

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Kaftrio (elexakaftor/teza- kaftor/ivakaftor) och Kalydeco (ivakaftor) i kombinationsregim

Utvärderade indikationer

Kaftrio i kombinationsregim med ivakaftor tabletter för behandling av cystisk fibros hos patienter 12 år och äldre som är homozygota för mutationen F508del i CFTR-genen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) eller heterozygota för F508del i CFTR-genen med en minimalfunktionsmutation.

Kalydeco i kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor/elexakaftor tabletter för behandling av vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre med cystisk fibros som är homozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen eller är heterozygota för F508del-mutationen med en minimalfunktionsmutation i CFTR-genen.

Förslag till beslut

Avslag

Diarienummer: 1749/2020

Datum för nämndmöte: 2021-03-25

Punkt enligt föredragningslista: 15

Översikt

Produkten	
Varumärke	Kaftrio; Kalydeco
Aktiv substans	elexakaftor, tezakaftor, ivakaftor; ivakaftor
ATC-kod	R07AX32 (Kaftrio); R07AX02 (Kalydeco)
Beredningsform	Tablett
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	Orkambi (för patienter homozygota för mutationen F508del, F/F) respektive ingen behandling (för patienter heterozygota för F508del i kombination med en minimalfunktionsmutation, F/MF)
Antal patienter i Sverige	Cirka 750 patienter [-----]
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	Cirka [-----] (AUP), år 2022 (inkluderar försäljning av Kaftrio i kombination med Kalydeco)
Terapiområdets omsättning per år	Cirka [-----] ¹

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Kaftrio	100 mg ELX, 50 mg TEZ, 75 mg IVA	56 tabletter	102 905,00	103 951,00
Kalydeco	150 mg IVA	28 tabletter	65 923,00	66 970,25

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. Proteinet fungerar som en jonkanal som reglerar transporten av salter och vatten in och ut ur cellen.
- Kaftrio innehåller en kombination av substanserna tezakaftor, ivakaftor och elexakaftor. Kalydeco innehåller enbart ivakaftor. Den kombinerade effekten av dessa substanser innebär ökad mängd samt förbättrad funktion av CFTR vid cellytan, vilket leder till ökad CFTR-aktivitet uppmätt som CFTR-medierad kloridtransport.
- Behandlingen är avsedd för patienter 12 år och äldre som är homozygota för mutationen F508del i CFTR-genen (F/F), eller heterozygota för F508del i CFTR-genen i kombination med en så kallad minimalfunktionsmutation (F/MF).
- TLV bedömer liksom företaget att det relevanta jämförelsealternativet är Orkambi (utöver bästa understödjande behandling) för F/F-populationen, respektive enbart bästa understödjande behandling för F/MF-populationen.
- Kliniska studier visar att Kaftrio i kombination med Kalydeco har god klinisk effekt hos såväl F/F- som F/MF-patienter. Storleken på förbättringen av lungkapaciteten är också avsevärt högre än för jämförelsealternativen. TLV bedömer dock att underlaget rymmer osäkerheter och att det är svårt att bedöma behandlingseffektens storlek bortom tiden för tillgängliga uppföljningsdata.
- Ansökt pris för Kaftrio är 103 951,25 kr (AUP) för 56 tabletter (vilket motsvarar 28 dagars behandling). Ansökt pris för Kalydeco, 28 tabletter för kombinationsbehandling, är 66 970,25 kr (AUP).
- Läkemedelskostnaden med ansökt AUP för Kaftrio i kombination med Kalydeco uppgår till cirka 186 000 kronor per månad och 2,2 miljoner kronor per patient per år.
- På grund av mycket höga osäkerheter i underlaget presenterar TLV olika scenarioanalyser (istället för ett grundscenario), vilka är uppdelade per patientpopulation eftersom jämförelsealternativet och kostnader förknippade med dessa ser olika ut. Analyserna baserade på AUP ger följande resultat:
 - För F/F-populationen uppskattar TLV att kostnaden per vunnet QALY för Kaftrio + Kalydeco, jämfört med Orkambi, kan uppgå till mellan 7,3 och 8,1 miljoner kronor.
 - För F/MF-populationen uppskattar TLV att kostnaden per vunnet QALY för Kaftrio + Kalydeco i tillägg till bästa understödjande behandling, jämfört med enbart bästa understödjande behandling, kan uppgå till mellan 7,7 och 11,7 miljoner kronor.
- Orkambi ingår i läkemedelsförmånerna med en sidoöverenskommelse som innebär att regionerna och företaget har kommit överens om en årlig takkostnad som också omfattar tillkommande produkter från företaget som är aktuella för samma patientpopulation (F/F-populationen). Mot denna bakgrund justerar TLV läkemedelskostnaderna för

F/F-populationen i sina analyser. Därmed sjunker kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] för denna patientpopulation.

- 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 [-----] Kaftrio i kombination med 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	Läkemedlen	4
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	5
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	7
3	Hälsoekonomi	19
3.1	Effektått	20
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	30
4	Resultat	33
4.1	Företagets grundscenario.....	33
4.2	TLV:s scenarioanalyser.....	35
4.3	Budgetpåverkan.....	40
4.4	Samlad bedömning av resultaten	40
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	42
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	42
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	42
6	Regler och praxis.....	43
6.1	Den etiska plattformen	43
6.2	Författningstext m.m.	43
7	Sammanvägning.....	44
8	Referenser.....	47
Bilagor	50
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	50

1 Bakgrund

Cystisk fibros orsakas av mutationer i genen för proteinet CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Det finns i dagsläget fyra godkända läkemedel med förmåga att modulera effekten av det defekta proteinet: Kalydeco (ivakaftor), Orkambi (lumakaftor/ivakaftor), Symkevi (tezakaftor/ivakaftor) och Kaftrio (elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor). Samtliga läkemedel marknadsförs av företaget Vertex Pharmaceuticals.

Aktuellt ärende (dnr 1749/2020) avser Kaftrio i kombination med Kalydeco. Kalydeco i monoterapi utreds inom ramen för eget ärende (dnr 2591/2020).

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. (nedan förmånslagen), har trepartsöverläggningar ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget i det aktuella ärendet. Företaget och regionerna har vid dessa trepartsöverläggningar inte nått en överenskommelse om [-----] som skulle möjliggöra att Kaftrio i kombination med 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.

Av de identifierade mutationerna i *CFTR*-genen är F508del den vanligaste varianten. Cirka 50 procent av de svenska CF-patienterna uppvisar denna mutationstyp i båda sina *CFTR*-gener (en mutation i vardera genen från respektive förälder) och är då homozygota för F508del-mutationen. Ytterligare 40 procent har denna mutationstyp i endast en av sina *CFTR*-gener och är då heterozygota för F508del-mutationen. Mutationen ingår i Klass II (se ovan) och medför en defekt i bearbetningen (veckningen) av *CFTR*-proteinet vilket försämrar transporten av bildat protein upp till cellytan. Resultatet blir obefintlig till mycket låg mängd *CFTR* vid cellytan och proteinet får även låg sannolikhet för kanalöppning.

2.2 Läkemedlen

Kaftrio tabletter är ett kombinationsläkemedel och innehåller de aktiva substanserna ivakaftor, tezakaftor och elexakaftor. Läkemedlet är klassat som ett säräkemedel och fick europeiskt marknads godkännande i augusti 2020 [4].

Kalydeco tabletter innehåller den aktiva substansen ivakaftor. Kalydeco har varit godkänt i Europa sedan 2012 [5].

2.2.1 Indikation

Kaftrio är avsett för en kombinationsregim med ivakaftor 150 mg tabletter för behandling av cystisk fibros hos patienter 12 år och äldre som är homozygota för mutationen F508del i *CFTR*-genen eller heterozygota för F508del i *CFTR*-genen med en minimalfunktionsmutation.

Enligt företagets definition innebär ”minimalfunktionsmutation” mutationer som resulterar i (a) inget *CFTR*-protein alls (till exempel Klass I), *eller* (b) ett *CFTR*-protein som inte fungerar för att transportera klorid och inte responderar på de *CFTR*-modulerande substanserna ivakaftor eller tezakaftor in vitro (jämförbart med Klass I). Det bör noteras att alla kända minimalfunktionsmutationer inte har testats kliniskt.

Kalydeco är godkänt både som monoterapi samt som en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor/elexakaftor (Kaftrio) respektive med tezakaftor/ivakaftor (Symkevi). Inom ramen för denna ansökan (dnr 1749/2020) utvärderas Kalydeco i kombinationsregim med Kaftrio, enligt följande indikation: I en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor tabletter för behandling av vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre med cystisk fibros som är homozygota för F508del-mutationen i *CFTR* genen eller är heterozygota för F508del-mutationen med en minimalfunktionsmutation i *CFTR*-genen.

2.2.2 Verkningsmekanism

Tezakaftor och elexakaftor är så kallade *CFTR*-korrigerare som binder till olika platser på *CFTR*-proteinet och därigenom förbättrar *CFTR*-proteinets bearbetning (veckning) och därmed ökar *mängden* *CFTR*-protein som överförs till cellytan. Ivakaftor är en *CFTR*-förstärkare

² Inklusiva 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

som förbättrar CFTR-proteinets *funktion* genom att öka sannolikheten för kanalöppning (eng. *gating*) när det nått cellytan.

Den kombinerade, additiva effekten av tezakaftor/ivakaftor/elexakaftor blir då ökad mängd samt förbättrad funktion av CFTR vid cellytan, vilket leder till ökad CFTR-aktivitet uppmätt som CFTR-medierad kloridtransport.

Beträffande minimalfunktionsmutationer har det inte klarlagts om och i vilken utsträckning kombinationen av elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor även ökar mängden muterad CFTR-variant på cellytan och ökar sannolikheten för kanalöppning. [6]

2.2.3 Dosering/administrering

Kaftrio ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av att behandla CF. Om patientens genotyp är okänd ska en noggrann och validerad genotypningsmetod användas för att bekräfta förekomsten av två F508del-mutationer eller förekomst av en F508del-mutation och en minimalfunktionsmutation med användning av en genotypningsanalys.

Rekommenderad dos är två tabletter Kaftrio (var och en innehållande ivakaftor 75 mg/teza-kaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg) som tas på morgonen, och en tablett Kalydeco (innehållande ivakaftor 150 mg) som tas på kvällen, med ungefär 12 timmars mellanrum tillsammans med mat som innehåller fett. [6]

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 medicinering:** 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). Indikationerna överlappar delvis varandra. Se Tabell 1 för en översikt av CFTR-modulerade läkemedel samt godkända indikationer enligt EMA.

Tabell 1 CFTR-modulerande läkemedel samt indikation baserat på underliggande genetiska mutationer

	CF-patienter homozygota för F508del (F/F)	CF-patienter med F508del + en minimalfunktionsmutation* (F/MF)	CF-patienter med F508del + en residualfunktionsmutation** F/RF)	CF-patienter med en Klass III regleringsmutation***	CF-patienter med en R117H-mutation
Kaftrio + Kalydeco	Godkänd ≥12 år	Godkänd ≥12 år	Ej godkända indikationer		
Symkevi + Kalydeco	Godkänd ≥6 år	Ej applicerbar	Godkänd ≥6 år	Ej applicerbar	Ej applicerbar
Orkambi	Godkänd ≥2 år	Ej applicerbar	Ej applicerbar	Ej applicerbar	Ej applicerbar
Kalydeco monoterapi	Ej applicerbar	Ej applicerbar	Ej applicerbar	Godkänd ≥4 mån	Godkänd ≥4 mån

*Mutationer som resulterar i a) inget CFTR-protein alls eller (b) ett CFTR-protein som inte fungerar för att transportera klorid och inte responderar på de CFTR-modulerande substanserna ivakaftor eller tezakaftor in vitro

**P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G, 3849+10kbC→T

***G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N eller S549R

2.3.2 Jämförelsealternativ

Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco är avsett som tilläggsbehandling till bästa understödjande behandling.

För patienter som är homozygota för F508del-mutationen (F/F) anger företaget Orkambi (lumakaftor/ivakaftor), i tillägg till bästa understödjande behandling, som relevant jämförelsealternativ till Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco. Företaget motiverar valet med att Orkambi är avsett för samma patientpopulation samt ingår i förmånerna.

För patienter som är heterozygota för F508del-mutationen i kombination med en minimalfunktionsmutation (F/MF) anger företaget ingen behandling (utöver bästa understödjande behandling) som relevant jämförelsealternativ, med motiveringen att det saknas andra CFTR-modulerande läkemedel för denna patientgrupp.

TLV:s bedömning: Baserat på godkänd indikation är både Symkevi och Orkambi kliniskt relevanta jämförelsealternativ till Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco för patienter som är homozygota för F508del-mutationen. Till skillnad från Symkevi ingår Orkambi i läkemedelsförmånerna och används av aktuell patientgrupp. Därmed bedömer TLV liksom företaget att Orkambi (i tillägg till bästa understödjande behandling) utgör det relevanta jämförelsealternativet i TLV:s hälsoekonomiska analyser.

För patienter som är heterozygota för F508del-mutationen i kombination med en minimalfunktionsmutation bedömer TLV, liksom företaget, att ingen behandling utöver bästa understödande behandling är relevant jämförelsealternativ eftersom det saknas annan CFTR-modulerande behandling för denna patientgrupp.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

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 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

Effekten av elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (förkortas fortsättningsvis ELX/TEZ/IVA) i kombination med ivakaftor hos patienter med CF har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda, multicenter-, fas III-studier. Studie 445-102 **AURORA F/MF** inkluderade CF-patienter ≥ 12 år som hade en F508del-mutation och en minimalfunktionsmutation⁵ [9]. Studie 445-103 **AURORA F/F** inkluderade CF-patienter ≥ 12 år som var homozygota för F508del-mutationen [10]. AURORA-studierna utgör grund för EMA:s marknadsgodkännande [4] av Kaftrio, med stöd av interimresultat från en pågående förlängningsstudie (Studie 445-105 **OLE** [11]). Dessa tre studier sammanfattas i Tabell 2.

Tabell 2 Sammanfattning av pivotala studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealt.	Studiepopulation	Primärt effektmått	Utfall
AURORA F/MF	Randomiserad, dubbelblind, 24 veckor	Placebo	403 patienter ≥ 12 år F/MF-genotyp	Absolut förändring i ppFEV1 från baslinjen vid vecka 24	K+K: 13,9 PL: -0,4 Δ :14,3; p<0,0001
AURORA F/F	Randomiserad, dubbelblind, 4 veckor	TEZ/IVA	107 patienter ≥ 12 år F/F-genotyp	Absolut förändring i ppFEV1 från baslinjen vid vecka 4	K+K: 10,4 S+K: 0,4 Δ :10,0; p<0,0001
OLE	Öppen, okontrollerad 96 veckor	-	400 patienter från AURORA F/MF; 107 patienter från AURORA F/F	Biverkningar, inkl. allvarliga och livshotande biverkningar	I linje med AURORA F/MF och AURORA F/F, både avseende säkerhet och effekt

⁵För att inkluderas i studien måste patienter ha mutationer i klass I som predikerade avsaknad av produktion av CFTR-protein inklusive meningslösa mutationer, kanoniska skarvmutationer och inskotts-/deletions-frameshift-mutationer, både små [≤ 3 nukleotida] och icke-små [> 3 nukleotida]) samt missensmutationer, vilka resulterar i CFTR-protein som inte transporterar klorid och inte svarar på ivakaftor och tezakaftor/ivakaftor in vitro. Notera att alla genotyper enligt denna definition inte bedömdes i studien; de mest frekventa allelerna med minimal funktion som bedömdes i studien var G542X, W1282X, R553X och R1162X; 621+1G \rightarrow T, 1717-1G \rightarrow A och 1898+1G \rightarrow A; 3659delC och 394delTT; CFTRdele2,3; och N1303K, I507del, G85E, R347P och R560T.

I tillägg har en (ännu opublicerad) randomiserad, dubbelblind studie av homozygota F/F-patienter genomförts i syfte att studera effekt och säkerhet av ELX/TEZ/IVA (N=87) i kombination med ivakaftor under 24 veckor, i jämförelse med TEZ/IVA (N=88) [12].

Metod

AURORA F/MF var en 24 veckor lång randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie av patienter som hade en F508del-mutation och en MF-mutation. Totalt 403 patienter 12 år och äldre (medelålder 26,2 år) randomiserades till behandling med antingen ELX/TEZ/IVA i kombination med ivakaftor, eller placebo. Vid screeningtillfället hade patienterna ett ppFEV1-värde på 40-90 procent. Genomsnittlig ppFEV1 vid baslinjen var 61,4 procent (intervall: 32,3-97,1 procent).

AURORA F/F var en fyra veckor lång, randomiserad, dubbelblind studie med aktiv kontroll av patienter homozygota för mutationen F508del. Totalt 107 patienter 12 år och äldre (medelålder 28,4 år) fick TEZ/IVA i kombination med ivakaftor under en fyra veckor lång, öppen inkörningsperiod och randomiserades sedan till att antingen fortsätta med TEZ/IVA i kombination med ivakaftor, eller övergå till behandling med ELX/TEZ/IVA i kombination med ivakaftor, under en fyra veckor lång, dubbelblind behandlingsperiod. Vid screeningtillfället hade patienterna ett ppFEV1-värde på 40-90 procent. Genomsnittlig ppFEV1 vid baslinjen (efter inkörningsperioden) var 60,9 procent (intervall: 35,0-89,0 procent).

I båda studierna fortsatte patienterna med sina underliggande behandlingar (till exempel bronkdilaterare, antibiotika i inhalationsform, dornas alfa och hyperton natriumklorid) men avbröt all tidigare CTFR-modifierande behandling. Patienterna hade en bekräftad CF-diagnos. Patienter som hade en lunginfektion av mikroorganismer förknippade med en snabbare försämring av lungstatus eller som hade onormala leverfunktionsprover vid screening exkluderades. Studiearmarna var väl matchade, och patienterna bedöms vara representativa för svenska patienter.

Patienterna i AURORA-studierna kunde sedan gå över till en 96 veckor lång öppen förlängningsstudie, OLE, med syfte att utvärdera säkerhet och effekt vid långvarig behandling med ELX/TEZ/IVA i kombination med ivakaftor. Studien inkluderar 400 patienter från AURORA F/MF och 107 patienter från AURORA F/F. I OLE behandlas alla patienter med ELX/TEZ/IVA i kombination med ivakaftor. Studien pågår ännu men företaget har inkommit med resultat från interimanalyser som utfördes efter 24 veckor (F/MF-populationen) respektive 24 och 36 veckor (F/F-populationen).

Effektmått

Relevanta effektmått i redovisade studier beskrivs i Tabell 3.

Tabell 3 Sammanställning och beskrivning av effektmått

Effektmått	Beskrivning
ppFEV1	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.
PEx	PEx (Pulmonella Exacerbationer ⁶) är perioder med försämring av respiratoriska symtom som i de svåraste fallen kräver intravenös antibiotikabehandling och/eller inläggning på sjukhus. Högre frekvens av pulmonella exacerbationer har visat sig korrelera med snabbare försämringstakt av lungfunktion och ökad risk för lungtransplantation och död hos CF-patienter [13].

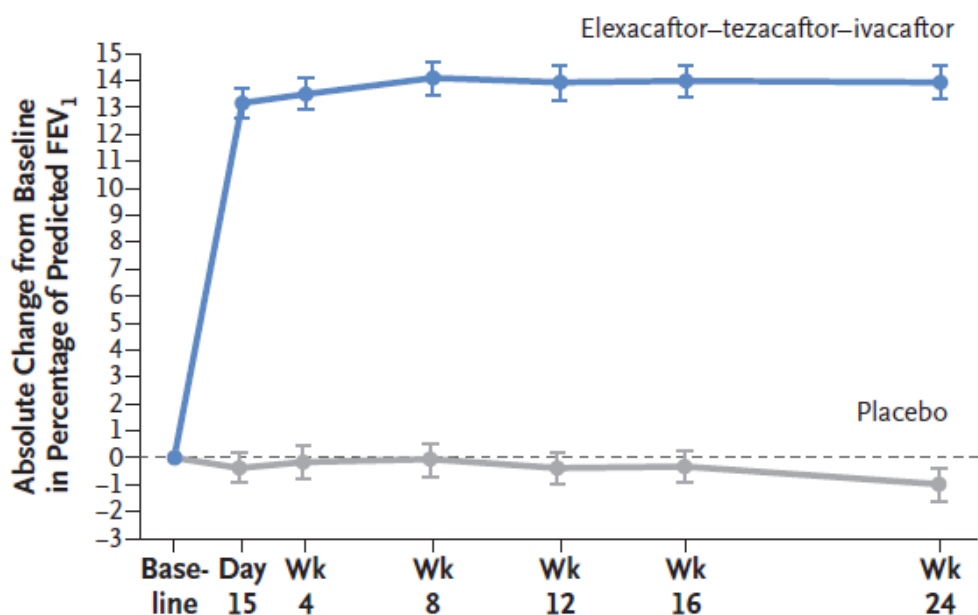
⁶I aktuella studier definierades PEx som ny eller förändring av antibiotikabehandling (intravenös, inhaled eller oral) för fyra eller flera av följande tecken/symtom: förändring i sputum, ny eller ökad hemoptys, ökad hosta, ökad dyspné, sjukdomskänsla, trötthet eller slöhet, temperatur över 38°C, undernäring eller viktnedgång, sinusvärk eller ömhet, förändring i sinusutsläpp, förändring i fysisk undersökning av bröstet, minskad lungfunktion med 10 procent, och röntgenförändringar som indikerar lunginfektion.

Svettest	Kloridhalten i patientens svett är en validerad biomarkör på defekt CFTR-funktion och utgör ett viktigt diagnostiskt verktyg. Minskad kloridhalt indikerar att ett läkemedel har effekt. Det finns dock inget direkt samband mellan kloridhalt och graden av lungfunktionsnedsättning.
CFQ-R	CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire Revised) är ett patientrapporterat livskvalitetsinstrument som är särskilt framtaget för patienter med andningsrelaterade sjukdomar. Skalan går från 0 till 100 och högre siffra betecknar bättre livskvalitet. CFQ-R omfattar tolv domäner, däribland en <i>respiratorisk domän</i> där frågorna avser till exempel hosta, andningssvårigheter, slembildning. För den respiratoriska domänen (CFQ-R-RD) brukar en ökning på 4 poäng betraktas som kliniskt relevant effekt [14].
BMI	BMI (Body Mass Index), kroppsmasseindex.
Weight for age z-score	Visar hur barns vikt avviker från en normalfördelning. Observerade värden jämförs med medianvärden i populationen samtidigt som hänsyn tas till populationens standardavvikelse.

Resultat

Studie 445-102 AURORA F/MF

I AURORA F/MF var det primära effektmåttet genomsnittlig absolut förändring av ppFEV₁ från baslinjen till och med vecka 24. Behandling med ELX/TEZ/IVA i kombination med ivakaftor jämfört med placebo resulterade i en statistiskt signifikant förbättring av ppFEV₁ på 14,3 procentenheter (95 % KI: 12,7; 15,8; p<0,0001). Genomsnittlig förbättring av ppFEV₁ observerades vid den första bedömningen på dag 15 och kvarstod under behandlingsperioden på 24 veckor (Figur 1). En förbättring av ppFEV₁ >5 procentenheter sågs hos cirka 80 procent av patienterna som fick ELX/TEZ/IVA, jämfört med hos 13 procent av patienterna som fick placebo.



Figur 1 Genomsnittlig förändring av ppFEV₁ hos patienter i AURORA F/MF

Förbättringar i ppFEV₁ observerades oavsett ålder, ppFEV₁ vid baslinjen, kön och geografiskt område. Resultaten visade också på jämförbar effekt oavsett om MF-mutationen definierades enligt kriterium (a) eller (b) (se avsnitt 2.2.1). Totalt hade 18 patienter som fick IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor en ppFEV₁ på <40 procentenheter vid baslinjen. Säkerheten och effekten i denna undergrupp var densamma som för den totala populationen. Den genomsnittliga behandlingsskillnaden mellan IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor och placebobehandlade patienter avseende absolut förändring av ppFEV₁ vid vecka fyra i denna undergrupp var 15,2 procentenheter (KI 7,3–23,1).

Vidare visade samtliga huvudsakliga sekundära effektmått att ELX/TEZ/IVA i kombination med ivakaftor hade en kliniskt relevant effekt. Se Tabell 4 för en sammanfattning av primära och huvudsakliga sekundära resultat i AURORA F/MF.

Tabell 4 Sammanfattning av primära och huvudsakliga sekundära resultat i AURORA F/MF

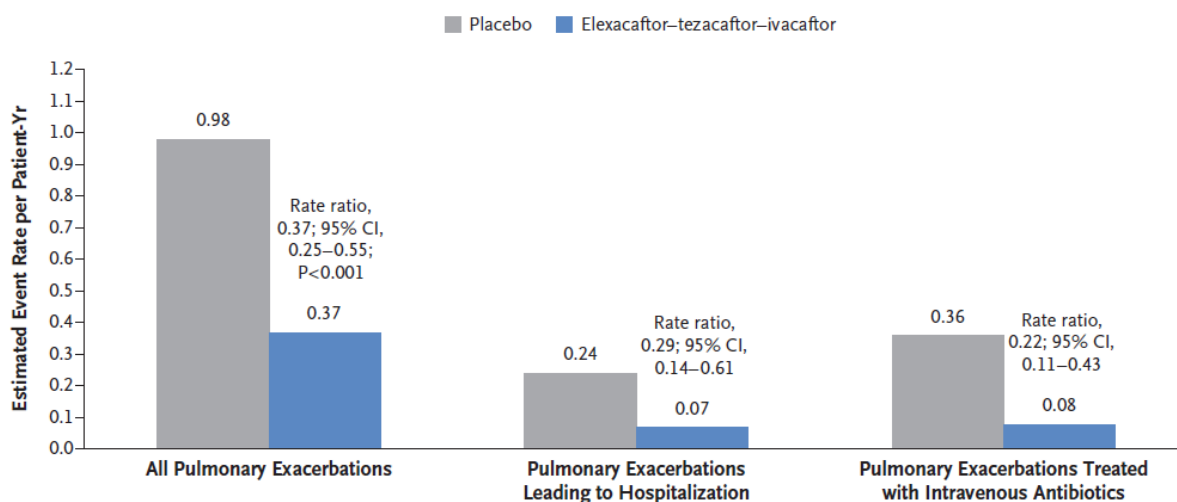
Analys	Statistik	Placebo (N=203)	ELX/TEZ/IVA + ivakaftor (N=200)
Primära			
ppFEV1 vid baslinjen (procentenheter)	Medelvärde (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolut förändring av ppFEV1 från baslinjen t.o.m vecka 24 (procentenheter)	Behandlingsskillnad (95 % KI) p-värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) p<0,0001 13,9 (0,6)
Huvudsakliga sekundära			
Absolut förändring av ppFEV1 från baslinjen vid vecka 4 (procentenheter)	Behandlingsskillnad (95 % KI) p-värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) p<0,0001 13,5 (0,6)
Antal PEx från baslinjen t.o.m. vecka 24‡	Antal händelser (årlig händelsefrekvens) †† Frekvenskvot (95% KI) p-värde	113 (0,98) Ej tillämpl. Ej tillämpl.	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) p<0,0001
Svetteklorid vid baslinjen (mmol/l)	Medelvärde (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Svetteklorid från baslinjen t.o.m. vecka 24 (mmol/l)	Behandlingsskillnad (95 % KI) p-värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) p<0,0001 -42,2 (0,9)
Absolut förändring av svetteklorid från baslinjen vid vecka 4 (mmol/l)	Behandlingsskillnad (95 % KI) p-värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) p<0,0001 -41,2 (1,0)
Poäng på reviderat frågeformulär för CF vid baslinjen (CFQ-R) för andningsfunktion	Medelvärde (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absolut förändring av CFQ-R-RF från baslinjen t.o.m. vecka 24 (poäng)	Behandlingsskillnad (95 % KI) p-värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) p<0,0001 17,5 (1,0)
Absolut förändring av CFQ-R-RF från baslinjen vid vecka 4 (poäng)	Behandlingsskillnad (95 % KI) p-värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) p<0,0001 18,1 (1,1)
BMI vid baslinjen (kg/m ²)	Medelvärde (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Absolut förändring av BMI från baslinjen vid vecka 24 (kg/m ²)	Behandlingsskillnad (95 % KI) p-värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) p<0,0001 1,13 (0,07)

KI: konfidensintervall; SD: standardavvikelse; SE: standardfel;

‡ En pulmonell exacerbation definierades som en förändring av antibiotikabehandling (i.v., inhalerad eller peroral) på grund av 4 eller fler av 12 förspecifiserade sinopulmonella tecken/symtom

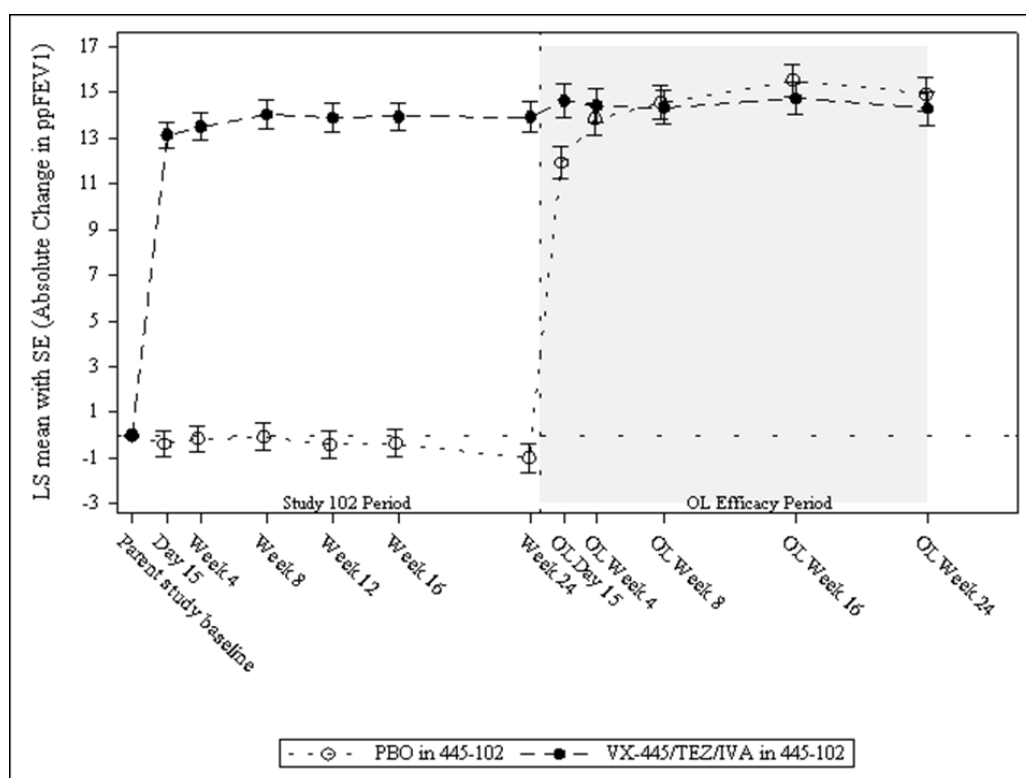
†† Uppskattad händelsefrekvens per år beräknades baserat på 48 veckor per år.

Avseende PEx ingår det totala antalet som ett sekundärt effektmått. I tillägg redovisar företaget jämförelser som begränsats till PEx som krävt sjukhusvistelse (RR 0,29; KI 0,14–0,61) respektive intravenös antibiotikabehandling (RR 0,22; KI 0,11–0,43) (se Kliniska studier). Då dessa jämförelser varken ingick bland primära eller huvudsakliga sekundära analyser var de heller inte predefinierade i studieprotokollet. Därmed presenteras enbart deskriptiv statistik, inklusive konfidensintervall.



Figur 2 Pulmonella exacerbationer hos patienter i AURORA F/MF

Patienter som ingick i placebogrupperna kunde sedan övergå till behandling med ELX/TEZ/IVA i kombination med ivacaftor i förlängningsstudien 445-105 OLE. Interimsresultat från OLE (till och med vecka 24) visar på snabbt insättande samt kvarstående effekt avseende ppFEV₁, i linje med AURORA F/MF (se Figur 3). Även subgruppsanalyser är i linje med AURORA F/MF.



Figur 3 Genomsnittlig förändring av ppFEV₁ hos patienter i AURORA F/MF samt i OLE

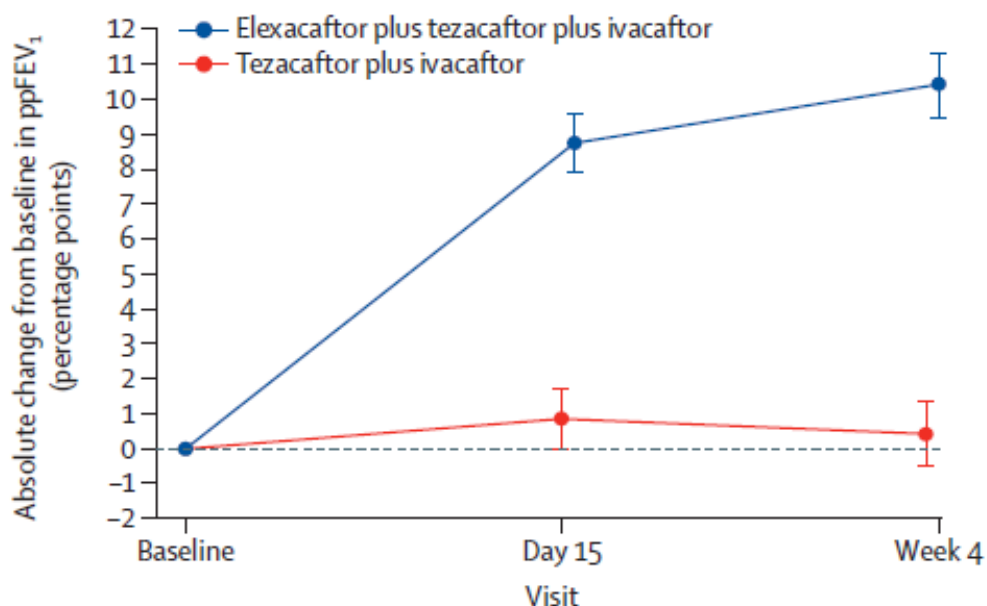
Vidare visade resultaten genomgående på kvarstående effekt hos de patienter från AURORA F/MF som fortsatte behandling med ELX/TEZ/IVA + ivacaftor under den totalt 48 veckor långa behandlingstiden (till och med vecka 24 i OLE) (se Tabell 5).

Tabell 5 Sammanfattning av resultat i AURORA F/MF samt i OLE

Analys	445-102 AURORA F/MF, vecka 24		445-195 OLE F/MF, vecka 24	
	Placebo (N=203)	ELX/TEZ/IVA (N=200)	Placebo→ ELX/TEZ/IVA (N=203)	ELX/TEZ/IVA→ ELX/TEZ/IVA (N=196)
ppFEV1 (procentenheter)	-0,4 (-15; 0,7)	13,9 (12,8; 15,0)	14,9 (13,5; 16,3)	14,3 (12,9; 15,7)
Svettklorid (mmol/L)	-0,4 (-2,2; 1,4)	-42,2 (-44,0; -40,4)	-50,3 (-52,9; -47,8)	-49,0 (-51,6; -46,4)
CFQ-R för andnings- funktion (poäng)	-2,7 (-4,6; -0,8)	17,5 (15,6; 19,5)	19,2 (16,7; 21,7)	20,1 (17,6; 22,6)
BMI (kg/m ²)	0,09 (-0,05; 0,22)	1,13 (0,99; 1,26)	1,21 (1,03; 1,40)	1,28 (1,09; 1,46)
PEX (beräknad årlig händelsefrekvens)	0,98	0,37	0,27	0,32

Studie 445-103 AURORA F/F

I AURORA F/F var det primära effektmåttet genomsnittlig absolut förändring av ppFEV₁ från baslinjevärdet (etablerat efter fyra veckors inkörningsperiod med TEZ/IVA) till vecka fyra i den dubbelblinda behandlingsperioden. Behandling med ELX/TEZ/IVA jämfört med TEZ/IVA (båda i kombination med ivakaftor) resulterade i en statistiskt signifikant förbättring av ppFEV₁ på 10,0 procentenheter (KI: 7,4-12,6; p<0,0001) se (Figur 4). En förbättring av ppFEV₁ (>fem procentenheter) sågs hos cirka 70 procent av patienterna som fick ELX/TEZ/IVA, jämfört med hos 13 procent av patienterna som fick TEZ/IVA.



Figur 4 Genomsnittlig förändring av ppFEV₁ från baslinjevärdet (efter fyra veckors inkörningsperiod med TEZ/IVA) i AURORA F/F

Förbättringar i ppFEV₁ observerades oavsett ålder, kön, ppFEV₁ vid baslinjen och geografiskt område. Notera dock att en post hoc-analys av patienter med (N=66) respektive utan (N=41) nyligen genomgången behandling med CFTR-modulator sågs en förbättring av ppFEV₁ på 7,8 procentenheter (KI: 4,8–10,8) respektive 13,2 procentenheter (KI: 8,5–17,9).

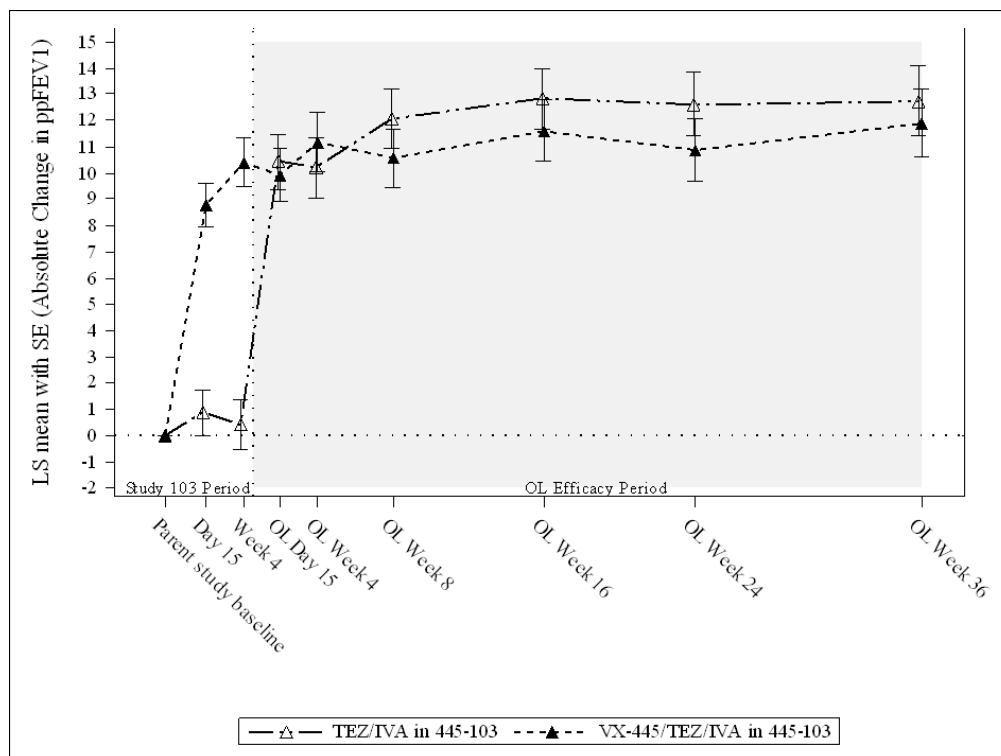
Se Tabell 6 för en sammanfattning av primära och huvudsakliga sekundära resultat i AURORA F/F. Notera att PEX inte ingick bland effektmåten i AURORA F/F på grund av den korta uppföljningstiden. Däremot ingick det som ett säkerhetsmått, som visade på en numerisk fördel för ELX/TEZ/IVA + ivakaftor, men det gjordes ingen statistisk jämförelse mellan grupperna.

Tabell 6 Sammanfattning av primära och huvudsakliga sekundära resultat i AURORA F/F

Analys*	Statistik	TEZ/IVA + ivakaftor (N=52)	ELX/TEZ/IVA + ivakaftor (N=55)
Primära			
ppFEV1 vid baslinjen (procentenheter)	Medelvärde (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Absolut förändring av ppFEV1 från baslinjen t.o.m vecka 4 (procentenheter)	Behandlingsskillnad (95 % KI) p-värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) p<0,0001 10,4 (0,9)
Huvudsakliga sekundära			
Svettklorid vid baslinjen (mmol/l)	Medelvärde (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Absolut förändring av svettklorid från baslinjen vid vecka 4 (mmol/l)	Behandlingsskillnad (95 % KI) p-värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) p<0,0001 -43,4 (1,7)
Poäng på reviderat frågeformulär för CF vid baslinjen (CFQ-R) för andningsfunktion	Medelvärde (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Absolut förändring av CFQ-R för andningsfunktion från baslinjen vid vecka 4 (poäng)	Behandlingsskillnad (95 % KI) p-värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) p<0,0001 16,0 (2,0)

KI: konfidensintervall; SD: standardavvikelse; SE: standardfel; * Baslinjen för primära och huvudsakliga sekundära effektmått definieras som slutet av den fyra veckor långa inkörningsperioden med tezakaftor/ivakaftor och ivakaftor

Patienter som fick TEZ/IVA + ivakaftor kunde sedan övergå till behandling med ELX/TEZ/IVA + ivakaftor i förlängningsstudien 445-105 OLE. Interimsresultat från OLE (till och med vecka 36) visar på snabbt insättande samt kvarstående effekt avseende ppFEV₁, i linje med resultat för de patienter som fick ELX/TEZ/IVA + ivakaftor i AURORA F/F (se Figur 5).



Figur 5 Förändring av ppFEV₁ hos patienter homozygota för F508del i AURORA F/F samt i OLE

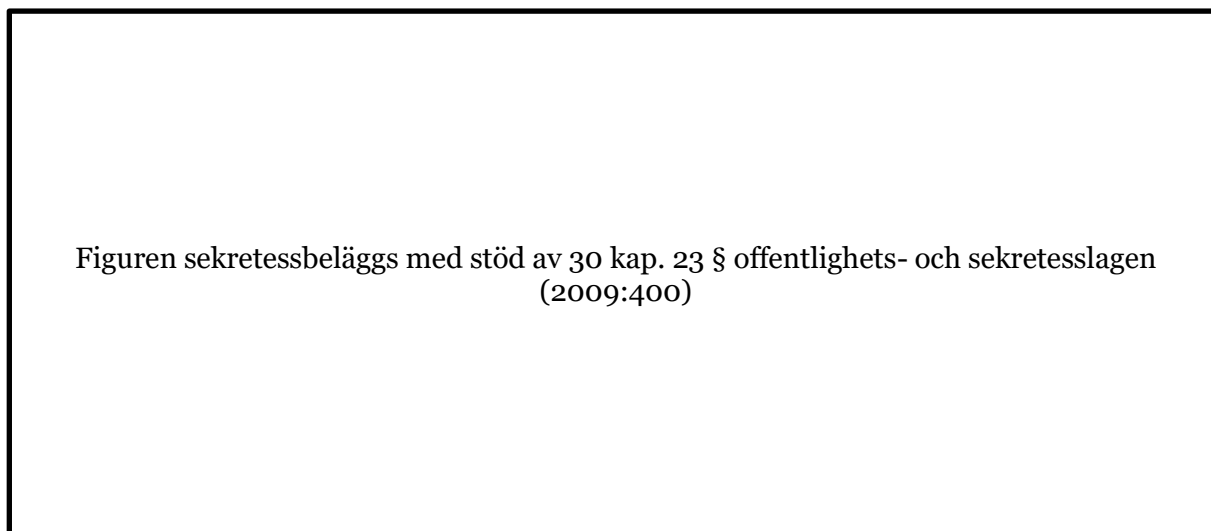
Interimsresultaten från OLE visade också på kvarstående förbättringar enligt CFQ-R-RF samt svettkloridmätt hos de patienter från AURORA F/F som fortsatte behandling med ELX/TEZ/IVA + ivakaftor (se sammanfattning av resultat i Tabell 7). Vad gäller PEx så beräknades årlig händelsefrekvens till 0,30 (KI: 0,20-0,45) vid vecka 36 (N=107). Detta resultat är i linje med det i AURORA F/MF (se ovan) som visade att behandlade patienter hade ett signifikant lägre totalt antal PEx än kontrollgruppen.

Tabell 7 Behandlingseffekt hos patienter homozygota för F508del i AURORA F/F samt i OLE

Analys	AURORA F/F, vecka 4		OLE F/F, vecka 24 eller 36	
	TEZ/IVA (N=52)	ELX/TEZ/IVA (N=55)	TEZ/IVA→ ELX/TEZ/IVA (N=52)	ELX/TEZ/IVA→ ELX/TEZ/IVA (N=55)
ppFEV1 (procentenheter)	-0,4 (-1,4; 2,3)	10,4 (8,6; 12,2)	12,8 (10,1; 15,4) ^a	11,9 (9,3; 14,5) ^a
Svettklorid (mmol/L)	1,7 (-1,9; 5,3)	-43,3 (-46,9; -40,0)	-49,4 (-54,3; -44,5) ^b	-47,2 (-52,0; -42,5) ^b
CFQ-R för andnings- funktion (poäng)	-1,4 (-5,4; 2,6)	16,0 (12,1; 19,9)	13,8 (8,9; 18,8) ^b	14,3 (9,5; 19,2) ^b
BMI (kg/m ²)	-0,07 (-0,21; 0,06)	0,53 (0,39; 0,66)	1,18 (0,82; 1,54) ^a	1,30 (0,95; 1,65) ^a

^aVid vecka 36; ^bVid vecka 24.

I tillägg har företaget inkommit med opublicerade data som visar att effekten av ELX/TEZ/IVA + ivakaftor [-----][12]. Effektmåttens omfattade [-----]
-----] Se resultat för [-----] Figur 6.



Figur 6 Genomsnittlig förändring av [-----]

Biverkningar

Säkerhetsprofilen för ELX/TEZ/IVA bygger huvudsakligen på AURORA F/MF [9], med stöd av tillgängliga uppföljningsdata från OLE [11]. Företaget hänvisar till flera tidigare studier som visat att säkerhetsprofilen för CFTR-modulerande läkemedel inte skiljer sig mellan olika genetiska subpopulationer. Med andra ord bedöms F/MF-patienterna i detta avseende vara representativa för hela indikationen.

I AURORA F/MF rapporterade de allra flesta studiedeltagarna minst en biverkan (93,1 procent i ELX/TEZ/IVA-gruppen jämfört med 96,0 procent i placebogruppen). De flesta rapporterade biverkningarna i studierna var milda (33,2 procent) till måttliga (50,5 procent). Två ELX/TEZ/IVA-patienter (1,0 procent) avbröt behandlingen på grund av biverkningar

(hudutslag respektive portalhypertension hos en patient med levercirros), jämfört med inga patienter i placebogrupper. Inga dödsfall finns rapporterade.

Biverkningar som var vanligare hos ELX/TEZ/IVA-patienter inkluderade i första hand huvudvärk (17,3 procent jämfört med 14,9 procent av patienter som behandlades med placebo), diarré (12,9 procent jämfört med 7,0 procent) och övre luftvägsinfektion (11,9 procent jämfört med 10,9 procent). Förhöjda transaminaser⁷ var också vanligare hos ELX/TEZ/IVA-patienter (10,9 procent jämfört med 4,0 procent av patienter som behandlats med placebo). Detsamma gäller hudutslag (10,9 procent jämfört med 6,5 procent), synnerhet bland kvinnor/flickor och oftare hos de kvinnor som använde hormonella preventivmedel.

Allvarliga biverkningar inträffade hos 28 patienter (13,9 procent) i ELX/TEZ/IVA-gruppen och 42 patienter (20,9 procent) i placebogrupper. De allvarliga biverkningar som uppträdde hos ≥ 1 procent av patienterna i endera behandlingsgruppen var infektiösa PEx (5,4 respektive 16,4 procent), hemoptys⁸ (1,0 respektive 1,5 procent), allvarliga hudutslag (1,5 respektive 0,5 procent) och influensa (1,5 respektive 0 procent). [9]

Varningar och försiktighet

Förhöjda transaminaser är vanliga hos patienter med CF och har observerats hos patienter som behandlats med ELX/TEZ/IVA i kombination med ivakaftor. Behandling av patienter med måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte.

Det finns ingen erfarenhet av användning till patienter med svårt nedsatt njurfunktion/njursjukdom i slutstadiet, varför försiktighet rekommenderas i denna population. Det saknas data även data för patienter med CF som har genomgått organtransplantation, samt för gravida. Behandling med ELX/TEZ/IVA rekommenderas därför inte till dessa grupper.

Fall av icke medfödda linsgrumlingar utan påverkan på synen har rapporterats hos pediatrika patienter som behandlats med ivakaftorinnehållande regimer. Oftalmologiska undersökningar rekommenderas därför för pediatrika patienter vid behandlingsstart med IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor och som uppföljningskontroll. [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 [15, 16]. Mot den bakgrunden utgör bromsad försämring av lungfunktionen ett viktigt mål vid behandling. I aktuella kliniska studier ökade ppFEV₁ i genomsnitt med cirka 10-14 procentenheter hos patienter som behandlades med Kaftrio i kombination med Kalydeco. Detta är signifikant bättre än studerade jämförelsealternativ och indikerar att behandlingen har god klinisk effekt⁹. EMA noterar dock att inkörningsperioden på fyra veckor i AURORA F/F kan ha varit alltför kort för att patienter som inte tidigare behandlats med en CFTR-modulator skulle ha hunnit uppnå full effekt av TEZ/IVA + ivakaftor vid baslinjen. En post hoc-analys visade en förbättring av ppFEV₁ på 13,2 procentenheter hos tidigare behandlingsnaiva patienter, respektive 7,8 procentenheter hos patienter med nyligen genomgången CFTR-modulerande behandling. EMA ser därmed en risk att behandlingseffekten av ELX/TEZ/IVA + ivakaftor överskattas i AURORA F/F.

Vidare är studieperioden i AURORA F/F endast fyra veckor lång, vilket är alltför kort för att det ska vara möjligt att studera behandlingseffekt på pulmonella exacerbationer (PEx). Den data som finns att tillgå för homozygota bärare av F508del kommer huvudsakligen från för-

⁷ Leverenzymen alaninaminotransferas (ALAT) samt aspartataminotransferas (ASAT)

⁸ Att hosta upp blod (från struphuvudet, luftstrupen, luftrören eller lungorna)

⁹ Vid en workshop om cystisk fibros och effektmått, anordnad av EMA, konstaterades att en behandling som leder till 1-3 procent förbättrad lungkapacitet kan betraktas som kliniskt relevant (2012; EMA/769571/2012)

längningsstudien 445-105 OLE. Denna studie saknar kontrollarm och baslinjevärde, men resultatet är linje med vad som ses för heterozygota bärare av F508del i 445-102 AURORA F/MF, vilket stödjer antagandet om att Kaftrio i kombination med Kalydeco har en klinisk effekt på antalet PEx också hos homozygota bärare. Notera dock att detta resultat avser totalt antal PEx. I företagets hälsoekonomiska analyser inkluderas endast PEx som antingen kräver inläggning på sjukhus och/eller behandling med intravenösa antibiotika. I det medicinska underlaget framgår inte specifika antal och företaget presenterar enbart deskriptiv statistik, inklusive konfidensintervall.

Det saknas ännu långtidsstudier av Kaftrio i kombination med Kalydeco. I dagsläget finns uppföljningsdata av bland annat lungfunktion (med jämförelsearm) till och med vecka 24. Företaget hänvisar till långtidsuppföljningar av andra CFTR-modulerande läkemedel som visar på kvarvarande effekt i åtminstone upp till cirka två år [17, 18]. Företaget framhåller bland annat att eftersom Kaftrio innehåller samma två verksamma substanser som Symkevi (tezakaftor och ivakaftor) plus ytterligare en (elexakaftor), så är det rimligt att anta att effekten håller i sig minst lika länge som studier av Symkevi visat [17]. TLV bedömer att det är ett rimligt antagande, men konstaterar samtidigt att studien rymmer många osäkerheter samt att två år fortfarande är en kort tid sett till att behandlingen antas vara livslång.

Kaftrio i kombination med Kalydeco är en ny behandling, för en relativt begränsad patientpopulation. Därmed är det kliniska underlaget ännu begränsat. Det underlag som företaget presenterat visar sammantaget mycket goda resultat och det är rimligt att anta att behandlingen har långtidseffekter. Samtidigt är det mycket svårt att på basis av 24 veckors data bedöma i vilken utsträckning behandlingseffekten bibehålls under en livstid och hur mycket den fortsatta försämringen av lungkapacitet kan bromsas, samt hur stor påverkan detta slutligen får i termer av vunna levnadsår.

TLV:s bedömning: Redovisade studier visar att Kaftrio i kombination med Kalydeco har god klinisk effekt hos patienter som är homozygota för mutationen F508del (F/F) eller heterozygota för F508del med en minimalfunktionsmutation (F/MF). Storleken på förbättringen av lungkapaciteten är också avsevärt högre än jämförelsealternativen i de kliniska studierna. Samtidigt finns osäkerheter, bland annat avseende effekten på pulmonella exacerbationer som krävt sjukhusvård och/eller behandling med intravenösa antibiotika där underlaget är mycket begränsat.

Sammantaget visar det medicinska underlaget mycket goda resultat men det är svårt att bedöma behandlingseffektens storlek på längre sikt då det saknas tillgängliga uppföljningsdata efter 24 veckor.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

För homozygota bärare av F508del-mutationen saknas direkt jämförande studier av Kaftrio och jämförelsealternativet Orkambi, samt av Kaftrio och placebo. Företaget har därför inkommit med indirekta jämförelser [19-21][-----]:

- [-----]
- [-----]

Jämförelserna avser [-----] och bygger på [-----] (se Tabell 8).

Tabell 8 [-----]

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

Resultaten visade [-----]
[-----]
[-----]
[-----].

Tabell 9 [-----]

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

[-----]
[-----]
[-----]
[-----]
[-----]
[-----]
[-----]
[-----]
[-----].

Tabell 10 [-----]

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

[-----

-----]

Tabell 11 [-----]

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

TLV:s bedömning: Generellt sett anser TLV att indirekta jämförelser har ett lägre bevisvärde än direkt jämförande studier eftersom de är förenade med stor osäkerhet. Det gäller även i detta fall. TLV ser också, i likhet med EMA, att det finns en risk att behandlingseffekten på lungkapacitet överskattats i den underliggande studien AURORA F/F (se TLV:s diskussion i avsnitt 2.4.1 ovan). Detta är av relevans i sammanhanget då flertalet av de patienter som förväntas behandlas med Kaftrio + Kalydeco i Sverige redan behandlas med Orkambi, och därmed inte är behandlingsnaiva.

TLV bedömer dock att dokumentationen som företaget tillfört sammantaget talar för att Kaftrio i kombination med Kalydeco har bättre effekt jämfört med Orkambi vid behandling av patienter som är homozygota för F508del-mutationen. Samtidigt konstaterar TLV att det är svårt att bedöma behandlingseffektens storlek på längre sikt då det saknas tillgängliga uppföljningsdata efter 24 veckor.

3 Hälsoekonomi

Två patientpopulationer med cystisk fibros (CF) ingår i indikationen för kombinationsbehandling med Kaftrio och Kalydeco, och så även i den hälsoekonomiska analysen. Kaftrio + Kalydeco som tillägg till bästa understödande behandling utvärderas mot:

- *Orkambi som tillägg till bästa understödande behandling*, för patienter som är homozygota för mutationen F508del i CFTR-genen (F/F).
- *Ingen behandling utöver bästa understödande behandling*, för patienter som är heterozygota för F508del i CFTR-genen med en minimal funktionsmutation (F/MF).

Företaget har inkommit med en mikrosimuleringsmodell. Strukturen på företagets modell för Kaftrio + Kalydeco är i hög grad analog med de som företaget kom in med för Orkambi (dnr 45/2018) och Symkevi + Kalydeco (dnr 3647/2019 och dnr 3648/2019). Mikrosimuleringen används i denna modell för att generera klinisk karaktäristika och beräkningar gällande överlevnad. Kostnader är aggregerade och beräknade på gruppnivå.

Företaget uppger att genomsnittsåldern hos patienter vid simuleringens början är cirka [--] år. Totalt [-----] patienter simuleras i modellen för varje behandlingsalternativ. Analysen tar ett livstidsperspektiv och en cykel är [-----] under de [-----] åren för att sedan övergå till [-----] cykler. Data är extrapolerad från vecka 24. Kostnader och effekter har diskonterats tre procent årligen.

Under varje cykel i modellen beräknas patientens lungkapacitet (mätt i ppFEV₁, percent predicted forced expiratory volume in one second), weight-for-age z-score, risk att drabbas av pulmonell exacerbation, PEx, ålder, sannolikheten för lungtransplantation, sannolikhet att drabbas av biverkningar, diabetesstatus och infektionsstatus. Sannolikheten för behandlingsavbrott beräknas upp till vecka 96 för Kaftrio + Kalydeco. Beroende på om patienten behandlas med Kaftrio + Kalydeco eller inte så antas dessa variabler utvecklas olika, utom ålder, infektionsstatus och diabetesstatus.

Baslinjekaraktäristika för F/F-populationen inhämtades från fas III-studierna TRAFFIC, TRANSPORT¹⁰ och EVOLVE¹¹. Företaget menar att F/F patienter som fick Kaftrio i AURORA F/F inte var lämpade att inkludera i modellen då den kräver att patienter är behandlingsnaiva för att det ska vara möjligt att jämföra med placebo. Baslinjekaraktäristika för F/MF-populationen inhämtades från AURORA F/MF, vilket är den pivotala studien för Kaftrio + Kalydeco för denna patientgrupp. Tabell 12 redovisar baslinjekaraktäristika i den hälsoekonomiska analysen.

Tabell 12 Baslinjekaraktäristika i den hälsoekonomiska analysen

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

PEx: pulmonary exacerbations, ppFEV₁: percent predicted forced expiratory volume in one second.

*TRAFFIC, TRANSPORT och EVOLVE.

** Middelton et al., 2019 [9]

Eftersom företaget har presenterat en total ICER, TICER, för de två patientpopulationerna, F/F och F/MF, har de beräknat antal patienter för varje genmutation. I den hälsoekonomiska analysen har de räknat på att det finns [---] patienter med F/F ([----] procent av den analyserade gruppen) och [---] med F/MF ([----] procent av den analyserade gruppen) som är aktuella för behandling med Kaftrio + Kalydeco. Patientgrupperna för dessa genmutationer är totalt sett större, men företaget antar att de som har genomgått lungtransplantation inte kommer att påbörja behandling med Kaftrio + Kalydeco ([----] procent av F/F och [----] procent av F/MF

¹⁰ De pivotala studierna av Orkambi (LUM/IVA) för F/F patienter >12 år

¹¹ Den pivotala studien av Symkevi (TEZ/IVA) för F/F patienter

är aktuella för behandling). Av de [---] patienterna som är inkluderade i F/MF-populationen uppger företaget att [---] är bekräftade F/MF patienter medan resterande har en okänd mutation. Företaget bedömer dock att de sannolikt kommer att kategoriseras som F/MF.

TLV:s diskussion

Strukturen på företagsmodell för kombinationsbehandling med Kaftrio + Kalydeco är i hög grad analog med de som företaget kom in med för Orkambi¹² och Symkevi + Kalydeco samt den för Kalydeco i monoterapi¹³.

Alla patienter antas vara behandlingsnaiva vid modelleringens start. F/F-populationen får idag Orkambi och kommer inte att vara behandlingsnaiv när behandling med Kaftrio + Kalydeco påbörjas, se sektion 2.4.1. Det är därmed osäkert hur representativ patientpopulationen i den kliniska studien EVOLVE är för patienter med genmutationen F/F som är aktuella för behandling med Kaftrio.

I modellen används VBA-kod vilket bidrar till en ökad komplexitet, samt begränsad transparens och möjlighet att validera modellen.

TLV:s bedömning: TLV analyserar och presenterar resultat separat för de två patientpopulationerna F/F och F/MF. I företagsanalys av F/F-populationen inkluderas inte den sidoöverenskommelse som finns mellan företaget och regionerna för Orkambi. Den innebär att den faktiska kostnaden för användning av Orkambi är lägre än kostnaden beräknad utifrån AUP. Enligt sidoöverenskommelsen ska det fastställda kostnadstaket för Orkambi [-----] och ny produkt för patienter som är F508del homozygoter vara detsamma. [-----].

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

Företaget har presenterat effektmått som huvudsakligen är hämtade från fas III-studierna AURORA F/MF (studie 102) och AURORA F/F (studie 103). Då AURORA F/F inte jämförde Kaftrio + Kalydeco med det relevanta jämförelsealternativet gjorde företaget en indirekt jämförelse, ITC (se sektion 2.4.2). Företaget har gjort antaganden kring hur dessa effektmått utvecklas efter den tid då kliniska studiedata finns att tillgå. Effektmått inhämtades även från observationsstudier och expertutlåtanden.

Effektmått som inkluderas i modellen är lungkapacitet (ppFEV₁), pulmonella exacerbationer (PEx), weight-for-age z-score, diabetes, lungtransplantation och överlevnad.

Lungkapacitet (mätt som ppFEV₁)

Företaget menar att behandling med CFTR-modulerande läkemedel påverkar ppFEV₁ på två sätt: en direkt ökning i ppFEV₁ direkt efter påbörjad behandling (uppnås vid vecka 24), och lägre försämringstakt över lång tid jämfört med naturalförloppet (efter vecka 24 och framåt).

För F/F-populationen används värden inhämtade från ITC-analysen för de första 24 veckorna, för behandling med Kaftrio, Symkevi och Orkambi. För patienter som behandlas med Kaftrio innebär detta en förbättring om [----] procentenheter i ppFEV₁ över de första 24 veckorna från behandlingsstart, jämfört med nivån vid baslinjen. För F/MF-populationen inhämtas effektmått från studien AURORA F/MF för de första 24 veckorna och innebär en 14,3 procentenheters förbättring jämfört med baslinjen (se Tabell 13).

¹² dnr 45/2018

¹³ dnr 3647/2019 och dnr 3648/2019

Efter 24 veckor antas att försämringstakten i ppFEV₁ är långsammare för patienter i behandlingsarmen än för patienter i jämförelsearmen. En årlig försämringstakt per åldersgrupp antas i analysen för patienter som får bästa understödande behandling, enligt uppgifter som redovisas i en poster av Sawicki et al. som inkluderar F/F-patienter i USA [24]. Företaget antar att samma försämringstakt gäller för F/MF och de patienter som har en okänd mutation. För patienter som får Kaftrio eller Symkevi antas den årliga försämringstakten i lungkapacitet vara 61,5 procent långsammare än naturalförloppet [17] och för patienter som får Orkambi antas den vara 42,0 procent långsammare [18]. Tabell 13 visar behandlingarnas långsiktiga effekt på ppFEV₁.

Företaget antar i modellen att lungkapacitet mätt med ppFEV₁ inte går under 15 procent.

Tabell 13 Effektmått ppFEV₁ i den hälsoekonomiska analysen

CFTR-modulator	ppFEV ₁	Källa
Vecka 1 – 24		
F/F		
Kaftrio + Kalydeco	[----]	ITC
Symkevi + Kalydeco	[----]	
Orkambi	[----]	
F/MF		
Kaftrio	14,3	AURORA F/MF
Årlig försämringstakt av ppFEV₁ naturalförlopp		
9–12 år	-1,32	Sawicki 2017 [24]
13–17 år	-2,37	
18–24 år	-2,52	
≥ 25 år	-1,86	
Årlig långsammare försämringstakt av ppFEV₁ jämfört med naturalförloppet (%) efter vecka 24		
Kaftrio + Kalydeco	61,5	Antagande. Samma försämringstakt som för Symkevi Flume 2021 [17]
Symkevi + Kalydeco	61,5	Flume 2021 [17]
Orkambi	42,0	Konstan 2017 [18]

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

Eftersom långsiktiga effektdata saknas för Kaftrio + Kalydeco inhämtade företaget ett estimat för den årliga försämringstakten jämfört med naturalförloppet från en studie på Symkevi + Kalydeco [17]. Studien baseras på data från de pivotala studierna för Symkevi, EVOLVE och OLE-studien EXTEND och inkluderar 407 F/F-patienter i USA, vilka matchades mot patienter i registret US CFFPR. EXTEND var inte placebokontrollerad och följde patienterna över 96 veckor.

Företaget hänvisar även till en retrospektiv observationsstudie av Kalydeco i monoterapi i vilken en långsammare försämringstakt om 47,1 procent jämfört med naturalförloppet identifierades. Registerstudien inkluderade 189 patienter med F/Gating-mutation från STRIVE/ENVISION (två kliniska studier som inkluderade patienter med F/Gating-mutation av typen G551D) som matchades mot 886 patienter med en F508del mutation från det amerikanska CF-registret och följde dem över 144 veckor [25].

Pulmonella exacerbationer, PEx

I modellen antas behandling med Kaftrio + Kalydeco att påverka PEx¹⁴, på två sätt: en direkt effekt på antal PEx estimerat med riskkvoterna som uppges i Tabell 14, samt genom att patienters ppFEV₁ förbättras och då minskar antal PEx.

De PEx som inkluderas i modellen är de som kräver inläggning på sjukhus och/eller behandling med intravenösa antibiotika. Företaget beskriver att de är inkluderade för att de är prediktiva för överlevnad för CF-patienter.

¹⁴ försämringsperioder i lungfunktion eller pulmonella exacerbationer

Tabell 14 Riskkvoter för lungexacerbationer (PEx) Kaftrio + Kalydeco relativt bästa understödjande behandling i den hälsoekonomiska analysen

	RR för PEx	Källa	Kalibrerad RR för PEx
F/F			
Kaftrio	0,13	ITC	[----]
Symkevi	0,53	EVOLVE [22]	[----]
Orkambi	0,44	TRAFFIC/TRANSPORT [23]	[----]
F/MF			
Kaftrio	0,22	Study 102 [9]	[----]

F/MF: heterozygota för F508del i CFTR-genen med en minimal funktionsmutation, F/F: homozygota för mutationen F508del i CFTR-genen, ITC: indirect treatment comparison, RR: riskkvot.

För jämförelsearmen skattas den årliga incidensen av PEx baserat på patientens ppFEV₁ och ålder. Det samband som antas mellan förekomsten av PEx och ppFEV₁ baseras på uppgifter från två publicerade studier [26, 27], och är i enlighet med antaganden i TLV:s utvärdering av Orkambi och Symkevi.

För de CFTR-modulerande läkemedel som ingår i analysen används en riskkvot för att beräkna förekomsten av PEx jämfört med bästa understödjande behandling. Företaget menar att CFTR-modulerande läkemedel har positiv effekt på både ppFEV₁ och PEx. Eftersom de står i relation till varandra kan påverkan på PEx delvis förklaras av förbättringar av ppFEV₁. För att inte dubbelräkna denna vinst menar företaget att de har kalibrerat riskkvoten.

Det finns ingen uppföljningsdata på Kaftrio + Kalydeco gällande PEx. Företaget menar att studier på andra CFTR-modulerande läkemedlen har visat att årliga frekvensen av PEx bibehålls i OLE-studier.

Weight-for-age z-score (mått på viktutveckling)

För F/F-populationen antas en förbättring på motsvarande [----] från baslinjen till slutet av den initiala perioden (24 veckor) baserat på data från den indirekta jämförelsen. För F/MF-populationen antas en förbättring på motsvarande [----], vilket är baserat på data från AU-RORA F/MF. Denna ökning antas bibehållas över hela tidshorisonten och påverkas inte av att patienter avbryter behandling.

För jämförelsearmen antas weight-for-age z-score vara konstant från baslinjen och över modellens tidshorisont.

Diabetes

Under en cykel kan en patient drabbas av diabetes och samma risk antas för båda behandlingsarmarna i modellen [28].

Lungtransplantation

De patienter som har en lungkapacitet lägre än [---] procent än det förväntade (ppFEV₁ under [---] procent) antas vara aktuella för lungtransplantation. Företaget har gjort detta estimat med hjälp av kliniska experter i Sverige. Vidare antas [---] procent av dessa patienter få en lungtransplantation.

Lungtransplantation ökar patienternas livskvalitet, innebär ökade vårdkostnader, behandlingsavbrott vid behandling med CFTR-modulatorer samt innebär en förändrad mortalitetsrisk ([----] procent första året, och [----] procent följande år).

Överlevnad (mortalitet)

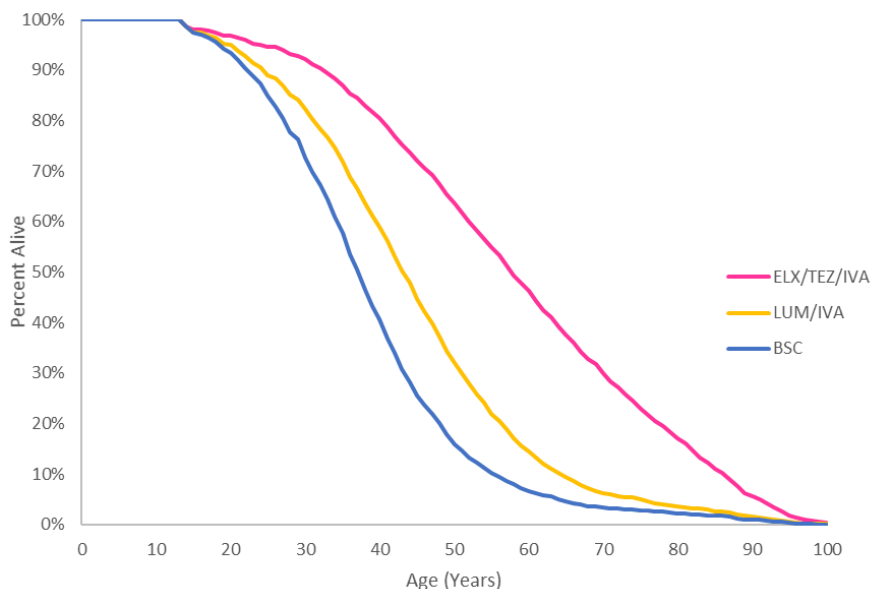
Mortalitetsrisken vid baslinjen i modellen är baserad på åldersspecifik mortalitet enligt en extrapolerad överlevnadskurva för den brittiska CF-populationen. Patienters mortalitetsrisk är sedan kalkylerad i varje cykel baserat på en Cox proportional hazard model [15], som tidigare har använts i företagets analyser för Orkambi och Symkevi¹⁵. Enligt denna modell påverkas

¹⁵ dnr 3647/2019, 3648/2019, och 45/2018

mortaliteten av ålder, lungkapacitet (ppFEV₁), kön, weight-for-age z-score, pankreasinsufficiens, diabetesstatus, infektionsstatus och antal akuta PEx per år.

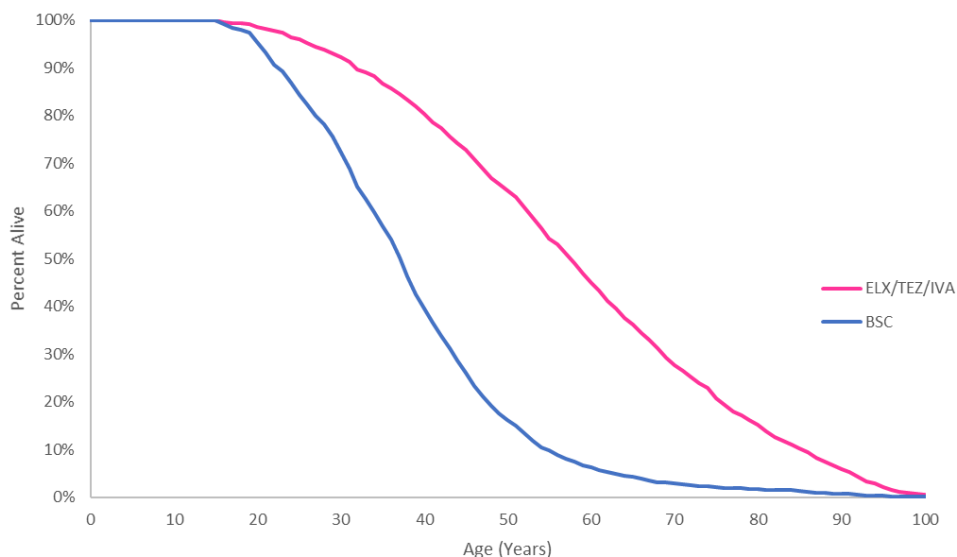
Företaget har använt data från det brittiska CF-registret, till och med år 2008, dvs innan CFTR-modulerande läkemedel introducerades. Företaget har extrapolerat data med den parametriska sannolikhetsfördelningen Weibull. Det finns en uppsättning av parametriska funktioner som kan användas för att extrapolera överlevnad i en modell. Företagets val att använda Weibull, snarare än andra sannolikhetsfördelningar, baseras på statistiska tester där passformen mellan underliggande data och modellerade data utvärderas. Därutöver har företaget studerat hur utfallen vid de olika sannolikhetsfördelningarna förhåller sig till vad som kan förväntas för CF-patienter. Företaget menar att medianöverlevnaden skattad med denna sannolikhetsfördelning är 40,8 år och att den är kliniskt möjlig. I företagets modell kan sannolikhetsfördelningen ändras till den för Gompertz, vilket ger en medianöverlevnad på 31 år.

Företaget estimerar att medianöverlevnaden med behandling med Kaftrio + Kalydeco är 57,6 år för F/F-populationen. För Orkambi uppskattas den till 43,1 år och vid bästa understödjande behandling 37,1 år. Överlevnadskurvorna för F/F-populationen redovisas i Figur 7.



Figur 7 Modellerad överlevnad för F/F-populationen

För F/MF-populationen estimerar företaget att medianöverlevnaden är 57,5 år för patienter som behandlas med Kaftrio + Kalydeco och 37,0 år för de på bästa understödjande behandling. Överlevnadskurvorna för F/MF-populationen redovisas i Figur 8.



Figur 8 Modellerad överlevnad för F/MF-populationen

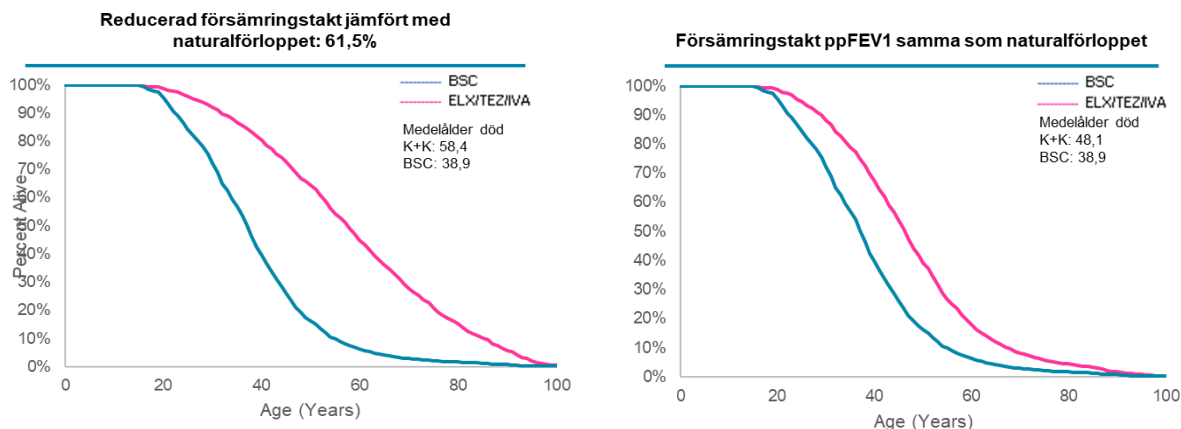
Företaget noterar att överlevnadsvinsten drivs av skillnader i ppFEV1, årlig frekvens av PEx och weight-for-age z-score.

TLV:s diskussion

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

- Dels som en **initial ökning i samband med påbörjad behandling** (uppnås vid vecka 24). TLV anser 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). Nedan beskrivs hur detta antagande påverkar överlevnad.

Den initiala förbättringen innebär att behandlade patienter ligger på en högre ppFEV1-nivå vid 24 veckor, jämfört med kontrollgruppen. Efter denna tidpunkt beror förändringar i ppFEV1 enbart av den underliggande försämringstakten av lungfunktionen, det vill säga långsammare försämringstakt för behandlade patienter respektive försämring enligt naturalförloppet för kontrollgruppen. Då ppFEV1 är kopplat till mortalitetsrisk och livskvalitet får ett antagande om långsammare försämringstakt stor påverkan på resultaten (Figur 9).



Figur 9 Påverkan av antagande om försämringstakt av ppFEV1 på överlevnad

En högre ppFEV₁-nivå medför 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 Kaftrio + Kalydeco oavsett försämringstakt, på grund av att den initiala skillnaden i ppFEV₁ bibehålls. I företagens grundscenario (F/MF) är medelåldern vid död 58 respektive 39 år, för patienter som behandlas med Kaftrio + Kalydeco jämfört med bästa understödande behandling (Figur 9a). Då försämringstakten justeras till att vara densamma för båda grupperna är medelåldern vid död 48 respektive 39 år (Figur 9b).

Sammantaget är resultaten som baseras på extrapolering av data över modellens livstidshorisont mycket osäkra. Data som presenteras i avsnitt 2.4 visar att Kaftrio + Kalydeco har bättre effekt än jämförelsealternativen över kort tid. Det är dock svårt att, på basis av detta begränsade underlag, bedöma hur behandlingseffekten kommer att utvecklas under ett helt livstidsperspektiv för denna progressiva sjukdom. TLV konstaterar också, med stöd av TLV:s kliniska 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 visar mycket goda resultat och att detta rimligen kan medföra klinisk förbättring över tid med förlängd långtidsöverlevnad jämfört med hur det ser ut idag.

TLV har tidigare bedömt att företagens metod för att uppskatta hur behandling med Symkevi + Kalydeco påverkar patienternas lungkapacitet bortom uppföljningstiden i den kliniska studien förefaller mycket osäker¹⁶.

För att estimeras försämringstakten över tid har företaget inkommit med öppna förlängningsstudier för andra CFTR-modulerande läkemedel. I företagens grundscenario används ett estimat baserat på en studie [17] som inkluderar patienter från Symkevi-studierna EVOLVE och EXTEND. Dessa patienter är matchade mot patienter i det amerikanska CF-registret, US CFFPR. Enligt TLV:s kliniska expert är inte patientpopulationen representativ för den svenska patientpopulationen, som generellt sett är bättre uppföljda och kontrollerade samt har bättre lungfunktion. Vidare är inte studien randomiserad, och den följer patienter över knappt två år.

Kliniska prövningar för Symkevi och Orkambi har visat på jämförbar effekt¹⁷. Det är därmed svårt att tolka den stora skillnaden i långtidsdata gällande reducerad försämringstakt av lungkapacitet jämfört med naturalförloppet (jämför 61,5 procent med 42 procent). TLV har bett företaget att beskriva vad som ligger till grund för denna observerade effektskillnad men har inte fått svar.

Företaget inkluderar antagande om behandlingens direkta påverkan på PEx i modellen. Enbart PEx som kräver inläggning på sjukhus och/eller behandling med intravenösa antibiotika analyseras. Dessa utfallsmått ingick inte bland primära eller huvudsakliga sekundära analyser för F/MF populationen, och ingick inte alls i AURORA F/F, se sektion 2.4.1. I modellen har företaget använt RR för patienter som behandlas med intravenösa antibiotika (RR 0,22), vilken är en lägre RR än för de patienter som kräver inläggning på sjukhus (RR 0,29). Företaget har inte motiverat detta val av riskkvot.

Det är svårt att tolka behandlingens direkta påverkan på antalet PEx, oberoende av dess påverkan på ppFEV₁, eftersom en bättre ppFEV₁-nivå också medför en reduktion av antalet PEx. Enligt TLV:s kliniska expert är det svårt att särskilja dessa utfallsmått.

Företaget har modellerat mortalitetsrisken baserat på CF-populationen i UK. Företaget estimerar med denna metod att medianöverlevnaden är 40,8 år, vilket är lägre än den förväntade medianlivslängden i Sverige idag, se sektion 2.1. I modellen kan sannolikhetsfördelningen ändras till den baserat på Gompertz, vilket inte får stor påverkan på kostnaden per vunnet QALY.

¹⁶ dnr 3647/2019 och 3648/2019

¹⁷ dnr 3647/2019 och 3648/2019

Vidare är studiedata över en kort period (24 veckor) extrapolerad med hjälp av en CPH-modell för att estimeras långtidsöverlevnad [15]. Att använda studieestimat från vecka 24 för att estimeras överlevnad är mycket osäkert.

TLV:s bedömning: Sammantaget är extrapolering av den underliggande mortalitetsrisken, mortalitetsrisken baserad på patientkaraktäristika samt extrapolering av effektmått (ppFEV₁, PEx, weight-for-age z-score och livskvalitet) efter det att studiedata inte finns att tillgå behäftat med mycket höga osäkerheter.

Antagandet gällande extrapolering av påverkan på lungkapacitet, mätt i ppFEV₁, får mycket stor påverkan på resultatet. Företaget räknar med att den initiala behandlingseffekten kvarstår över hela modellens tidshorisont. TLV bedömer att detta antagande är mycket osäkert eftersom det saknas långtidsdata, samtidigt som detta är en progressiv sjukdom där behandlingen förväntas vara livslång. Av samma anledning ser TLV stora osäkerheter också avseende företagets antagande om hur många procent långsammare den årliga försämringstakten i ppFEV₁ kommer att vara över tid, vid behandling med Kaftrio + Kalydeco jämfört med naturförloppet. TLV bedömer att osäkerheter gällande långtidseffekter (både hurvida den initiala ökningen för ppFEV₁ 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.

TLV bedömer att det inte är tillräckligt visat att behandlingens direkta påverkan på PEx som kräver inläggning på sjukhus och/eller behandling med intravenösa antibiotika bör inkluderas, samt om detta ska göras över hela modellens livstidshorisont. Resultaten från studierna är behäftade med osäkerheter och det finns risk att behandlingsfördelar med Kaftrio + Kalydeco dubbelräknas då förbättrad ppFEV₁-nivå i modellen leder till lägre antal PEx.

3.1.2 Behandlingsavbrott och följsamhet till behandling

I företagets analys inkluderas olika avbrottsfrekvenser för de olika genmutationerna. Företaget uppger att efter de första 96 veckorna antas inga patienter som får CFTR-modulerare avbryta behandling då avbrott som beror på biverkningar vanligen kommer tidigt efter insättning. Avbrottsfrekvenser finns redovisade i Tabell 15.

Tabell 15 Avbrottsfrekvenser i den hälsoekonomiska analysen

Läkemedel	Avbrottsfrekvens (per år) (vecka [----])	Källa	Vecka vilken avbrottsfrekvens är beräknad till	Avbrottsfrekvens (per år)	Källa
F/F					
Orkambi	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
Symkevi	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
Kaftrio	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
F/MF					
Kaftrio	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]

F/MF: heterozygota för F508del i CFTR-genen med en minimal funktionsmutation, F/F: homozygota för mutationen F508del i CFTR-genen.

Företaget har antagit en följsamhet till behandlingen baserat på uppgifter från den kliniska studien AURORA F/MF över de första 24 veckorna från simuleringens början på 98,8 procent. Därefter antar företaget en följsamhet på 80 procent och detta antagande gör att kostnaden per vunnet QALY sjunker betydligt. Antagandet är baserat på följsamhet enligt registerdata i en retrospektiv studie (Suthoff 2016) [29]. Studien inkluderade 79 patienter mellan januari 2012 och juli 2014, och visade att följsamheten i genomsnitt var 80 procent vid behandling med Kalydeco i monoterapi. Enligt företaget visade resultat från studien, gällande patienter som krävde sjukhusinläggning, en bibehållen effekt även vid den lägre doseringen.

Företaget hänvisar även till en analys som tyder på följsamhet för Symkevi + Kalydeco på [---] procent de första sex månaderna efter behandlingen initierats. Företaget menar att denna studie inte är bäst lämpad att använda i modellen då den inte har följt patienterna över lika lång tidsperiod som Suthoff et al., 2016 [29].

Företaget har även inkommit med två franska studier på Orkambi [30, 31]. Företaget menar att båda studierna stödjer deras antagande om att följsamhet till behandling enbart påverkar kostnadsposten för läkemedlet och inte effekten.

TLV:s diskussion

Företagets antagande om behandlingsavbrott bedöms inte som rimligt. Patienter som kvarstår på behandling efter 96 veckor antas inte avbryta behandling (samt över hela simuleringens tidshorisont). Detta är ett starkt antagande som det saknas stöd för. Det finns flera anledningar till att patienter skulle avbryta behandling med Kaftrio + Kalydeco. Biverkningsprofilen över en längre period är inte känd och OLE studier har visat avbrott till följd av biverkningar, se sektion 2.4. Kvinnor i fertil ålder kan också komma att avbryta behandling med Kaftrio + Kalydeco, se sektion 2.4.

Antaganden om följsamhet till behandling med Kaftrio + Kalydeco får stor påverkan på resultatet. Företaget antar att sämre följsamhet, 80 procent jämfört med observerade 98,8 procent i kliniska studien AURORA F/MF, leder till lägre kostnader, men utan påverkan på effekt. Företaget har tidigare gjort samma antaganden gällande följsamhet till behandling i analysen av Symkevi + Kalydeco. TLV bedömde då att företagets antagande om följsamhet till behandling bortom studietiden är svagt underbyggda då data på följsamhet bortom studietiden är baserat på en annan patientpopulation och med en annan behandlingsregim¹⁸. TLV finner inte anledning att frångå denna bedömning.

TLV:s bedömning:

Det bedöms inte som rimligt att inga behandlingsavbrott sker efter 96 veckor (1,8 år). TLV har tidigare bedömt att företagets antagande om behandlingsavbrott är mycket osäker (dnr 3647/2019 och dnr 3648/2019). Det är risk att företaget underskattar kostnaden per vunnet QALY med detta antagande.

TLV bedömer att det inte är rimligt att anta att en suboptimal dosering enbart påverkar kostnader och inte effekt av behandling med Kaftrio + Kalydeco. Detta får mycket stor påverkan på resultatet.

3.1.3 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitetsvikterna i modellen är främst beroende av patienternas lungkapacitet, ppFEV₁, och förekomsten av lungexacerbationer, PEX. Patientens livskvalitet är även beroende av om patienterna genomgått en lungtransplantation.

Företaget argumenterar att EQ-5D inte är ett lämpligt instrument att använda i CF-populationen. I de kliniska studierna för Kaftrio + Kalydeco mättes livskvalitet med det sjukdomsspecifika instrumentet Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R), se sektion 2.4.1.

I modellen använder företaget inte resultat från de kliniska studierna för att estimerar livskvalitetsvikter för de tre hälsostadierna. Istället har företaget stratifierat livskvalitetsvikter för de olika ppFEV₁-nivåerna, baserat på en observationsstudie [-----][32]. De svarade på både CFQ-R och EQ-5D och om deras CF var mild (ppFEV₁>70 procent) medel (ppFEV₁ 40–70 procent) eller svår (ppFEV₁ <40 procent). Livskvalitetsvikterna för de olika ppFEV₁-nivåerna redovisas i Tabell 16.

¹⁸ dnr 3647/2019 och 3648/2019

Tabell 16 Livskvalitetsvikter i den hälsoekonomiska analysen

ppFEV1 nivå	Livskvalitetsvikter (skattade med EQ-5D)
ppFEV1 ≥70	[----]
ppFEV1 40–70	[----]
ppFEV1 <40	[----]

ppFEV1: percent predicted forced expiratory volume in one second,

Företaget uppger att studien av [-----] identifierades i en litteratursökning och att det finns begränsat med studier på området. Företaget menar att fördelar med att använda data från denna studie är att patienter med ppFEV1 över [---] procent respektive under [---] procent ingår i livskvalitetsanalysen. Vidare menar företaget att det är en observationsstudie i vilken patienterna inte hade tillgång till interventionsbehandling, vilket skulle kunna bara en källa till bias.

Företaget räknar på att en PEx varar i [--] dagar. Den livskvalitetspåverkan som antas i modellen är [----]. Företaget antar att andra identifierade biverkningar av behandling med Kaftrio + Kalydeco inte påverkar den hälsorelaterade livskvaliteten.

Företaget uppger att modellen även kan justeras så att livskvaliteten i stället estimeras från en kontinuerlig kurva.

Behandlingsspecifika livskvalitetsvikter

I de kliniska prövningarna mättes hälsorelaterad livskvalitet med CFQ-R (se resultat i sektion 2.4.1). Företaget har adderat behandlingsspecifika livskvalitetsvikter, [---], för patienter som behandlas med Kaftrio + Kalydeco, oavsett hälsostadie baserat på ppFEV1-nivå. Genom att addera dessa vikter menar företaget att de fångar de fördelar som inkluderar påverkan på andra organsystem, generella förbättringar gällande välbefinnande samt livskvalitetspåverkan som inte är kopplat till respiratoriska utfallsmått. Förbättring av domäner som är icke- andningsrelaterade har observerats i AURORA F/F och AURORA F/MF. Figur 10 visar livskvalitetsvikter för de olika behandlingsalternativen, per ppFEV1-nivå.

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

Figur 10 Livskvalitetsvikter i den hälsoekonomiska analysen

Företaget estimerar de behandlingsspecifika livskvalitetsvikterna genom att göra en post-hoc analys på data över det sjukdomsspecifika måttet CFQ-R från AURORA F/MF för icke-andningsrelaterade besvär. För att göra detta användes en preferensbaserad algoritm, CFQ-R-8D som inkluderar åtta av de domäner som ingår i CFQ-R. Företaget menar att behandling med Kaftrio + Kalydeco förbättrar livskvaliteten på flera sätt än vad som återspeglas av förbättrad ppFEV1. I sina analyser har företaget justerat livskvalitetsvikten för att inte dubbelräkna förbättring i och med förbättring av ppFEV1.

Företaget har även inkommit med en studie som inkluderar CFQ-R svar från 43 patienter som har behandlats med Kaftrio + Kalydeco [33]. Resultaten visar förbättrad livskvalitet tre månader från baslinjen.

Livskvalitetsvikterna beroende av lungtransplantation

Företaget inhämtade livskvalitetsvikter efter lungtransplantation från en studie av Whiting et al., 2014 [26]. Samma källa användes i analysen av Symkevi + Kalydeco. Livskvalitetsvikten 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. Denna livskvalitetsvikt var en av de mest känsliga parametrarna i företagets deterministiska känslighetsanalys.

TLV:s diskussion

TLV har tidigare bedömt att företagets resonemang kring att EQ-5D gett orimligt höga livskvalitetsvärden vid baslinjen i kliniska prövningar förefaller rimligt. TLV noterade även i tidigare utredning att uppföljningstiden i den kliniska studien företaget använder för att uppskatta livskvalitet är mycket begränsad i förhållande till den livstidshorisont som antas i modellen¹⁹. TLV har även tidigare bedömt att längden för en PEx kan vara 14 dagar²⁰. TLV finner inte anledning att fråga dessa bedömningar.

Likt tidigare utredningar har företaget uppskattat livskvalitet med olika instrument. TLV har i tidigare utvärderingar beskrivit att det är en svaghet med analysen då olika instrument för att mäta livskvalitet kan ge väldigt olika resultat och hur överförbara dessa resultat är i detta fall förefaller inte helt klarlagt. I denna analys har företaget använt det generiska instrumenten EQ-5D och det sjukdomsspecifika CFQ-R.

Företaget har identifierat studien av [-----] i en litteratursökning och har tidigare använt i subventionsansökningar för andra CFTR-modulerande läkemedel i Sverige. Kriterier som låg till grund för att identifiera den mest relevanta studien att inhämta livskvalitetsvikter ifrån är okända. Deltagarna i studien estimerar själva sin ppFEV₁-nivå samt skattar livskvalitet med instrumenten EQ-5D och CFQ-R. Då deskriptiv statistik används för att beskriva sambandet mellan ppFEV₁-nivå och EQ-5D är det möjligt att andra aspekter som påverkar den hälsorelaterade livskvaliteten, utöver de respiratoriska aspekterna, fångas i skattningen av livskvalitet. Då ett kausalt samband inte etablerades i studien av [-----] är inklusion av behandlingsspecifik nytta för att fånga påverkan på icke-respiratoriska utfallsmått genom att justera för detta samband med ppFEV₁ förknippat med osäkerheter.

Med ett tillägg av behandlingsspecifika livskvalitetsvikter i analysen finns det risk att företaget dubbelräknar vinster med behandling med Kaftrio + Kalydeco då förbättrad lungkapacitet, ppFEV₁, är förknippat med en högre livskvalitet. Modellstrukturen baserat på olika ppFEV₁-nivåer begränsar möjligheten att fånga livskvalitetsvinster för hälsostadier som inte är kopplade till ppFEV₁. För de behandlingsspecifika livskvalitetsvikterna finns det även osäkerheter gällande face validity. Alla patienter med ppFEV₁ över [-----] om de behandlas med Kaftrio + Kalydeco jämfört med bästa understödjande behandling, [-----], se Figur 10.

Behandlingsfördelar med Kaftrio + Kalydeco, som inte är kopplade till ppFEV₁, fångas även i minskat antal PEx, vilka antas ha en livskvalitetsförlust på [-----]. Med EQ-5D är det möjligt att fånga behandlingens påverkan på hälsorelaterad livskvalitet på gruppnivå, baserat på de hälsostadier som är definierade i modellen. Då det finns begränsningar med EQ-5D testar TLV att inkludera de behandlingsspecifika livskvalitetsvikterna i känslighetsanalysen.

Företaget har bortsett från att räkna med påverkan av biverkningar på den hälsorelaterade livskvaliteten. TLV anser att företaget inte tillräckligt har styrkt att biverkningar med behandlingen inte påverkar livskvaliteten. Därmed finns det risk att företaget har överskattat QALY-

¹⁹ dnr 3647/2019 och 3648/2019

²⁰ dnr 1135/2016, 2216/2018 och 2217/2018

vinsten för behandling med Kaftrio + Kalydeco, jämfört med bästa understödjande behandling.

Vidare saknas långtidsdata på hur livskvalitet utvecklas över tid för patienter som behandlas med Kaftrio + Kalydeco. Det är också oklart hur livskvaliteten påverkas av avbrott av behandling med Kaftrio + Kalydeco.

TLV:s bedömning: TLV konstaterar i likhet med företaget att EQ-5D har resulterat i orimligt höga livskvalitetsvikter i kliniska prövningar för CFTR-modulerande läkemedel. TLV håller med företaget om att det kan vara lämpligt att estimeras livskvalitetsvikter för de olika ppFEV₁-nivåerna i modellen med hjälp av andra studier på CF-patienter och där preferensbaserade instrument använts (såsom EQ-5D). Samtidigt noterar TLV att osäkerheter introduceras i företagets analys när livskvalitetsvikter inhämtas från andra källor än de kliniska prövningarna.

TLV bedömer att det finns risk att företaget överskattar påverkan på hälsorelaterad livskvalitet vilket får stor påverkan på QALY-vinsten. Det finns en risk att livskvalitetsvinsten dubbelräknas och därmed överskattas då företaget adderar behandlingsspecifika livskvalitetsvikter till de definierade hälsostadierna i modellen.

Företaget inkluderar inte påverkan av biverkningar, förutom för PEx, vilket gör att det finns risk att QALY-vinsten för behandling med Kaftrio + Kalydeco överskattas.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för Kaftrio är 103 951,25 kronor (AUP) för 56 tabletter (vilket motsvarar 28 dagars behandling) och för Kalydeco 66 970,25 kronor (AUP) för 28 tabletter. Rekommenderad dos enligt produktresumén är två tabletter av Kaftrio på morgonen och en tablett Kalydeco på kvällen (se sektion 2.2.3).

Den totala läkemedelskostnaden per år för Kaftrio i behandlingsregim med Kalydeco uppgår till 2 229 610 kronor till ansökt AUP. Detta motsvarar cirka 186 000 kronor per patient och månad. Läkemedelskostnaderna finns redovisade i Tabell 17.

Tabell 17 Årlig kostnad för läkemedel i den hälsoekonomiska analysen (AUP)

	Orkambi	Kalydeco	Symkevi		Kaftrio	
			Morgon	Kväll	Morgon	Kväll
Kostnad per paket (kr)	116 521	161 047	73 982	66 970	103 951	66 970
Doser per paket	112	56	28	28	56	28
Doser per dag	4	2	1	1	2	1
Årlig kostnad (kr)	1 519 978	2 100 794	1 838 669		2 229 610	

Läkemedelskostnaden för Orkambi (som är jämförelsealternativet för F/F-populationen) uppgår till cirka 127 000 kronor per månad (fastställt AUP). Det finns en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna som gör att läkemedelskostnaden för Orkambi minskar.

Företaget har antagit en prisreduktion år ett efter att patentet går ut på 59,4 procent och på 70,6 procent efterföljande år för samtliga produkter. Detta antas hända år sju efter modelleringsstart för Kalydeco, år 10 för Orkambi, år 13 för Symkevi och år 17 för Kaftrio. Företagets antagande bygger på uppgifter från en publicerad artikel baserat på data från tolv EU-länder [34]. Studien studerar prisutveckling efter patentutgångar mellan perioden 1998 till 2010 och 101 substanser ingår i studien. Företaget argumenterar att om inte hänsyn tas till prissänkning över tid missar man en del av samhällsvärdet av ett nytt läkemedel.

TLV:s diskussion

För F/F-populationen finns det en sidoöverenskommelse för Orkambi mellan företaget och regionerna som gör att kostnaden per patient per år är [-----] lägre.

Företaget har inkluderat ett antagande att priset av Kaftrio och Kalydeco kommer att sjunka med anledning av patentutgång. TLV har tidigare bedömt²¹ att patentutgång inte ska tas hänsyn till när subvention utreds. 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.

Antagande om prisreduktion efter patentutgång i modellen är den enskilt mest drivande parametern. Då detta antagande exkluderas, i enlighet med myndighetens praxis, stiger kostnaden per vunnet QALY med [---] procent, baserat på företagets grundscenari för F/MF-populationen.

Det bör även tilläggas att studien av Kanavos et al., 2014 [34] 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 et al., 2014 [34]) 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.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i enlighet med myndighetens praxis, att det inte är lämpligt att räkna med att priset sänks på grund av patentutgång. TLV bedömer att det är svårt att på förhand beakta eventuella prissänkningar. TLV räknar därför i detta ärende 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*. Företaget har inte inkluderat kostnader förknippade med biverkningar och menar att detta är ett konservativt estimat.

Läkemedelsuppföljning

Kostnader är inkluderade för uppföljning hos läkare tester av leverstatus och besök hos oftalmolog, före och efter behandling med CFTR-modulerande läkemedel påbörjas. Enhetskostnader kommer från svensk prislista (Södra sjukvårdsregionens prislista). Första året uppgår dessa kostnader till [-----] kronor, och följande år uppgår de till [---] kronor årligen.

Hantering av sjukdomsförloppet

Företaget har använt vårdkostnader för omhändertagandet av patienter som varierar beroende på patientens ppFEV₁-status. Detta inkluderar både kostnader och resursförbrukning av antibiotika vid PEx, vårdbesök och diagnostik.

Företaget har angett att svenska data saknas som kan användas till att estimerar kostnader och resursförbrukning inom vården. Företaget har därför utgått från en brittisk studie [35] som

²¹ dnr 3647/2019, 3648/2019 och 1552/2019

redovisar kostnader uppdelat på olika ppFEV1-nivåer. Dessa har sedan använts i den hälsoekonomiska modellen (efter att ha omvandlats till svenska kronor). Företaget har även inflationsjusterat enhetskostnaderna till 2020 års nivå. Kostnaderna finns redovisade i Tabell 18.

Tabell 18 Kostnader för hantering av sjukdomsförloppet i den hälsoekonomiska analysen

ppFEV1-nivå	Årlig slutenvård	Årlig öppenvård	Läkemedel	Andra kostnader	Kostnad per PEx episod
ppFEV1 ≥70	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
ppFEV1 40–70	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
ppFEV1 <40	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

PEx: pulmonell lungexacerbation, ppFEV1: percent predicted forced expiratory volume in one second.

Transplantationskostnader

Kostnad för lungtransplantation kommer från en svensk prislista (Södra sjukvårdsregionens prislista). För uppföljning av patienter som genomgått en lungtransplantation används kostnader från en publicerad retrospektiv studie där brittiska kostnadsuppgifter publicerats [36], vilka justerades med hjälp av en annan studie för att reflektera kostnader efterföljande år för överlevande patienter [26]. Dessa har sedan använts i den hälsoekonomiska modellen (efter att ha omvandlats till svenska kronor och inflationsjusterats).

3.2.3 Övriga direkta kostnader

Företaget har inte redovisat några kostnader för biverkningar i samband med användning av Kafrio och Kalydeco.

3.2.4 Indirekta kostnader

Företaget har inte inkluderat indirekta kostnader i den hälsoekonomiska analysen.

TLV:s diskussion

Flera kostnadsposter är förknippade med osäkerheter då en studie från Storbritannien används för att estimeras kostnader och resursåtgång, uppdelat på olika ppFEV1-nivåer. Samma studie användes i tidigare ansökan för Symkevi + Kalydeco²² och Orkambi. TLV skrev då att användningen av kostnader och resursförbrukning från Storbritannien är en svaghet i företagens analys. Metoden förutsätter både att kostnaderna för respektive resursförbrukning och att frekvenserna av dessa är samma i Sverige som i Storbritannien. Företaget hänvisade då till att behandlingsriktlinjer i Sverige och i Storbritannien i hög grad överensstämmer. Företaget har även angett att användningen av svenska enhetskostnader har en liten påverkan på resultaten. TLV gör därför samma bedömning här som i tidigare ärende (Orkambi och Symkevi²³). Justering av enhetskostnader har en marginell påverkan på de hälsoekonomiska resultaten.

Kostnad för PEx är sannolikt överskattad. Enligt TLV:s kliniska expert behandlas dessa patienter i Sverige i hög grad i hemmet och sjukhusinläggning undviks.

²² dnr 3647/2019 och dnr 3648/2019

²³ dnr 45/2018, dnr 3647/2019 och dnr 3648/2019

4 Resultat

I företagets analyser utvärderas Kaftrio i kombination med Kalydeco för två patientpopulationer. Orkambi i tillägg till bästa understödjande behandling är jämförelsealternativet för patienter som är homozygota för mutationen F508del i CFTR-genen (F/F) och inget tillägg till bästa understödjande behandling är jämförelsealternativet för patienter som är heterozygota för F508del i CFTR-genen med en så kallad minimalfunktionsmutation (F/MF).

Företagets grundscenario redovisas i stycke 4.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 4.1.3. I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 2,5 miljoner kronor för de två patientpopulationerna F/F och F/MF kombinerat i en total ICER (TICER).

Under utredningens gång har företaget kommit in med erbjudande om [-----], jämfört med 2 229 610 kronor till ansökt AUP. Företaget har även exkluderat antagande om patentutgång i denna analys samt justerat följsamhet till behandling till 90 procent, efter vecka 24. [-----].

TLV har gjort separata analyser för F/F och F/MF-populationerna. Detta med bakgrund i Orkambi-avtalet som är aktuellt för F/F-populationen (se Bakgrund, 1). Taket som är framförhandlat för denna population, ska också omfatta tillkommande produkter från företaget som är aktuella för samma patientpopulation. [-----]. Baserat på detta antagande har TLV justerat företagets analys av F/F-populationen som kommer att övergå från Orkambi till Kaftrio. I dessa analyser uppskattas kostnaden per vunnet QALY vara cirka [-----].

TLV redovisar scenarioanalyser för F/F, baserade på AUP, och F/MF-populationen i stycke 4.1 och känslighetsanalyserna för F/MF redovisas i stycke 4.2.3. TLV uppskattar att kostnaden per vunnet QALY kan uppgå till mellan 7,3 och 8,1 miljoner kronor för F/F-populationen 7,7 och 11,7 miljoner kronor för F/MF-populationen när behandling med Kaftrio + Kalydeco i tillägg till bästa understödjande behandling jämförs med Orkambi, respektive enbart bästa understödjande behandling.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företaget har gjort följande antaganden i den hälsoekonomiska analysen:

- För F/MF-populationen inhämtades baslinjedata från AURORA F/MF och för F/F-populationen från TRAFFIC/TRANSPORT och EVOLVE.
 - Alla patienter antas vara behandlingsnaiva vid modelleringens start
- Effektmåttet lungkapacitet (ppFEV1):
 - Företaget använder data från den indirekta jämförelsen (F/F), beskriven i sektion 2.4.2, samt från den kliniska studien AURORA F/MF över de första 24 veckorna i modellen

- Efter 24 veckor antar företaget att försämringstakten i lungkapacitet är 61,5 procent långsammare än för patienter som inte får någon aktiv sjukdomsmodifierande behandling (BSC)
- Mortalitetsdata bygger på uppgifter från registerdata över en generell CF-population (från brittiskt CF-register). Därefter antas ett samband mellan mortalitet och flera förklarande variabler inklusive lungkapacitet (ppFEV₁) och ålder.
- Livskvalitet stratifierad på tre ppFEV₁-nivåer inhämtades från en observationsstudie. Behandlingsspecifika livskvalitetsvikter [-----] adderades för patienter som fick behandling med Kaftrio + Kalydeco.
- Följsamhet till behandling bygger på uppgifter från den kliniska studien AURORA F/MF över de första 24 veckorna. Därefter antas 80 procent följksamhet baserat på resultat från en registerstudie för Kalydeco vid användning i monoterapi. Detta påverkar enbart kostnader förknippade med läkemedlen och inte läkemedlens effekt.
- Antagande om behandlingsavbrott bygger på uppgifter från AURORA F/F och F/MF samt efterföljande OLE-studie under de första 96 veckorna i simuleringen. Efter 96 veckor antas inga behandlingsavbrott. Det innebär att om patienten inte avslutat behandling under de första 96 veckorna, så förväntas de fortsätta behandling över hela modellens livstidshorisont.
- Antagande om lägre priser på lång sikt på grund av patentutgångar inkluderas.
- [---] F/F-patienter och [---] F/MF-patienter antas vara aktuella för behandling med Kaftrio + Kalydeco. Detta estimat används för att beräkna en total ICER.

Övriga antaganden diskuteras löpande i avsnittet om hälsoekonomi.

4.1.2 Resultatet i företags grundscenario

Nedan presenteras resultatet av företags hälsoekonomiska analys. I företags viktade grundscenario med en TICER vinner patienter i genomsnitt 5,87 QALYs jämfört med bästa understödjande behandling. Den inkrementella kostnaden uppgår till [-----] kronor. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till 2 535 934 kronor. Företags grundscenarier är redovisade separat i Tabell 19 för F/F-populationen och Tabell 20 för F/MF-populationen.

Tabell 19 Resultat i företags grundscenario: F/F

	Kaftrio	Orkambi	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Direkta kostnader (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Indirekta kostnader (kr)	0	0	-
Kostnader, totalt (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Genomsnittlig total förändring i ppFEV ₁ (%)	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (odiskonterat)	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	5,21
Kostnad per vunnet LY (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY (kr)	[-----]	[-----]	2 142 167

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

Tabell 20 Resultat i företags grundscenario: F/MF

	Kaftrio	Standard- behandling	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Direkta kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Indirekta kostnader	0	0	-

Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Genomsnittlig total förändring i ppFEV1	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (odiskonterat)	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	6,72
Kostnad per vunnet LY (kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY (kr)	[-----]	[-----]	2 928 850

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

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har varierat enskilda parametrar i deterministiska känslighetsanalyser och har även inkommit med ett flertal scenarionanalyser vilka redovisas i Tabell 21.

Tabell 21 Företagets scenarionanalyser (TICER)

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader (kr)	+/- QALYs	Kostnad/ QALY (kr)
Grundscenariot (TICER)		[-----]	5,87	2 535 934
Diskonteringsränta	3% för kostnader och 1,5% för hälsovinster	[-----]	[-----]	[-----]
	0% för kostnader och hälsovinster	[-----]	[-----]	[-----]
	5% för kostnader och hälsovinster	[-----]	[-----]	[-----]
	3% för kostnader och 0% för hälsovinster	[-----]	[-----]	[-----]
Ålder behandlingsstart	12	[-----]	[-----]	[-----]
Följsamhet till behandling	Data från kliniska prövningar (98%)	[-----]	[-----]	[-----]
Jämförelsealternativ	F/F: Symkevi	[-----]	[-----]	[-----]
Tidshorisont	30-år	[-----]	[-----]	[-----]
	50-år	[-----]	[-----]	[-----]
Livskvalitetsvikter	Behandlingsspecifika exkl.	[-----]	[-----]	[-----]
	0,15 Kaftrio och 0,05 Orkambi	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader vid förlängd överlevnad	Exkluderas	[-----]	[-----]	[-----]
Prisreduktion vid patentutgång	Ingen prisreduktion	[-----]	[-----]	[-----]
	90% prisreduktion vid patentutgång	[-----]	[-----]	[-----]
Marknadsandel produkter för F/F	BSC: 30% LUM/IVA: 70%	[-----]	[-----]	[-----]
Följsamhet till behandling & prisreduktion	Följsamhet i enlighet med kliniska prövningar (98,8%) samt ingen prisreduktion	[-----]	[-----]	[-----]
Försämringstakt i ppFEV1 jämfört med naturalförloppet	47%	[-----]	[-----]	[-----]
	80%	[-----]	[-----]	[-----]

BSC, best supportive care, ppFEV1: percent predicted forced expiratory volume in one second, QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår.

4.2 TLV:s scenarionanalyser

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 grundscenariot. Istället har flera scenarionanalyser gjorts, vilka presenteras i denna sektion.

I TLV:s analyser är flera parametrar justerade och ett undre och övre spann redovisas. Analyser av F/F-populationen, i vilka läkemedelskostnaderna är baserade på AUP, visar att kostnaden

per vunnet QALY kan uppgå till mellan 7,3 och 8,1 miljoner kronor då Kaftrio + Kalydeco jämförs med Orkambi. I analyserna som tar hänsyn till SÖ för Orkambi sjunker kostnaden per vunnet QALY till [-----]. Analyser av F/MF-populationen visar att kostnaden per vunnet QALY kan uppgå till mellan 7,7 och 11,7 miljoner kronor då Kaftrio + Kalydeco i tillägg till bästa understödjande behandling jämförs med enbart bästa understödjande behandling.

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s analyser

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.
- Behandlingsspecifika livskvalitetsvikter exkluderas.
- Följsamhet till behandling med Kaftrio + Kalydeco varierar mellan den observerade i AURORA F/MF på 98,8 procent och 90 procent.
- Försämringstakten i lungkapacitet (ppFEV1) vid behandling med Kaftrio + Kalydeco varierar från 42 procent långsammare än naturalförloppet till att vara densamma som naturalförloppet, efter vecka 24 och framåt.
- Behandlingens direkta påverkan på PEx varierar från RR [----] (övre intervall för denna parameter), och RR 1, efter vecka 24 och framåt.

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

4.2.2 Resultat i TLV:s analyser

F/F-populationen

I TLV:s analyser, som är baserade på AUP för de CFTR-modulerande läkemedlen, vinner F/F-patienter i genomsnitt mellan 1,76 till 2,13 QALYs med Kaftrio i kombination med Kalydeco, jämfört med Orkambi. Den ökade kostnaden uppgår till mellan cirka [----] och [----] miljoner kronor. Därmed uppgår kostnaden per vunnet QALY till mellan cirka 7,3 och 8,1 miljoner kronor. Resultat av analysen av det nedre spannet finns redovisat i Tabell 22 och det övre spannet i Tabell 23.

Tabell 22 Resultat i TLV:s analyser av F/F: undre spann

	Kaftrio + Kalydeco	Orkambi	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad (kr)	[----]	[----]	[----]
Direkta kostnader (kr)	[----]	[----]	[----]
Indirekta kostnader (kr)	0	0	0
Kostnader, totalt (kr)	[----]	[----]	[----]
Genomsnittlig total förändring i ppFEV1 (%)	[----]	[----]	[----]
Levnadsår (odiskonterat)	[----]	[----]	5,56
Levnadsår (LY)	[----]	[----]	2,75
QALYs	[----]	[----]	2,13
Kostnad per vunnet LY (kr)			5 660 048
Kostnad per vunnet QALY (kr)			7 317 207

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

Tabell 23 Resultat i TLV:s analyser av F/F: övre spann

	Kaftrio + Kalydeco	Orkambi	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad (kr)	[----]	[----]	[----]
Direkta kostnader (kr)	[----]	[----]	[----]
Indirekta kostnader (kr)	0	0	0
Kostnader, totalt (kr)	[----]	[----]	[----]

Genomsnittlig total förändring i ppFEV1 (%)	[----]	[----]	[----]
Levnadsår (odiskonterat)	[----]	[----]	4,20
Levnadsår (LY)	[----]	[----]	2,36
QALYs	[----]	[----]	1,76
Kostnad per vunnet LY (kr)			6 011 714
Kostnad per vunnet QALY (kr)			8 082 389

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

Det finns en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna som gör att användning av Orkambi och tillkommande CFTR-modulerande läkemedel för F/F-populationen är lägre än kostnaden beräknad utifrån AUP. [-----]

-----].

[-----].

F/MF-populationen

F/MF-patienter vinner i genomsnitt mellan 2,12 och 3,81 QALYs med Kaftrio i kombination med Kalydeco i tillägg till bästa understödjande behandling, jämfört med enbart bästa understödjande behandling. Den ökade kostnaden uppgår till mellan cirka [----] och [----] miljoner kronor. Därmed uppgår kostnaden per vunnet QALY i TLV:s analys till mellan cirka 7,7 och 11,7 miljoner kronor. Resultat av analysen av det nedre spannet finns redovisat i Tabell 24 och det övre spannet i Tabell 25.

Tabell 24 Resultat i TLV:s scenarioanalys undre spann: F/MF

	Kaftrio + Kalydeco	Standard-behandling	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad (kr)	[----]	[----]	[----]
Direkta kostnader	[----]	[----]	[----]
Indirekta kostnader	0	0	0
Kostnader, totalt	[----]	[----]	[----]
Genomsnittlig total förändring i ppFEV1 (%)	[----]	[----]	[----]
Levnadsår (odiskonterat)	[----]	[----]	10,89
Levnadsår (LY)	[----]	[----]	5,31
QALYs	[----]	[----]	3,81
Kostnad per vunnet LY (kr)			5 531 632
Kostnad per vunnet QALY (kr)			7 701 816

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

Tabell 25 Resultat i TLV:s scenarioanalys övre spann: F/MF

	Kaftrio + Kalydeco	Standard-behandling	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad (kr)	[----]	[----]	[----]
Direkta kostnader	[----]	[----]	[----]
Indirekta kostnader	0	0	0
Kostnader, totalt	[----]	[----]	[----]
Genomsnittlig total förändring i ppFEV1 (%)	[----]	[----]	[----]
Levnadsår (odiskonterat)	[----]	[----]	5,14
Levnadsår (LY)	[----]	[----]	2,87
QALYs	[----]	[----]	2,12

Kostnad per vunnet LY (kr)	8 626 952
Kostnad per vunnet QALY (kr)	11 715 734

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

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 för den tillkommande F/MF-populationen påverkas. Resultatet av dessa analyser visas Tabell 26 och Tabell 27.

F/MF-populationen

I TLV:s analyser av F/MF-populationen är resultatet särskilt känsligt för antaganden om prisreduktion och försämringstakt av lungkapaciteten relativt naturalförloppet. Även stor påverkan på vunna levnadsår noteras då diskonteringsräntan justeras.

Tabell 26 TLV:s känslighetsanalyser undre spann: F/MF

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader (kr)	+/- QALYs	Kostnad/QALY (kr)
Grundscenario		[----]	3,81	7 701 816
Diskontering	0% för kostnader och hälsovinster	[----]	[----]	[----]
	5% för kostnader och hälsovinster	[----]	[----]	[----]
	3% för kostnader och 0% för hälsovinster	[----]	[----]	[----]
Tidshorisont	-	-	-	Kan ej testas
Prisreduktion vid patentutgång	Inkl.	[----]	[----]	[----]
Livskvalitetsvikter	Behandlingsspecifika inkl.	[----]	[----]	[----]
Följsamhet till Behandling (efter vecka 24)	80%	[----]	[----]	[----]
	98,8%	[----]	[----]	[----]
Försämringstakt i ppFEV1 jämfört med naturalförloppet (efter vecka 24)	0%	[----]	[----]	[----]
	47%	[----]	[----]	[----]
	61,5%	[----]	[----]	[----]
PEX (efter vecka 24)	[---]	[----]	[----]	[----]
	RR 1	[----]	[----]	[----]

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

Tabell 27 TLV:s känslighetsanalyser övre spann: F/MF

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader (kr)	+/- QALYs	Kostnad/QALY (kr)
Grundscenario		[----]	2,12	11 715 734
Diskontering	0% för kostnader och hälsovinster	[----]	[----]	[----]
	5% för kostnader och hälsovinster	[----]	[----]	[----]
	3% för kostnader och 0% för hälsovinster	[----]	[----]	[----]
Tidshorisont	-	-	-	Kan ej testas
Prisreduktion vid patentutgång	Inkl.	[----]	[----]	[----]
Livskvalitetsvikter	Behandlingsspecifika inkl.	[----]	[----]	[----]
Följsamhet till behandling (efter vecka 24)	80%	[----]	[----]	[----]
	90%	[----]	[----]	[----]
Försämringstakt i ppFEV1 jämfört med naturalförloppet (efter vecka 24)	42%	[----]	[----]	[----]
	47%	[----]	[----]	[----]
	61,5%	[----]	[----]	[----]

PEx (efter vecka 24)	[----]	[----]	[----]	[----]
	[----]	[----]	[----]	[----]

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. Detta gäller både F/F- och F/MF-populationen.

Osäkerheterna i analysen beror framförallt på följande:

- *Strukturen i den hälsoekonomiska modellen*
 - Företagets hälsoekonomiska modell är en mikrosimuleringsmodell med hög komplexitet. Detta gör det svårt att granska modellen och underliggande antaganden.
- *Långsiktig effektskillnad mellan Kaftrio + Kalydeco och naturalförloppet*
 - Uppföljningstiden i den kliniska studien av F/MF-populationen som de hälsoekonomiska resultaten bygger på är kort (24 veckor) i förhållande till den livslånga tidshorisont som antas. För F/F-populationen ligger en indirekt jämförelse, [-----], till grund för antagande om den långsiktiga effektskillnaden.
 - Modellen antar livslånga behandlingsfördelar vid behandling med Kaftrio + Kalydeco bland annat avseende lungkapacitet, förekomsten av PEx och överlevnad. Företaget har redovisat uppföljningsdata som stödjer antagandet om effekt bortom uppföljningstiden, men magnituden på denna effektskillnad och kopplingen till mortalitetsrisken är osäker. Givet att modellen enbart bygger på effektdata över de första 24 veckorna (för F/MF-populationen) bedöms dessa analyser vara förenade med mycket hög osäkerhet.
 - Ingen justering är gjord av företaget eller TLV för att testa påverkan av avtagande effekt över tid på den initiala ökningen av ppFEV1 som skedde över de första 24 veckorna.
 - Analysen inkluderar både en direkt effekt på antal PEx, som kräver inläggning på sjukhus och/eller behandling med intravenösa antibiotika, via riskkvoten och dessutom en indirekt effekt på antal PEx via förbättringar i ppFEV1 vilket gör att det finns en risk för dubbelräkning.
- *Livskvalitetsviker*
 - Livskvalitetsvikterna för modellens hälsostadier är inte inhämtade från de kliniska prövningarna av Kaftrio + Kalydeco utan från en observationsstudie.
 - Ytterligare osäkerheter introduceras i estimatet för livskvalitetsviker genom att företaget inkluderar behandlingsspecifika livskvalitetsviker.
 - Det är osäkert hur behandlingen påverkar livskvaliteten över tid.
 - Livskvalitetspåverkan för biverkningar är inte inkluderat i analysen, förutom PEx som i högre grad drabbar patienter på bästa understödande behandling.
- *Följsamhet till behandling*
 - Det är osannolikt att patienter kommer ha lika god följsamhet till behandling över tid som under kliniska prövningar. Det är heller inte rimligt att anta att minskad följsamhet enbart påverkar kostnader förknippade med läkemedlet och inte effekten av behandling.
 - Läkemedlen tas under strikta förhållanden i de kliniska prövningarna, tillsammans med mat som innehåller fett för att optimera upptaget av läkemedlet. Det är inte säkert att läkemedlet administreras lika optimalt i den kliniska vardagen vilket kan komma att påverka behandlingsfördelarna.
- *Behandlingsavbrott*
 - Företaget antar att inga behandlingsavbrott sker efter 96 veckor. TLV bedömer att det inte är ett rimligt antagande.
 - Det är osäkert hur lungfunktionen kommer att påverkas av behandlingsavbrott. Det finns data som visar att patienter som avbryter behandling med CFTR-modulerande läkemedel riskerar att påverkas negativt, med förvärrade sjukdomssymtom och accelererad försämring av lungfunktionen, jämfört med naturalförloppet hos patienter som inte behandlats med CFTR-modulerade läkemedel [37].

- *Lungtransplantation*
 - Behandling med Kaftrio + 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 nämnda osäkerheter har TLV i flera känslighetsanalyser testat hur olika justeringar påverkar kostnaden per vunnet QALY. Samtliga analyser visar att kostnaden per vunnet QALY för både F/F- och F/MF-populationerna överstiger den nivå som TLV tidigare accepterat vid sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

Det som framför allt driver modellen är priset på Kaftrio. Då antagande om prisreduktion vid patentutgång exkluderas i företagets grundscenario för F/MF-populationen ökar kostnaden per vunnet QALY med [---] procent.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget uppger att cirka [---] patienter kan komma att behandlas med Kaftrio + Kalydeco år 2022. Efter det antas en årlig patienttillväxt om [---] procent. [---] patienter antas avbryta behandling. Tabell 28 redovisar företagets estimerade försäljningsprognos vilket är fyra uppgår till en kostnad på cirka [-----] kronor (AUP).

Tabell 28 Företagets försäljningsprognos (AUP)

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

TLV:s diskussion

För Orkambi-avtalet beräknades takkostnaden fram genom att beräknad kostnad per patient och år, baserat på [-----] F/F-patienter totalt. Ett lägre antal patienter än förväntat innebär därmed en högre kostnad per patient per år, givet avtalskonstruktionen.

Det finns [---] F/F-patienter som är aktuella för behandling med Kaftrio + Kalydeco. Företaget har vidare uppgett att [---] F/MF-patienter är aktuella för behandling. Denna grupp inkluderar [---] patienter som har definierade mutationer (F/MF). Utöver dessa har företaget inkluderat [---] patienter där underliggande mutationer ännu inte har definierats. TLV har konsulterat registerhållaren för det svenska CF-registret och baserat på sjukdomsbilden uppges [---] patienter med ännu odefinierade mutationer sannolikt vara aktuella för behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det framför allt finns osäkerheter kring företagets estimat av antal F/MF-patienter och bedömer att det sannolikt är överskattat.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

F/F-populationen

TLV uppskattar kostnaden per vunnet QALY till mellan cirka 7,3 och 8,1 miljoner kronor för behandling med Kaftrio + Kalydeco jämfört med Orkambi då analysen är baserad på AUP för de aktuella läkemedlen. När sidoöverenskommelsen för Orkambi inkluderas i analysen uppgår kostnaden per vunnet QALY till [-----] för F/F-populationen.

F/MF-populationen

TLV uppskattar kostnaden per vunnet QALY till mellan cirka 7,7 och 11,7 miljoner kronor för behandling med Kaftrio + Kalydeco i tillägg till bästa understödjande behandling, jämfört med inget tillägg till bästa understödjande behandling.

Sammantaget, för båda patientpopulationerna, varierar kostnaden per vunnet QALY mellan dessa scenarion på grund av antagande om följsamhet till behandling bortom uppföljningstiden i den kliniska studien (efter vecka 24 från behandlingsstart), försämringstakt i lungkapacitet (ppFEV₁) och behandlingens direkta påverkan på pulmonella exacerbationer (PE_x).

Osäkerheterna i de hälsoekonomiska resultaten har bedömts vara mycket höga.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

The National Institute for Health and Care Excellence, NICE, har inte utvärderat Kaftrio + Kalydeco. Däremot har ett Data Collection Agreement²⁴ mellan NICE och företaget tecknats som gäller för alla CFTR-modulerande läkemedel. Bland annat ska data samlas in på behandlingens påverkan på ppFEV₁, behandlingsavbrott, följsamhet till behandling, hälsorelaterad livskvalitet, kostnader och pulmonella exacerbationer.

Kaftrio subventioneras även i Danmark, Finland, Irland, Schweiz, Slovenien och Tyskland, men inga publicerade utvärderingar har identifierats. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC, i Australien förväntas publicera sin utvärdering i april 2021.

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 bl. a. 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.

Tabell 29 Prisuppgifter Kaftrio andra länder

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

²⁴ <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/data-collection-agreement>

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

6.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

7 Sammanvägning

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.

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

Företaget redovisar två randomiserade, dubbelblinda, fas III-studier: AURORA F/MF (24 veckor) samt AURORA F/F (fyra veckor), samt interimresultat (vid 24 respektive 36 veckor) från en pågående förlängningsstudie. Då AURORA F/F inte jämförde Kaftrio i kombination med Kalydeco med det relevanta jämförelsealternativet Orkambi gjorde företaget en indirekt jämförelse (ITC).

Sammantaget visar det medicinska underlaget mycket goda resultat. Lungfunktionen (mätt som ppFEV₁) ökade med i genomsnitt cirka 10 procentenheter (F/F-populationen) respektive 14 procentenheter (F/MF-populationen) hos patienter som behandlades med Kaftrio i kombination med Kalydeco. Detta är signifikant bättre än studerade jämförelsealternativ och indikerar att behandlingen har god klinisk effekt. Samtidigt är uppföljningstiden relativt kort och underlaget begränsat, bland annat avseende effekten på pulmonella exacerbationer, PEx, som krävt sjukhusvård och/eller behandling med intravenösa antibiotika. Vidare konstaterar TLV att det visserligen är rimligt att anta att behandlingen har långtidseffekter, men på basis av 24 veckors data är det mycket svårt att bedöma i vilken utsträckning uppmätta effekter kvarstår under en hel livstid och hur mycket den fortsatta försämringen av lungkapacitet kan bromsas, samt hur stor påverkan detta slutligen får i termer av vunna levnadsår.

Företaget har kommit in med en mikrosimuleringsmodell där Kaftrio i kombination med Kalydeco i tillägg till bästa understödjande behandling jämförs med Orkambi för F/F-populationen och enbart bästa understödjande behandling för F/MF-populationen.

De viktigaste effektmåtten som används i modellen är lungkapacitet, mätt med ppFEV₁, samt PEx som krävt inläggning på sjukhus och/eller behandling med intravenösa antibiotika. I modellen får patienter som behandlas med Kaftrio i kombination med Kalydeco en initialt ökad lungkapacitet följt av en långsammare försämringstakt av lungkapaciteten, samt färre PEx.

TLV bedömer att extrapolering av den underliggande mortalitetsrisken, mortalitetsrisken baserad på patientkaraktäristika samt extrapolering av effektmått (ppFEV₁, PEx, weight-for-age z-score och livskvalitet) efter vecka 24 då studiedata inte finns att tillgå, är behäftat med mycket höga osäkerheter.

Antagandet gällande extrapolering av påverkan på ppFEV₁ får mycket stor påverkan på resultatet. Företaget räknar med att den initiala behandlingseffekten kvarstår över hela modellens tidshorisont. TLV bedömer att detta antagande är mycket osäkert eftersom det saknas långtidsdata, samtidigt som detta är en progressiv sjukdom där behandlingen förväntas vara livslång. Av samma anledning ser TLV stora osäkerheter också avseende företagets antagande om hur många procent långsammare den årliga försämringstakten i ppFEV₁ kommer att vara över tid vid behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco, jämfört med naturalförloppet. TLV bedömer att osäkerheter gällande långtidseffekter (både huruvida den initiala ökningen för ppFEV₁ kvarstår samt påverkan på försämringstakt) och den modellerade kopplingen till mortalitetsrisk till viss grad kan hanteras med beräkningar som inkluderar mer restriktiva an-

taganden om försämringstakt. TLV bedömer även att det inte är tillräckligt visat att behandlingens direkta påverkan på PEx bör inkluderas i analysen samt om detta ska göras över hela modellens livstidshorisont.

TLV bedömer att företagets antagande att inga behandlingsavbrott sker efter 96 veckor inte är rimligt. Vidare bedömer TLV att det är osäkert huruvida en lägre dos än den observerade i den kliniska prövningen AURORA F/MF enbart påverkar kostnader och inte behandlingseffekten.

Företaget har visat att EQ-5D, ett generiskt instrument som används för att estimerar livskvalitet, har resulterat i orimligt höga värden i kliniska prövningar av andra CFTR-modulerande läkemedel. TLV håller med om att det därför kan vara lämpligt att estimerar livskvalitetsvikter för de olika ppFEV₁-nivåerna i modellen med hjälp av andra studier på CF-patienter, där preferensbaserade instrument använts (såsom EQ-5D). Samtidigt noterar TLV att osäkerheter introduceras i företagets analys när livskvalitetsvikter inhämtas från andra källor än de kliniska prövningarna. Vidare bedömer TLV att det finns en risk att livskvalitetsvinsten dubbelräknas och därmed överskattas då företaget adderar behandlingsspecifika livskvalitetsvikter till de definierade hälsostadierna i modellen. Det finns även en risk att QALY-vinsten för behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco överskattas då påverkan av biverkningar exkluderas, förutom PEx som i högre grad drabbar patienter i kontrollgruppen.

Antagande om prisreduktion vid patentutgång är en drivande parameter av resultatet i de hälsoekonomiska analyserna. TLV exkluderar liksom tidigare²⁵ detta antagande i sina scenarionalyser. TLV bedömer även att flera kostnadsposter är förknippade med osäkerheter då en studie från Storbritannien används för att estimerar kostnader och resursåtgång, uppdelat på olika ppFEV₁-nivåer.

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. Istället presenterar TLV flera scenarionalyser.

TLV har gjort separata analyser för F/F- och F/MF-populationerna eftersom F/F-populationen omfattas av sidoöverenskommelsen för Orkambi. [-----]
-----]. Eftersom företagets analys baseras på ansökt pris har TLV justerat denna i enlighet med avtalad kostnad per patient och år i sidoöverenskommelsen. I denna analys uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] för F/F-populationen.

För den tillkommande F/MF-populationen bedömer TLV att kostnaden per vunnet QALY för Kaftrio i kombination med Kalydeco kan uppgå till mellan 7,7 och 11,7 miljoner kronor jämfört med bästa understödjande behandling. I dessa analyser vinner patienter i genomsnitt 2,12 och 3,81 QALYs.

TLV gör andra antaganden än företaget rörande följsamhet till behandling, läkemedelskostnad efter patentutgång och hur patienternas lungkapacitet (ppFEV₁) utvecklas bortom den tid då data från den kliniska studien finns att tillgå. TLV justerar även antagande gällande PEx och behandlingsspecifika livskvalitetsvikter. Spannet i TLV:s analyser beror på vilken följsamhet som antas till behandlingen efter 24 veckor från behandlingsstart och antagande om behandlingseffekt på lång sikt på lungkapacitet och PEx, efter vecka 24.

För båda patientpopulationerna F/F och F/MF överstiger kostnaden per vunnet QALY den nivå som TLV vanligtvis accepterar vid sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad. I vissa tidigare ärenden har TLV accepterat en högre kostnad per vunnet QALY, exempelvis för Orkambi²⁶. En avgörande faktor i det fallet var att antalet behandlade patienter förväntades bli

²⁵ exempelvis dnr 1552/2019

²⁶ dnr 45/2018

mycket lågt på sikt (cirka 40 patienter som kvarstår på behandling på grund av relativt bättre effekt än genomsnittet, så kallade *high responders*). I det aktuella ärendet förväntas antalet behandlande patienter bli avsevärt högre (cirka [---]). Sammantaget bedömer TLV att det inte finns tillräckliga skäl att acceptera en högre kostnad per vunnet QALY för Kaftrio, än vad TLV vanligtvis gör vid sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda för att Kaftrio + Kalydeco ska ingå i läkemedelsförmånerna.

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 - Kaftrio (EMA/385871/2020)," 2020.
- [5] European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use, "Assessment report - Kalydeco (EMA/473279/2012)," European Medicines Agency, 2012.
- [6] Produktresumé Kaftrio, 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] P. G. Middleton, M. A. Mall, P. Dřevínek, L. C. Lands, E. F. McKone, D. Polineni, *et al.*, "Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele," *N Engl J Med*, vol. 381, pp. 1809-1819, Nov 7 2019.
- [10] H. G. M. Heijerman, E. F. McKone, D. G. Downey, E. Van Braeckel, S. M. Rowe, E. Tullis, *et al.*, "Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial," *Lancet*, vol. 394, pp. 1940-1948, Nov 23 2019.
- [11] M. Griese, S. Costa, R. W. Linnemann, M. A. Mall, E. F. McKone, D. Polineni, *et al.*, "Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 203, pp. 381-385, Feb 1 2021.
- [12] [-----]
- [13] K. de Boer, K. L. Vandemheen, E. Tullis, S. Doucette, D. Fergusson, A. Freitag, *et al.*, "Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis," *Thorax*, vol. 66, pp. 680-5, Aug 2011.
- [14] A. L. Quittner, A. C. Modi, C. Wainwright, K. Otto, J. Kirihara, and A. B. Montgomery, "Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection," *Chest*, vol. 135, pp. 1610-1618, Jun 2009.
- [15] 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.
- [16] S. Stanojevic, S. D. Davis, G. Retsch-Bogart, H. Webster, M. Davis, R. C. Johnson, *et al.*, "Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 195, pp. 1216-1225, May 1 2017.
- [17] P. A. Flume, R. F. Biner, D. G. Downey, C. Brown, M. Jain, R. Fischer, *et al.*, "Long-term safety and efficacy of tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years or older who are homozygous or heterozygous for Phe508del CFTR (EXTEND): an open-label extension study," *Lancet Respir Med*, Feb 10 2021.
- [18] M. W. Konstan, E. F. McKone, R. B. Moss, G. Marigowda, S. Tian, D. Waltz, *et al.*, "Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the

- F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study," *Lancet Respir Med*, vol. 5, pp. 107-118, Feb 2017.
- [19] [-----
-----]
- [20] [-----
-----]
- [21] [-----
-----]
- [22] J. L. Taylor-Cousar, A. Munck, E. F. McKone, C. K. van der Ent, A. Moeller, C. Simard, *et al.*, "Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del," *N Engl J Med*, vol. 377, pp. 2013-2023, Nov 23 2017.
- [23] C. E. Wainwright, J. S. Elborn, B. W. Ramsey, G. Marigowda, X. Huang, M. Cipolli, *et al.*, "Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR," *N Engl J Med*, vol. 373, pp. 220-31, Jul 16 2015.
- [24] G. S. Sawicki, "Rate of Lung Function Decline in Patients With Cystic Fibrosis (CF) Having a Residual Function Gene Mutation," [Poster A4847] Presented at the American Thoracic Society International Conference, Washington, DC, May 19-24, 2017.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] C. H. Goss and J. L. Burns, "Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis," *Thorax*, vol. 62, pp. 360-7, Apr 2007.
- [28] A. I. Adler, B. S. Shine, P. Chamnan, C. S. Haworth, and D. Bilton, "Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes: results from a British cohort of children and adults," *Diabetes Care*, vol. 31, pp. 1789-94, Sep 2008.
- [29] E. D. Suthoff, M. Bonafede, B. Limone, L. O'Callaghan, G. S. Sawicki, and J. S. Wagener, "Healthcare resource utilization associated with ivacaftor use in patients with cystic fibrosis," *J Med Econ*, vol. 19, pp. 845-51, Sep 2016.
- [30] P. R. Burgel, A. Munck, I. Durieu, R. Chiron, L. Mely, A. Prevotat, *et al.*, "Real-Life Safety and Effectiveness of Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 201, pp. 188-197, Jan 15 2020.
- [31] L. Olivereau, V. Nave, S. Garcia, M. Perceval, M. Rabilloud, I. Durieu, *et al.*, "Adherence to lumacaftor-ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis in France," *J Cyst Fibros*, vol. 19, pp. 402-406, May 2020.
- [32] [-----
-----]
- [33] E. DiMango, D. B. Spielman, J. Overvest, C. Keating, S. F. Francis, D. Dansky, *et al.*, "Effect of highly effective modulator therapy on quality of life in adults with cystic fibrosis," *Int Forum Allergy Rhinol*, vol. 11, pp. 75-78, Jan 2021.
- [34] 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.
- [35] S. Ramagopalan, D. Lambrelli and J. Rubin "Predictors of healthcare costs for cystic fibrosis patients in the United Kingdom," presented at the 15th Biennial European Meeting at the Society for Medical Decision Making, Antwerp, Belgium, 2014.
- [36] A. C. Anyanwu, A. McGuire, C. A. Rogers, and A. J. Murday, "Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool," *Thorax*, vol. 56, pp. 218-22, Mar 2001.

- [37] A. T. Trimble and S. H. Donaldson, "Ivacaftor withdrawal syndrome in cystic fibrosis patients with the G551D mutation," *J Cyst Fibros*, vol. 17, pp. e13-e16, Mar 2018.

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.