

# Kalydeco (ivakaftor)

## Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag *Begränsad utvärdering*

### **Utvärderad indikation**

Behandling av cystisk fibros (CF) hos patienter i åldern 6 år och äldre som har en G551D-mutation i CFTR-genen.

## Klinikläkemedelsprojektet

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har fått i uppdrag av regeringen att i form av en försöksverksamhet genomföra hälsoekonomiska bedömningar av utvalda läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för uppdraget kommer TLV *inte* att fatta några beslut, utan ta fram hälsoekonomiska kunskapsunderlag.

NLT-gruppen (Nya Läkemedelsterapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas i klinikläkemedelsprojektet och ger rekommendationer till landstingen baserat på det hälsoekonomiska kunskapsunderlaget.

Uppdraget ingår som en del av den nationella läkemedelsstrategin för att utveckla en långsiktigt hållbar prissättnings-, prioriterings- och finansieringsmodell för samtliga läkemedel.

### Begränsad utvärdering

NLT-gruppen har i ärendet Kalydeco gett TLV uppdraget att göra en begränsad utvärdering vilket innebär att TLV inte detaljgranskar företagets hälsoekonomiska modell i samma utsträckning som i andra ärenden, utan redovisar och kommenterar i huvudsak de antaganden som är gjorda av företaget.



Sofia Wallström  
Generaldirektör, TLV

#### Projektgrupp:

Ellen Wolff (hälsoekonom), Magnus Köping-Höggård (medicinsk utredare) och Ulrika Ternby (jurist).

I kunskapsunderlaget används substansnamn främst i den medicinska delen eftersom den kliniska dokumentationen bygger på studier med den aktiva substansen. Varunamn används i den hälsoekonomiska delen eftersom man här jämför kostnaden för produkten och inte substansen.

Företag: Vertex Pharmaceuticals (U.K.) Limited

Diarienummer: 1027/2013

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket  
Postadress: Box 22520, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
www.tlv.se

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

- Kalydeco (ivakaftor), tabletter, är ett särläkemedel som är indicerat för behandling av cystisk fibros (CF) hos patienter 6 år och äldre som har en G551D-mutation i CFTR-genen.
- Företaget uppger att 3 patienter i Sverige är aktuella för behandling.
- Ivakaftor är en selektiv förstärkare av CFTR-proteinet, det vill säga ökar CFTR-kanalregleringen för att förbättra kloridtransporten.
- Rekommenderad dos är 150 mg var tolfte timme och ska tas i samband med mat som innehåller fett.
- Effekt och säkerhet av ivakaftor som tillägg till standardbehandling har utvärderats i två fas 3 studier benämnda STRIVE och ENVISION. Primärt effektmått i studierna var den absoluta förändringen från utgångsvärdet i procent predikterad FEV<sub>1</sub> under 24 veckors behandling.
- Procent predikterad FEV<sub>1</sub> ökade vid 24 veckor med 10,6 (STRIVE) respektive 12,5 procentenheter (ENVISION) hos patienter som fick tillägg av ivakaftor till standardbehandling. Effekten kvarstod vid 48 veckor, och uppföljningsstudier indikerar att effekten kvarstår efter 96 veckor vid fortsatt behandling med ivakaftor.
- I studierna ökade patienter behandlade med ivakaftor mer i vikt (2,8 kg) och hade en halverad frekvens av lungexacerbationer.
- Vanliga biverkningar associerade till användning av ivakaftor var buksmärta, diarré, yrsel, utslag, övre luftvägsreaktioner, bakterier i upphostning och huvudvärk.
- Den hälsoekonomiska modellen simulerar sjukdomsprogression för de 213 patienter som ingick i STRIVE och ENVISION studierna i båda behandlingsarmarna, och antar en livstidshorisont där kostnader och effekter diskonteras med 3 %.
- Faktisk överlevnadseffekt av ivakaftor har inte visats kliniskt, utan företaget antar att en reduktion i riskfaktorer (FEV<sub>1</sub>, weight-for-age z-score samt lungexacerbationer) leder till en längre förväntad livslängd.
- Kostnad för ivakaftor beräknas vara 2 089 321 kronor om året, och antas sjunka till 208 932 kronor om 14 år då patentet går ut, i företagets grundscenario.
- Kostnaden per vunnet QALY i företagets grundscenario och känslighetsanalyser varierar mellan 3,47 och 7,28 miljoner kronor. Den hälsoekonomiska modellen antar ett sjukvårdsperspektiv, vilket innebär att indirekta kostnader och vinster inte är inkluderade.
- TLV har genomfört en analys utifrån företagets grundscenario där det antas att priset för ivakaftor är oförändrat efter patentutgång. Kostnaden per vunnet QALY ligger då mellan 5,84 och 10,44 miljoner kronor.

Det här underlaget är en begränsad utvärdering vilket innebär att TLV inte detaljgranskar företagets hälsoekonomiska modell i samma utsträckning som i andra ärenden, utan redovisar och kommenterar i huvudsak de antaganden som är gjorda av företaget.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den hälsoekonomiska analysen förändras på ett avgörande sätt.

# Innehåll

---

<b>1</b>	<b>Klinisk sammanfattning</b> .....	<b>1</b>
1.1	Sjukdomen .....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.2.1	Indikation.....	1
1.2.2	Verkningsmekanism .....	1
1.2.3	Dosering/administrering .....	1
1.3	<b>Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ</b> .....	<b>2</b>
1.3.1	Aktuella behandlingsrekommendationer .....	2
1.3.2	Jämförelsealternativ .....	2
1.4	<b>Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska analysen</b> .....	<b>3</b>
1.4.1	Metod .....	3
1.4.2	Resultat .....	4
1.4.3	Biverkningar.....	5
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomisk modell</b> .....	<b>6</b>
2.1	Effektmått .....	6
2.1.1	Klinisk effekt .....	6
2.1.2	Hälsorelaterad livskvalitet .....	7
2.2	<b>Kostnader och resursutnyttjande</b> .....	<b>8</b>
2.2.1	Kostnader för läkemedlet.....	8
2.2.2	Indirekta kostnader.....	8
<b>3</b>	<b>Resultat – Kostnad per vunnet QALY</b> .....	<b>8</b>
3.1	Företagets grundscenario .....	8
3.2	Företagets känslighetsanalyser .....	9
3.3	Osäkerhet i resultaten.....	10

Referensförteckning

Bilaga 1

# 1 Klinisk sammanfattning

---

## 1.1 Sjukdomen

Cystisk fibros (CF) är en ärftlig sjukdom som innebär att de slemproducerande körtlarna i kroppen inte fungerar som de ska. Ett alltför segt slem utsöndras som framför allt påverkar lungorna och mag-tarmkanalen, med andningsbesvär, infektioner i lungorna och svårighet att tillgodogöra sig maten som följd. Även andra organ, som bukspottkörteln, gallblåsan och levern, kan påverkas. Ett annat tecken på cystisk fibros är ovanligt salt svett.

Sjukdomen är fortskridande, vilket innebär att man gradvis blir sämre, men försämringen går att fördröja. I Sverige ligger medellivslängden för närvarande på cirka 50 år. Livslängden bestäms framför allt av graden av lungskada.

Cystisk fibros orsakas av mutationer i CFTR<sup>1</sup>-genen på kromosom 7. Genen CFTR styr bildningen av ett stort protein, CFTR, en kloridkanal som transporterar kloridjoner ut ur cellerna. Den minskade kloridutsöndringen och ökade natriumreabsorptionen i cellerna vid cystisk fibros antas leda till minskad förmåga att binda vatten. Detta medför mindre mängd vätska i slemmet, i bland annat luftvägarna, vilket gör att det blir segt.

Cystisk fibros nedärvs autosomalt recessivt<sup>2</sup>. Det föds cirka 20 barn med cystisk fibros i Sverige varje år. I hela landet finns för närvarande drygt 600 personer med sjukdomen, vilket motsvarar cirka 65 per miljon invånare [1].

Den patientgrupp som är aktuell för behandling med Kalydeco har en specifik mutation (G551D-mutation) i CFTR-genen. Uppskattningsvis har 1-5 procent av CF-patienter denna specifika mutation. Företaget uppger att 3 patienter i Sverige är aktuella för behandling.

## 1.2 Läkemedlet

### 1.2.1 Indikation

Kalydeco (ivakaftor) är avsett att användas för behandling av cystisk fibros (CF) hos patienter i åldern 6 år och äldre som har en G551D-mutation i CFTR-genen.

### 1.2.2 Verkningsmekanism

Ivakaftor har effekt genom att selektivt förstärka CFTR-proteinet, dvs. ökar CFTR-kanalregleringen för att förbättra kloridtransporten. Den exakta mekanismen som gör att ivakaftor förlänger kanalaktiviteten för vissa mutanta CFTR-former har inte helt klarlagts [2].

### 1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos är 150 mg som tas oralt två gånger per dag (300 mg total daglig dos).

Ivakaftor ska tas i samband med mat som innehåller fett. Måltider och mellanmål som rekommenderas i CF-riktlinjer eller måltider som rekommenderas i standardriktlinjer för nutrition innehåller tillräckliga mängder fett. Mat som innehåller grapefrukt eller pomeranser ska undvikas under behandling med Kalydeco.

---

<sup>1</sup> Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

<sup>2</sup> Autosomalt recessivt innebär att båda föräldrarna är friska bärare av en muterad gen. Vid varje graviditet med samma föräldrar finns 25 procent risk att barnet får den muterade genen i dubbel uppsättning (en från varje förälder). Barnet får då sjukdomen. I 50 procent av fallen får barnet den muterade genen i enkel uppsättning (från en av föräldrarna) och blir liksom föräldrarna frisk bärare av den muterade genen. I 25 procent av fallen får barnet inte sjukdomen och blir inte heller bärare av den muterade genen.

## 1.3 Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ

### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns inga nationella behandlingsriktlinjer från Läkemedelsverket eller Socialstyrelsen gällande behandling av CF.

Cystisk fibros kan inte botas utan behandlingen är enbart symtomlindrande. Det går att fördröja sjukdomens symtom med hjälp av läkemedel, god näring med extra tillsats av fleromättat fett och fettlösliga vitaminer, andningsgymnastik och fysisk träning [1].

Den farmakologiska standardbehandlingen innefattar inhalation av luftrörsvidgande och slemlösande läkemedel. Vid infektionsförsämring intensifieras andningsgymnastiken och antibiotika ges i tablett eller inhalationsform eller som intravenösa antibiotikadropp i hemmet under 10-14 dagar. Första antibiotikadroppet ges alltid på sjukhus men resterande doser administrerar patienten vanligen själv i hemmet. Personer som har bristande funktion av bukspottkörteln behöver tillskott av bukspottkörtelenzym till varje måltid [3].

I Sverige finns fyra CF-center för barn och vuxna: Stockholm, Göteborg, Lund och Uppsala [1].

Ivakaftor är det första läkemedlet som påverkar själva mekanismen som ger upphov till symtomen, snarare än att behandla symtomen av sjukdomen.

### 1.3.2 Jämförelsealternativ

NLT-gruppen har inte inkommit med något specifikt önskemål om jämförelsealternativ.

Företaget bedömer att standardbehandling utan tillägg av ivakaftor är jämförelsealternativ.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer, liksom företaget, att det är relevant att jämföra standardbehandling med tillägg av ivakaftor med endast standardbehandling.

## 1.4 Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska analysen

### 1.4.1 Metod

Effekt och säkerhet av ivakaftor har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3 studier, benämnda STRIVE [4] och ENVISION [5]. Studierna inkluderade CF-patienter som hade G551D-mutationen i CFTR-genen i minst en allel<sup>3</sup> och en predikterad FEV<sub>1</sub><sup>4</sup> ≥ 40 %. I STRIVE inkluderades patienter 12 år och äldre och i ENVISION patienter i åldern 6 till 11 år. Bakgrundskaraktistika för patienterna som ingick i studierna sammanfattas i Tabell 1.

Tabell 1 Bakgrundskaraktistika på patienter som deltog i STRIVE och ENVISION

	STRIVE		ENVISION	
	Ivakaftor (n=83)	Placebo (n=78)	Ivakaftor (n=26)	Placebo (n=26)
Medelålder (år)	26,2	24,7	8,9	8,9
Åldersspann	12-53	12-53	6-11	6-11
% av predikterad FEV <sub>1</sub> (medel)	63,5	63,7	84,7	83,7
Medelvikt (kg)	61,7	61,2	31,8	30,0
Medel-BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,7	21,9	17,1	16,8

Patienter i båda studierna randomiserades till att i 48 veckor få antingen 150 mg ivakaftor eller placebo<sup>5</sup> som tillägg till deras förskrivna CF-behandlingar (t.ex. tobramycin, dornas alfa). Det var inte tillåtet att använda inhalerad hypertont koksaltlösning<sup>6</sup>.

Primärt effektmått i studierna var den absoluta förändringen från utgångsvärdet i procent av predikterad FEV<sub>1</sub> under 24 veckors behandling. Motsvarande utvärdering efter 48 veckors behandling inkluderades som sekundärt effektmått.

Andra sekundära effektmått (som utvärderades från studiestart efter 24 och 48 veckors behandling) inkluderade absolut förändring i FEV<sub>1</sub>, absolut förändring i CFQ-R<sup>7</sup> respiratorisk domän (poäng), relativ risk för lungexacerbation<sup>8</sup>, förändring i kroppsvikt och BMI<sup>9</sup> samt förändring av kloridkoncentrationen i svett<sup>10</sup>.

<sup>3</sup>En allel är en av två versioner av en gen. En person ärver två alleler för varje gen, en från vardera förälder.

<sup>4</sup>FEV (Forced Expiratory Volume)<sub>1</sub> är ett mått på lungfunktionen och mäter hur mycket luft patienten kan andas ut under den första sekunden efter full inandning. FEV<sub>1</sub> % predikterad (förväntad) är FEV<sub>1</sub> för en patient dividerat med medelvärdet av FEV<sub>1</sub> i en population av samma ålder, kön, vikt och längd.

<sup>5</sup>Dosering var tolfte timme i samband med mat som innehöll fett

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

<sup>7</sup>CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised) är ett sjukdomsspecifikt, hälsorelaterat mätverktyg (maximalt 100 poäng) för livskvalitet vid CF där högre poäng indikerar en lägre påverkan på livskvalitet. En förändring på 4 poäng anses vara en klinisk relevant effekt.

<sup>8</sup>Lungexacerbation innebär en period av försämring i lungfunktionen.

<sup>9</sup>Patienter med cystisk fibros har ofta en låg kroppsvikt då de har svårare att tillgodogöra sig näring från föda.

<sup>10</sup>En biomarkör för CFTR-funktionen, personer med CF utsöndrar mer kloridjoner i svett.

## 1.4.2 Resultat

Resultat från studierna STRIVE och ENVISION sammanfattas i tabell 2 [5].

Tabell 2 Sammanfattning av studieresultat från STRIVE och ENVISION

	Tidpunkt	STRIVE (n=161)		ENVISION (n=52)	
		Behandlings- skillnad <sup>11</sup>	P-värde	Behandlings- skillnad <sup>d</sup>	P-värde
Absolut förändring i procent predikterad FEV1 (medel)	Vecka 24 <sup>*</sup>	10,6 (8,6; 12,6)	< 0,0001	12,5 (6,6; 18,3)	< 0,0001
	Vecka 48	10,5 (8,5; 12,5)	< 0,0001	10,0 (4,5; 15,5)	0,0006
Förändring i FEV1 (liter, medel)	Vecka 24	0,361	< 0,0001	0,236	0,0001
	Vecka 48	0,359	< 0,0001	0,200	0,0007
Förändring i CFQ-R respiratorisk domän <sup>§</sup> (medel)	Vecka 24	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
	Vecka 48	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relativ risk för lungexacerbation <sup>#</sup>	Vecka 24	0,40	0,0016	-	-
	Vecka 48	0,46	0,0012	-	-
Förändring av kroppsvikt (kg, medel)	Vecka 24	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
	Vecka 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Förändring av BMI (kg/m <sup>2</sup> , medel)	Vecka 24	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
	Vecka 48	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Förändring av vikt för ålder <sup>€</sup> (z-värde, medel)	Vecka 48	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
Förändring av BMI för ålder <sup>€</sup> (z-värde, medel)	Vecka 48	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

\*Primärt effektmått.

§En förändring på 4 poäng anses vara en klinisk relevant effekt.

#Riskkvot för tid fram till första lungexacerbation.

€För patienter under 20 år användes tillväxttabell. Z-värdet beskriver en avvikelse från en normalfördelning.

### STRIVE

I studien STRIVE ökade procent av predikterad (förväntad) FEV1 med 10,4 procentenheter hos ivakaftorbehandlade patienter vecka 24 medan den sjönk med 0,2 procentenheter hos placebobehandlade patienter, en behandlingsskillnad på 10,6 procentenheter ( $p < 0,0001$ ). Behandlingseffekten för ivakaftor kvarstod vid vecka 48, med en behandlingsskillnad på 10,5 procentenheter ( $p < 0,0001$ ) jämfört med placebo.

Efter 48 veckor hade 67 procent i ivakaftor-gruppen och 41 procent i placebo-gruppen inte upplevt någon exacerbation (relativ risk på 0,46,  $p=0,001$ ). Patienter behandlade med ivakaftor ökade mer i kroppsvikt (3,1 kg), jämfört med placebobehandlade (0,4 kg), efter 48 veckor, en behandlingsskillnad på 2,7 kg ( $p < 0,0001$ ).

Patienter behandlade med ivakaftor minskade kloridkoncentrationen i svett med -49 mmol/l jämfört med -0,8 mmol/l hos placebobehandlade vid 24 veckor, en behandlingsskillnad på -48 mmol/l ( $p < 0,0001$ ). Effekten på kloridkoncentration var snabbt insättande (15 dagar). Behandlingsskillnaden kvarstod efter 48 veckor (-48 mmol/l,  $p < 0,0001$ ).

Vad gäller behandlingens effekt på symtom som påverkar livskvalitet (CFQ-R respiratorisk domän) ökade poängen efter ivakaftorbehandling med 5,9 poäng vecka 48 medan placebobehandlade patienter värderade en sänkning med 2,7 poäng ( $p < 0,0001$ ).

<sup>11</sup> Behandlingsdifferens = effekt av ivakaftor – effekt av placebo



## **ENVISION**

I studien ENVISION ökade procent av predikterad FEV<sub>1</sub> med 12,6 procentenheter hos ivakaftorbehandlade patienter och 0,1 procentenheter hos placebobehandlade patienter vecka 24, en behandlingsskillnad på 12,5 procentenheter ( $p < 0,0001$ ). Behandlingseffekten för ivakaftor var liknande vid vecka 48, med en behandlingsskillnad på 10,0 ( $p = 0,0006$ ) jämfört med placebo.

Patienter behandlade med ivakaftor ökade mer i kroppsvikt (5,9 kg), jämfört med placebobehandlade (3,1 kg), efter 48 veckor, en behandlingsskillnad på 2,8 kg ( $p = 0,0002$ ).

Patienter behandlade med ivakaftor minskade kloridkoncentrationen i svett med -55,5 mmol/l jämfört med -1,2 mmol/l hos placebobehandlade vid 24 veckor, en behandlingsskillnad på -54,3 mmol/l ( $p < 0,0001$ ). Effekten på kloridkoncentration var snabbt insättande (15 dagar). Behandlingsskillnaden kvarstod efter 48 veckor (-53,5 mmol/l,  $p < 0,0001$ ).

Vad gäller behandlingens effekt på symtom som påverkar livskvalitet (CFQ-R respiratorisk domän) ökade poängen med 6,1 poäng med ivakaftor och 1,0 poäng med placebo vid vecka 48, en statistiskt signifikant behandlingseffekt på 5,1 poäng ( $p < 0,0001$ ).

## **PERSIST**

Patienter som deltagit i studierna STRIVE och ENVISION har erbjudits att delta i en öppen förlängningsstudie, benämnd PERSIST, som är pågående [2]. Samtliga patienter behandlas med ivakaftor.

En i förväg specificerad interimanalys har utförts efter det att alla patienter från STRIVE-studien behandlats i 48 veckor och alla patienter från ENVISION behandlats i 24 veckor med ivakaftor. Längsta totala uppföljningstid för ivakaftor är 96 veckor.

Patienter som i de tidigare studierna behandlats med placebo visade en likartad ökning i absolut förändring i procent av predikterad FEV<sub>1</sub> som ivakaftorgrupperna i STRIVE och ENVISION. Patienter som i de tidigare studierna behandlades med ivakaftor bibehöll den ökning som rapporterats i absolut förändring i procent av predikterad FEV<sub>1</sub>.

### **1.4.3 Biverkningar**

De vanligaste biverkningarna hos patienter som fick ivakaftor i studierna STRIVE och ENVISION var buksmärta (15,6 procent mot 12,5 procent med placebo), diarré (12,8 procent mot 9,6 procent med placebo), yrsel (9,2 procent mot 1,0 procent med placebo), utslag (12,8 procent mot 6,7 procent med placebo), övre luftvägsreaktioner (inklusive övre luftvägsinfektion, nästäppa, svalgrodnad, orofaryngeal smärta<sup>12</sup>, rinit, täppta bihålor och nasofaryngit) (63,3 procent mot 50,0 procent med placebo), huvudvärk (23,9 procent mot 16,3 procent med placebo) och bakterier i upphostningar (7,3 procent mot 3,8 procent med placebo). En patient behandlad med ivakaftor rapporterade en allvarlig biverkning i form av buksmärta.

Fler placebobehandlade patienter avbröt behandling p.g.a. biverkningar (4,6 procent) jämfört med de som behandlats med ivakaftor (0,9 procent).

**TLV:s bedömning:** Ivakaftor har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III studier. Behandling med ivakaftor resulterade i en statistiskt signifikant ökning med cirka 10-12 procentenheter av predikterad FEV<sub>1</sub>. Vanligtvis

<sup>12</sup> Smärta i den delen av svalget som gränsar till munhålan

observeras en årlig sänkning med cirka 1 procentenhet vid behandling med standardbehandling. En sänkning i FEV<sub>1</sub> är korrelerat med ökad sjuklighet och död.

Ett av huvudmålen vid behandling av cystisk fibros är att förbättra kontrollen över lungexacerbationer eftersom dessa kan ge permanent nedsättning i lungfunktion med ökad sjuklighet och död som följd. Tillägg av ivakaftor till standardbehandling resulterade i en nästan halverad risk för lungexacerbationer.

Sänkning av kloridkoncentration i svett är en biomarkör för förbättrad CFTR-funktion, vilket stöder att ivakaftor är en förstärkare av CFTR-aktiviteten.

Sammantaget bedöms ivakaftor ha effekt i den studerade patientpopulationen när den används som tillägg till standardbehandling. Denna bedömning baseras på resultat från studier med en total uppföljningstid på 96 veckor. Det föreligger dock en stor osäkerhet kring långtidseffekter vid behandling med ivakaftor. Socialstyrelsen delar TLV:s bedömning avseende kliniska effekter och biverkningar av ivakaftor utifrån de två fas III studierna.

## 2 Hälsoekonomisk modell

En introduktion till hälsoekonomi och hälsoekonomiska bedömningar finns i bilaga 1.

En mikrosimulering har använts för att jämföra kostnader och hälsoeffekter med Kalydeco som tilläggsbehandling till SOC<sup>13</sup> och SOC vid behandling av CF för patienter med G551D-mutationen. Kostnader och effekter har diskonterats med 3 procent i modellen och företaget har antagit en livstidshorisont.

Patienterna som inkluderas i modellen har samma patientkaraktäristika som de 213 patienter som ingår i STRIVE och ENVISION studierna, alltså patienter äldre än sex år med CF och G551D mutationen. Modellen simulerar sjukdomsprogression för patienterna i båda behandlingsarmarna och kostnader, kvarvarande levnadsår och QALY:s beräknas för varje tremånadersperiod. Dessa summeras sedan över en livstid för varje behandlingsarm och delas på antal patienter för att få ut genomsnittliga värden som används för att beräkna kostnaden per vunnet QALY.

**TLV:s kommentar:** Det här underlaget är en begränsad utvärdering vilket innebär att TLV inte detaljgranskar företagets hälsoekonomiska modell i samma utsträckning som i andra ärenden, utan redovisar och kommenterar i huvudsak de antaganden som är gjorda av företaget.

### 2.1 Effektmått

#### 2.1.1 Klinisk effekt

Den faktiska överlevnadseffekten av Kalydeco har inte visats kliniskt, men företaget menar att det är ett rimligt antagande att en reduktion i riskfaktorer som en följd av behandling med Kalydeco leder till en längre förväntad livslängd.

Företaget baserar antaganden om riskfaktorernas påverkan på överlevnad i modellen på en studie av Liou et al. [6]. I studien genomförs en regressionsanalys baserad på data från The Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry för 5 820 patienter (ytterligare 5 810 patienter användes för validering).<sup>14</sup> Studien fastslog att bland annat FEV<sub>1</sub>, weight-for-age z-score och

<sup>13</sup> Standard of Care som definierat i STRIVE och ENVISION

<sup>14</sup> Patienterna i studien är från USA och informationen är från 1993 (totalt 11 630 patienter).

antal lungexacerbationer signifikant påverkar mortaliteten, vilket är faktorer som förbättras av Kalydeco.

I Tabell 3 presenteras modellens antaganden vad gäller riskfaktorer för behandling med Kalydeco som tilläggsbehandling till SOC samt endast SOC.

**Tabell 3 Riskfaktorer, Kalydeco plus SOC versus SOC**

Riskfaktorer	Kalydeco plus SOC	SOC
FEV <sub>1</sub> %	Initial förbättring på 10,5% (10% för patienter 6-11 år gamla) och sedan oförändrat.	Årlig försämring för patienter 6-10 år gamla och äldre än 20 år på 1%, samt en årlig försämring på 2% för patienter mellan 10 och 20 år.
Weight-for-age z-score	Initial förbättring på 0,33 (0,39 för patienter 6-11 år) och sedan oförändrat.	Ingen förändring från ursprungsvärdet.
Lungexacerbationer	0,6 skov per år för patienter 12 år och äldre. Inga skov per år antas för patienter yngre än 12 år.	1,4 skov per år för patienter 12 år och äldre. Inga skov per år antas för patienter yngre än 12 år.

Kalydeco antas inte ha någon effekt på prevalensen av diabetes, infektioner med *Staphylococcus aureus* och *Burkholderia cenocepacia* eller skador på bukspottskörteln. En viss progression med ålder antas därför i båda behandlingsarmarna.

### Mortalitet

Etiska och praktiska problem gör det omöjligt att direkt observera hur behandling med Kalydeco påverkar överlevnad bland CF patienter med G551D-mutationen. Företaget extrapolerar därför överlevnaden för patienterna i modellen genom en Weibull-funktion<sup>15</sup> och använder data från UK CF registry ("UK trust"), i avsaknad av liknande data från Sverige. Endast patienter födda efter 1990 inkluderas eftersom de har haft tillgång till Pulmozyme (domas alfa) och TOBI (tobramycin) hela sitt liv. Weibull-funktionen anpassas till en estimerad livstid för CF patienter på 41,4 år i medianen. I modellen ökar antalet kvarvarande levnadsår för patienter som får Kalydeco som tilläggsbehandling till SOC, jämfört med patienter som endast får SOC, med 16,5 år i genomsnitt (diskonterad 6,6 år).

**TLV:s bedömning:** Extrapolering leder till att resultaten är mycket känsliga för förändringar i antaganden om riskfaktorer, vilket även poängteras av SMC<sup>16</sup> i deras rapport om Kalydeco [7].

### 2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Nyttovikterna som används i modellen är hämtade från en teknisk utvärdering av läkemedlet kolisitmetat vid CF utförd av NICE<sup>17</sup> och är kopplade till patientens lungkapacitet.

**Tabell 4 Nyttovikter**

FEV <sub>1</sub> kategorier	Nyttovikt (NICE)
Normal (≥ 90%)	0,864
Mild (70-89%)	0,864
Måttlig (40-69%)	0,810
Svår (<40%)	0,641

<sup>15</sup> En statistisk sannolikhetsfördelning som antas spegla överlevnad i modellen.

<sup>16</sup> Scottish Medicines Consortium (Skottlands motsvarighet till TLV).

<sup>17</sup> National Institute for Health and Care Excellence (Storbritanniens motsvarighet till TLV).

**TLV:s bedömning:** Nyttovikter som användes i de kliniska studierna hade mindre variation än de som används i företagets grundscenario (från NICE), vilket kan bero på att patienter vänjer sig vid sjukdomstillståndet trots sjukdomens svårighetsgrad.

## 2.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Företaget räknar med en årlig kostnad av Kalydeco på 2 089 321 kronor. I företagets grundscenario antas patentet för Kalydeco gå ut om 14 år, efter vilket det kommer att finnas generika på marknaden. Priset antas då sjunka till 208 932 kronor (en tiondel av det ursprungliga priset).

### 2.2.2 Indirekta kostnader

Företagets modell antar ett sjukvårdsperspektiv, vilket innebär att indirekta kostnader inte beaktas i modellen. Exklusionen av indirekta kostnader baserar företaget på två studier [8, 9], vilka visat att indirekta kostnader endast utgör en mycket liten del av de totala kostnaderna för CF. Företaget menar även att det är ett konservativt antagande att exkludera indirekta kostnader i modellen eftersom effekten av Kalydeco skulle vara större än de som observerats med tidigare symptomatisk behandling.

**TLV:s bedömning:** Enligt TLV:s allmänna råd ska modellen eftersträva ett samhällsperspektiv, dvs inkludera även indirekta kostnader. TLV bedömer att om indirekta kostnader räknades med i modellen skulle sannolikt kostnaden per vunnet QALY sjunka. Gemonnsnittsåldern vid inträde i modellen är ungefär 21 år, vilket innebär att påverkan på produktiviteten kan vara långvarig. Dock kommer kostnaden per vunnet QALY fortfarande vara väldigt högt.

TLV:s praxis är att inte inkludera framtida patentutgång i hälsoekonomiska modeller eftersom osäkerheten kring framtida konkurrens är för hög. I detta underlag presenteras företagets grundscenario, där patentutgång är inkluderat, samt en analys utförd av TLV där patentutgången inte är medräknad (priset för Kalydeco kvarstår då alltså på 2 089 321 kronor under hela tidshorizonten).

## 3 Resultat – Kostnad per vunnet QALY

### 3.1 Företagets grundscenario

I företagets grundscenario blir kostnaden per vunnet QALY vid behandling med Kalydeco och SOC jämfört med endast SOC ungefär 3,47 miljoner kronor.

Tabell 5: Resultat, scenario 1

	Kalydeco + SOC	SOC	Differens
Behandlingskostnad	24 354 733 kr	3 147 735 kr	21 206 998 kr
<b>Kostnader, totalt</b>	24 354 733 kr	3 147 735 kr	21 206 998 kr
Levnadsår (LY)	18,56	11,94	6,61
<b>QALYs</b>	15,80	9,70	6,10
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>3 474 120 kr</b>

### 3.2 Företagets känslighetsanalyser

Den faktor som främst driver effekten på överlevnad är skillnaden i FEV<sub>1</sub> progression mellan behandlingsarmarna, vilket även påverkar hälsorelaterad livskvalitet. Företaget genomför därför en känslighetsanalys där FEV<sub>1</sub> ökar initialt för patienter som får Kalydeco, men sedan har en försämringstakt på 50 procent av takten för patienter som endast får SOC. De andra riskfaktorerna antas vara som i grundscenariot. Kostnaden per vunnet QALY blir 4,76 miljoner kronor. Resultaten från analysen presenteras i Tabell 6 nedan.

Tabell 6: Resultat, scenario 2

	Kalydeco + SOC	SOC	Differens
Behandlingskostnad	23 930 311 kr	3 147 735 kr	20 782 576 kr
<b>Kostnader, totalt</b>	23 930 311 kr	3 147 735 kr	20 782 576 kr
Levnadsår (LY)	16,67	11,94	4,73
<b>QALYs</b>	14,07	9,70	4,37
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>4 755 152 kr</b>

Företaget utförde ytterligare en scenarioanalys där FEV<sub>1</sub> ökar initialt för patienter som får Kalydeco, men sedan har samma försämringstakt som för patienter som endast får SOC. Kostnaden per vunnet QALY blir 7,28 miljoner kronor. Resultaten från analysen presenteras i Tabell 7 nedan.

Tabell 7: Resultat, scenario 3

	Kalydeco + SOC	SOC	Differens
Behandlingskostnad	23 385 713 kr	3 147 735 kr	20 237 978 kr
<b>Kostnader, totalt</b>	23 385 713 kr	3 147 735 kr	20 237 978 kr
Levnadsår (LY)	15,03	11,94	3,09
<b>QALYs</b>	12,48	9,70	2,78
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>7 282 842 kr</b>

**TLV:s bedömning:** Kostnaden per vunnet QALY ligger mellan 3,47 miljoner kronor och 7,28 miljoner kronor i företagets grundscenario och känslighetsanalyser. En inklusion av indirekta kostnader skulle möjligtvis sänka kostnaden per vunnet QALY något, men den skulle fortfarande vara väldigt hög.

Företaget har räknat med att priset på Kalydeco kommer sjunka till en tiondel av priset (ungefär 210 000 kronor) vid patentutgång eftersom generika då kommer göra intåg på marknaden. TLV:s praxis är att inte räkna med patentutgångar eftersom det leder till godtyckliga antaganden kring framtida prisförändring och konkurrens. TLV har därför genomfört en analys där patentutgång inte är inräknad.<sup>18</sup> Vid en sådan analys kommer kostnaden per vunnet QALY ligga mellan **5,84 miljoner kronor och 10,44 miljoner kronor**.

<sup>18</sup> Kostnaden för behandling med Kalydeco ligger alltså kvar på ungefär 2,1 miljoner kronor under hela tidshorisonten

### **3.3 Osäkerhet i resultaten**

TLV bedömer att det råder mycket hög osäkerhet i resultaten från modellen eftersom det inte finns några kliniska studier som direkt observerar hur Kalydeco påverkar överlevnaden för CF patienter med G551D-mutationen på lång sikt.

## Referensförteckning

---

- [1] Socialstyrelsen, "Ovanliga diagnoser-Cystisk fibros", Socialstyrelsen, 3 juni 2013.
- [2] EMA, "Ivacaftor Assessment Report," EMA, 2012.
- [3] Sahlgrenska Universitetssjukhuset, "Vårdprogram Cystisk Fibros", Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 12 december 2010.
- [4] B. W. Ramsey, J. Davies, N. G. McElvaney, E. Tullis, S. C. Bell, P. Drevinek, *et al.*, "A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation," *N Engl J Med*, vol. 365, pp. 1663-1672, Nov 3 2011.
- [5] J. C. Davies, C. E. Wainwright, G. J. Canny, M. A. Chilvers, M. S. Howenstine, A. Munck, *et al.*, "Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation," *Am J Respir Crit Care Med*. vol. 187, pp. 1219-1225, Jun 1 2013.
- [6] 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.
- [7] Scottish Medicines Consortium, "ivacaftor 150mg film-coated tablets (Kalydeco)," 14 January 2013 2013.
- [8] M. Heimeshoff, H. Hollmeyer, J. Schreyogg, O. Tiemann, and D. Staab, "Cost of illness of cystic fibrosis in Germany: results from a large cystic fibrosis centre," *Pharmacoeconomics*, vol. 30, pp. 763-77, Sep 1 2012.
- [9] E. M. Dewitt, C. A. Grussemeyer, J. Y. Friedman, M. A. Dinan, L. Lin, K. A. Schulman, *et al.*, "Resource use, costs, and utility estimates for patients with cystic fibrosis with mild impairment in lung function: analysis of data collected alongside a 48-week multicenter clinical trial," *Value Health*, vol. 15, pp. 277-83, Mar-Apr 2012.

# Bilagor

---

## Bilaga 1 Introduktion till hälsoekonomisk utvärdering

### Vad är hälsoekonomi?

Hälsoekonomi används för att analysera hälsa och sjukvård ur ett nationalekonomiskt perspektiv. Nationalekonomins utgångspunkt är att resurserna i samhället är begränsade och att man därför inte kan tillfredsställa alla behov och önskemål. Inom vården blir detta allt mer tydligt i takt med att medicinska teknologier blir mer avancerade och därmed också mer resurskrävande, samtidigt som efterfrågan på vård ökar. Med hjälp av ekonomiska metoder kan man utvärdera olika hälsoinsatser och på så sätt få ett bättre underlag för att prioritera mellan alternativen.

### Vad är hälsoekonomisk utvärdering?

Hälsoekonomisk utvärdering är ett verktyg för att bedöma kostnader och hälsoeffekter i samband med resursanvändning inom hälso- och sjukvården. Vanligtvis vill man genom hälsoekonomiska utvärderingar få reda på om en medicinsk behandling är kostnadseffektiv eller inte, det vill säga om behandlingen kostar en för samhället rimlig summa pengar i förhållande till de hälsovinster som den ger. Målet är dock inte att spara pengar, utan att använda de resurser som finns tillgängliga på ett sätt som ger så mycket hälsa som möjligt åt befolkningen. Detta brukar avgöras genom en så kallad kostnadseffektivitetsanalys, där kostnader som är förknippade med en insats vägs mot dess effekter.

Kostnadseffektivitet är ett relativt begrepp och för att kunna uttala sig om huruvida en behandling är kostnadseffektiv eller inte krävs ett alternativ att jämföra med. Jämförelsealternativet kan till exempel vara en läkemedelsbehandling, annan sjukvård eller ingen behandling alls. Med hjälp av en kostnadseffektivitetsanalys kan man på så sätt jämföra en ny, dyrare och effektivare behandlingsform med en traditionell behandling och därigenom få svar på frågan om den nya metoden är värd den ökade kostnaden jämfört med den traditionella behandlingen, och även jämfört med andra insatser i vården.

### Livskvalitet och överlevnad ställs mot kostnader

Vanligtvis skiljer man mellan fyra olika typer av hälsoekonomiska utvärderingar. Samtliga mäter kostnader i kronor och ören, medan hälsoeffekter kan mätas på olika sätt. Vilken metod som är lämpligast att använda styrs av frågeställningen för analysen och av tillgången på data.

*Kostnadsintäktanalysen* är den enda av de fyra metoderna som mäter både kostnader och effekter i kronor och ören. Den används dock i relativt liten utsträckning, på grund av de praktiska svårigheterna att värdera hälsoeffekter i pengar.

De tre övriga analysmetoderna är egentligen varianter på samma metodik. I *kostnadseffektanalysen* värderas hälsoeffekter i till exempel antal besvärslösa dagar eller antal vunna levnadsår. Två problem är dock förknippade med den här typen av metod. För det första kan vårdinsatser påverka hälsa i flera dimensioner samtidigt, och ett mått som antalet vunna levnadsår eller antalet dagar utan oro eller ångest mäter hälsa kvantitativt, men säger lite om patientens upplevda livskvalitet. Dessutom är det i kostnadseffektanalysen svårt att jämföra behandlingar från olika terapiområden med varandra. Till exempel är det inte självklart hur man värderar hälsovinsten av en förhindrad hjärtinfarkt i förhållande till hälsovinsten av ett år utan smärta för en reumatiker. *Kostnadsminimeringsanalysen* är en version av kostnadseffektanalysen som kan användas då de behandlingar man vill jämföra har samma effekt. Kvar blir en kostnadsjämförelse, där den behandling som har lägst kostnad är den som anses vara mest kostnadseffektiv.



*Kostnadsnyttoanalysen*, som idag är den dominerande typen av hälsoekonomisk utvärdering och den metod som resten av det här dokumentet syftar till, liknar kostnadseffektanalysen men inkluderar både livslängd och livskvalitet som effektmått. Resultatet ger därför en mer heltäckande bild av den totala hälsoeffekten av en behandling.

### **QALYs mäter hälsoeffekter i kostnadsnyttoanalysen**

I kostnadsnyttoanalysen är det vanligast förekommande måttet på vårdens effekter livskvalitetsjusterade levnadsår, QALYs (från engelskans Quality Adjusted Life Years). Måttet är konstruerat så att ett levnadsår multipliceras med en livskvalitetsvikt mellan noll och ett, där noll motsvarar död och ett motsvarar full hälsa. Om man t ex lever fem år med full hälsa motsvarar det fem QALYs. Lever man däremot fem år med 50 procent livskvalitet motsvarar det 2,5 QALYs. På detta sätt fångas både livslängd och livskvalitet i ett generellt mått, som också gör det möjligt att jämföra behandlingar från olika terapiområden.

Kostnadsnyttoanalysen resulterar i en kostnadseffektkvot, även kallad ICER (från engelskans Incremental Cost-Effectiveness Ratio), som är beräknad utifrån skillnaden i kostnader i relation till skillnaden i hälsoutfall. Kvoten uttrycks i kostnad per QALY. Detta kan tolkas som det pris till vilket samhället köper ett levnadsår som fullt frisk till en av sina medborgare, ett levnadsår som medborgaren inte hade fått uppleva utan behandling.

### **Samhällets perspektiv önskvärt**

Det finns en mängd kostnader och hälsoeffekter för insatser och för sjuklighet som kan vägas in i hälsoekonomiska utvärderingar. Vilka man tar med bestäms av vilket perspektiv som valts för analysen. Ett hälso- och sjukvårdsperspektiv inkluderar bara kostnader och effekter som är relevanta för hälso- och sjukvården, medan man i ett samhällsekonomiskt perspektiv inkluderar alla kostnader och effekter, oavsett vem de faller på (landsting, stat, patient, anhörig). För läkemedel innebär detta bland annat att analysen utöver direkta kostnader såsom läkemedelskostnader, även ska ta hänsyn till indirekta kostnader och vinster som t ex produktionsbortfall vid sjukskrivningar, eller en ökad produktivitet då patienten tack vare de hälsovinster som en behandling ger kan börja arbeta igen.

I Sverige eftersträvas i allmänhet ett samhällsperspektiv i hälsoekonomiska utvärderingar. En fördel med samhällsperspektivet är att man kan väga nyttan av en insats inom vården mot potentiella insatser i andra samhällssektorer.

### **Modeller underlättar beräkningarna**

Hälsoekonomiska utvärderingar bygger på data för kostnader och effekter av sjukvårdens behandlingar. Ofta saknas dock önskvärt dataunderlag, t ex då utvärderingen gäller en ny metod eller då man vill inkludera kostnader och effekter på längre sikt än vad som är möjligt att ta från en klinisk studie. För att kunna uttala sig om kostnadseffektiviteten i dessa fall så tillämpas ofta en så kallad modellanalys. Baserat på de data som finns tillgängliga gör man antaganden om framtida händelseförlopp och konstruerar sedan en matematisk modell som bygger på dessa antaganden. Syftet med modellanalyser är inte att ersätta empiriska studier, utan att utifrån bästa tillgängliga information belysa ett beslutsproblem. TLV rekommenderar i sina "Allmänna råd om ekonomiska utvärderingar" att modellanalys skall användas för att försöka prognostisera förloppet efter den tidpunkt där den kliniska uppföljningen avslutats.

### **Att fatta beslut med kostnad per QALY som underlag**

Beslut som fattas inom hälso- och sjukvården baseras inte enbart på kostnad per QALY. En sammanvägning görs efter en etisk plattform med tre huvudprinciper:

- Människovärde: Alla människor har lika värde och samma rätt oberoende av personliga egenskaper och funktioner i samhället.

- Behov och solidaritet: Resurserna bör i första hand fördelas till de områden där behoven är störst.
- Kostnadseffektivitet: Vid val mellan olika verksamhetsområden eller åtgärder bör man eftersträva en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och höjd livskvalitet.

Det är när sammanvägningen mellan de olika principerna görs som betalningsviljan fastställs för vårdbehovet som behandlingen tillgodoser, alltså vilken nivå på ökad kostnad per QALY som kan accepteras av TLV. För en hög svårighetsgrad eller om det finns få andra behandlingar att välja bland accepteras i regel en högre kostnad per QALY. Sammanvägningen innebär också att behandlingar för lindriga besvär ibland prioriteras bort från den gemensamma skattefinansierade sjukvården för att få utrymme för mer angelägna behandlingar.

### Tolkning av ICER

Kostnaden per QALY för en ny behandling jämfört med befintlig behandling räknas ut genom en inkrementell kostnadseffektkvot (incremental cost-effectiveness ratio, ICER), vilken jämför kostnader och effekter för två behandlingar:

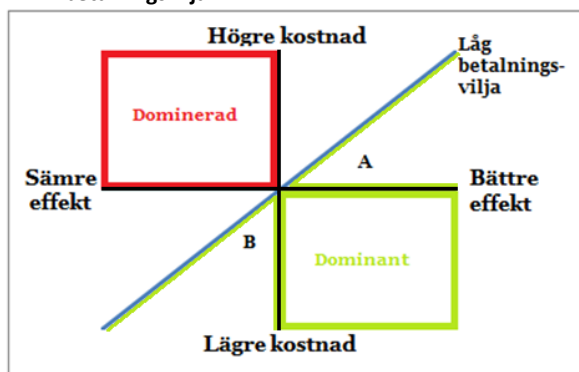
$$ICER = \frac{Kostnad_1 - Kostnad_0}{Effekt_1 - Effekt_0}$$

Tolkningen av ICER kan underlättas med hjälp av en kostnadseffektivitetsplan (se Graf 1 och 2).

I fall där en ny behandling har en lägre kostnad och en bättre effekt (sydvästra kvadranten) är den nya behandlingen dominant och kostnadseffektiv och i fall där den nya behandlingen har en högre kostnad och sämre effekt (nordvästra kvadranten) är behandlingen dominerad (ej kostnadseffektiv). Om ICER:n däremot hamnar i någon av de två återstående kvadranterna, antingen den nordöstra där ny behandlingen har bättre effekt till en högre kostnad eller den sydvästra med sämre effekt till en lägre kostnad, är kostnadseffektiviteten inte lika självklar. Den eventuella kostnadseffektiviteten beror då på betalningsviljan för behandling. I Graf 1 och 2 illustreras två olika betalningsviljor, vilket är de linjer som går igenom den sydvästra och den nordöstra kvadranten. Betalningsviljan i Figur 2 är högre än i figur 1 vilket resulterar i en skarpare lutning på kurvan.

Om ICER värdet hamnar i area A är den nya behandlingen ansedd kostnadseffektiv, men den eventuella kostnadseffektiviteten är inte lika uppenbar i area B eftersom den nya behandlingen då har en sämre effekt. Resultaten från ICER-ekvationen ska istället för att tolkas som kostnad per vunnet QALY tolkas som en besparing per förlorat QALY.

Graf 1 Kostnadseffektivitetsplan med låg betalningsvilja



Graf 2 Kostnadseffektivitetsplan med hög betalningsvilja

