]	[]	[]

ppFEV1: percent predicted forced expiratory volume in one second, QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår.

4.2.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheterna i de hälsoekonomiska resultaten har bedömts vara mycket höga och redovisas nedan:

- *Långsiktig effektskillnad mellan Kalydeco och BSC:*
 - Modellen antar livslånga behandlingsfördelar vid behandling med Kalydeco bland annat avseende ppFEV1, förekomsten av PEx och överlevnad. Dessa antaganden bedöms vara förknippade med mycket hög osäkerhet eftersom långsiktiga data som stödjer detta över hela modellens tidshorisont saknas.
 - Ingen justering är gjord av TLV för avtagande effekt över tid på den initiala ökningen av ppFEV1 som skedde över de första 24 veckorna.
- *Strukturen i den hälsoekonomiska modellen:*
Företagets hälsoekonomiska modell är en mikrosimuleringsmodell med hög komplexitet. Detta gör det svårare att granska modellen och underliggande antaganden.
- *Baslinjepopulation:*
Företaget använder baslinjedata för en patientpopulation som skiljer sig från den nu utvärderade. Baslinjedata i modellen är baserat på kliniska studier för patienter som är homozygota för F508del-mutationen.
- *Behandlingsavbrott:*
Företaget antar inga behandlingsavbrott efter 96 veckor. Att i klinisk praxis anta att ingen avbryter behandling efter 96 veckor är ett starkt antagande.
- *Lungtransplantation*

²⁹ dnr 45/2018

- Behandling med Kalydeco kan sannolikt fördröja behovet av lungtransplantation. Hur länge detta fördröjs är beroende av den långsiktiga effekten av behandlingen, som TLV bedömer är förenad med höga osäkerheter.
- *Kostnader*
 - Flera kostnadsposter är förknippade med osäkerheter då en studie från UK används för att estimerar kostnader och resursåtgång.

Mot bakgrund av ovan osäkerheter har TLV inte tagit fram ett grundscenario utan enbart scenarioanalyser där flera olika parametrar ändras samtidigt för att illustrera kostnaden per vunnet QALY vid olika antaganden. Samtliga analyser visar att kostnaden per vunnet QALY överstiger den nivå som TLV tidigare accepterat vid sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

Det som framför allt driver modellen är priset på Kalydeco och antagandet om prisreduktion vid patentutgång. Då antagande om prisreduktion vid patentutgång exkluderas i företagets grundscenario ökar kostnaden per vunnet QALY med cirka [—] procent.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget uppger att [—] patienter kan komma att behandlas med Kalydeco år 2022. Efter det antas en årlig patienttillväxt om [—] procent. Tabell 20 redovisar företagets estimerade försäljningsprognos vilket är fyra uppgår till en kostnad på cirka [—————] (AUP).

Tabell 20 Företagets försäljningsprognos (AUP)

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

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns osäkerheter kring företagets estimat av antal patienter. TLV bedömer att antal patienter som skulle var aktuella för behandling med Kalydeco i dospåsar, vilka är ca. 17,5 procent dyrare än tabletter, förefaller osäkert.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV presenterar resultat från olika scenarioanalyser där kostnaden per vunnet QALY varierar från 5,4 till 11,3 miljoner kronor. Det som gör att kostnaden per vunnet QALY varierar i dessa scenarier är olika antaganden om behandlingens påverkan på patienternas ppFEV1 och PEx över tid samt generell CF överlevnadsdata som modellen baseras på.

TLV bedömer att osäkerheterna i de hälsoekonomiska resultaten är mycket höga. Kostnaden per vunnet QALY är mycket hög och överstiger den nivå som TLV tidigare accepterat vid sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

För Kalydeco inom de godkända indikationerna finns flera hälsoekonomiska värderingar och rekommendationer från ett flertal HTA-myndigheter bland andra i Kanada, Irland, Skottland och England.

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.

Vi har bitt 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 den 8 februari 2021.

Tabell 21 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

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

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

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.

Kalydeco som monoterapi är avsett för behandling av vuxna, ungdomar och barn i åldern fyra månader och äldre med CF och som har en Klass III-regleringsmutation i CFTR-genen eller en R117H-CFTR-mutation. TLV bedömer, liksom företaget, att ingen behandling (i tillägg till bästa understödjande behandling) är det relevanta jämförelsealternativet, eftersom det saknas annan CFTR-modulerande behandling för dessa patientgrupper.

Redovisade studier visar att ivakaftor har god klinisk effekt hos patienter med en Klass III-regleringsmutation. Hos patienter äldre än 6 år förbättrades ppFEV1 med över 10 procentenheter i de kliniska studierna, vilket indikerar mycket god effekt på lungfunktionen. Företaget har också inkommit med studier som tyder på att behandling med ivakaftor kan bromsa försämringstakten av lungfunktion hos CF-patienter. Samtidigt rymmer underlaget osäkerheter och det är svårt att bedöma behandlingseffektens storlek bortom tiden för tillgängliga uppföljningsdata.

För patienter med en R117H-mutation är det kliniska underlaget begränsat men TLV bedömer den kliniska effekten som måttlig till god. TLV konstaterar också att patientpopulationen är mycket liten (cirka 10 personer i Sverige) och bedömer, med stöd av klinisk expert, att mycket få av dessa förväntas behöva behandling då sjukdomsbilden generellt sett är lindrigare i denna patientpopulation.

Företaget har kommit in med en mikrosimuleringsmodell där Kalydeco i tillägg till standardbehandling jämförs med enbart standardbehandling för patienter med Klass III-regleringsmutation av typen G551D. För patienter med en R117H-mutation presenteras inga resultat då företaget inte kommit in med hälsoekonomiskt underlag som gör det möjligt att bedöma om kostnaden för användning av Kalydeco är rimlig.

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

Med anledning av att flera parametrar i den hälsoekonomiska analysen är förknippade med mycket höga osäkerheter bedömer TLV att det inte är lämpligt att redovisa ett grundscenario. I stället presenterar TLV flera scenarioanalyser. TLV bedömer att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för Kalydeco kan uppgå till mellan 5,4 och 11,3 jämfört med inget tillägg till standardbehandling, för patienter med Klass III-regleringsmutation. I dessa scenarioanalyser vinner patienter i genomsnitt 1,95 till 4,44 QALYs.

TLV gör andra antaganden än företaget rörande läkemedelskostnad efter patentutgång, livskvalitetsvikter och årskostnader för sjukhusinläggningar mellan behandlingsarmarna. Spannet i TLV:s scenarioanalyser beror på antagande om behandlingseffekt på lång sikt på ppFEV1 (efter vecka 24) och PEx (efter vecka 144), samt vilken källa som används för generell CF överlevnad.

Kostnaden per vunnet QALY överstiger den nivå som TLV tidigare accepterat vid sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad. TLV bedömer att kostnaden inte är rimlig.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda.

8 Referenser

- [1] Socialstyrelsen, "Informationsdatabas över ovanliga diagnoser," Socialstyrelsen, 2016.
- [2] A. L. Stephenson, J. Sykes, S. Stanojevic, B. S. Quon, B. C. Marshall, K. Petren, *et al.*, "Survival Comparison of Patients With Cystic Fibrosis in Canada and the United States: A Population-Based Cohort Study," *Ann Intern Med*, vol. 166, pp. 537-546, Apr 18 2017.
- [3] B. P. O'Sullivan and S. D. Freedman, "Cystic fibrosis," *Lancet*, vol. 373, pp. 1891-904, May 30 2009.
- [4] European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use, "Assessment report - Kalydeco (EMA/473279/2012)," European Medicines Agency, 2012.
- [5] European Medicines Agency, "Kalydeco," Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco>
- [6] "Produktresumé Kalydeco," 2020.
- [7] E. Kerem, S. Conway, S. Elborn, H. Heijerman, and C. Consensus, "Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus," *J Cyst Fibros*, vol. 4, pp. 7-26, Mar 2005.
- [8] C. Castellani, A. J. A. Duff, S. C. Bell, H. G. M. Heijerman, A. Munck, F. Ratjen, *et al.*, "ECFS best practice guidelines: the 2018 revision," *J Cyst Fibros*, vol. 17, pp. 153-178, Mar 2018.
- [9] B. W. Ramsey, J. Davies, N. G. McElvaney, E. Tullis, S. C. Bell, P. Drevineck, *et al.*, "A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation," *N Engl J Med*, vol. 365, pp. 1663-72, Nov 3 2011.
- [10] J. C. Davies, C. E. Wainwright, G. J. Canny, M. A. Chilvers, M. S. Howenstine, A. Munck, *et al.*, "Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 187, pp. 1219-25, Jun 1 2013.
- [11] E. F. McKone, D. Borowitz, P. Drevineck, M. Griese, M. W. Konstan, C. Wainwright, *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, pp. 902-910, Nov 2014.
- [12] K. De Boeck, A. Munck, S. Walker, A. Faro, P. Hiatt, G. Gilmartin, *et al.*, "Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation," *J Cyst Fibros*, vol. 13, pp. 674-80, Dec 2014.
- [13] J. C. Davies, S. Cunningham, W. T. Harris, A. Lapey, W. E. Regelman, G. S. Sawicki, *et al.*, "Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study," *Lancet Respir Med*, vol. 4, pp. 107-15, Feb 2016.
- [14] M. Rosenfeld, C. E. Wainwright, M. Higgins, L. T. Wang, C. McKee, D. Campbell, *et al.*, "Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study," *Lancet Respir Med*, vol. 6, pp. 545-553, Jul 2018.
- [15] R. B. Moss, P. A. Flume, J. S. Elborn, J. Cooke, S. M. Rowe, S. A. McColley, *et al.*, "Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial," *Lancet Respir Med*, vol. 3, pp. 524-33, Jul 2015.
- [16] T. G. Liou, F. R. Adler, S. C. Fitzsimmons, B. C. Cahill, J. R. Hibbs, and B. C. Marshall, "Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis," *Am J Epidemiol*, vol. 153, pp. 345-52, Feb 15 2001.
- [17] S. Stanojevic and F. Ratjen, "Physiologic endpoints for clinical studies for cystic fibrosis," *J Cyst Fibros*, vol. 15, pp. 416-23, Jul 2016.
- [18] N. Volkova, K. Moy, J. Evans, D. Campbell, S. Tian, C. Simard, *et al.*, "Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries," *J Cyst Fibros*, vol. 19, pp. 68-79, Jan 2020.

- [19] G. S. Sawicki, E. F. McKone, D. J. Pasta, S. J. Millar, J. S. Wagener, C. A. Johnson, *et al.*, "Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 192, pp. 836-42, Oct 1 2015.
- [20] M. W. Konstan, W. J. Morgan, S. M. Butler, D. J. Pasta, M. L. Craib, S. J. Silva, *et al.*, "Risk Factors For Rate of Decline in Forced Expiratory Volume in One Second in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis," *The Journal of Pediatrics*, vol. 151, pp. 134-139.e1, 2007/08/01/ 2007.
- [21] M. W. Konstan, J. S. Wagener, D. R. VanDevanter, D. J. Pasta, A. Yegin, L. Rasouliyan, *et al.*, "Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis," *Journal of Cystic Fibrosis*, vol. 11, pp. 405-411, 2012/09/01/ 2012.
- [22] S. L. Heltshe, S. M. Rowe, M. Skalland, A. Baines, M. Jain, and G. I. o. t. C. F. F. T. D. Network, "Ivacaftor-treated Patients with Cystic Fibrosis Derive Long-Term Benefit Despite No Short-Term Clinical Improvement," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 197, pp. 1483-1486, Jun 1 2018.
- [23] P. Whiting, M. Al, L. Burgers, M. Westwood, S. Ryder, M. Hoogendoorn, *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, pp. 1-106, Mar 2014.
- [24] C. H. Goss and J. L. Burns, "Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis," *Thorax*, vol. 62, pp. 360-7, Apr 2007.
- [25] [_____].
- [26] 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.
- [27] A. L. Quittner, G. S. Sawicki, A. McMullen, L. Rasouliyan, D. J. Pasta, A. Yegin, *et al.*, "Psychometric evaluation of the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised in a national sample," *Qual Life Res*, vol. 21, pp. 1267-78, Sep 2012.
- [28] "International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The American Society for Transplant Physicians (ASTP)/American Thoracic Society(ATS)/European Respiratory Society(ERS)/International Society for Heart and Lung Transplantation(ISHLT)," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 158, pp. 335-9, Jul 1998.
- [29] S. Carr, R. Cosgriff, V. Rajabzadeh-Heshejin, and C. F. Foundation, "UK Cystic Fibrosis Registry Annual Data Report 2015," August 2016.
- [30] P. Kanavos, "Measuring performance in off-patent drug markets: a methodological framework and empirical evidence from twelve EU Member States," *Health Policy*, vol. 118, pp. 229-41, Nov 2014.
- [31] "Södra sjukvårdsregionens prislista 2018," *Södra sjukvårdsregionen*, 2018.
- [32] "Södra sjukvårdsregionens prislista 2020," *Södra sjukvårdsregionen*, 2020.
- [33] A. C. Anyanwu, A. McGuire, C. A. Rogers, and A. J. Murday, "An economic evaluation of lung transplantation," *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 123, pp. 411-8; discussion 418-20, Mar 2002.

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.