

Datum

2019-05-23

Vår beteckning

2217/2018

SÖKANDEVertex Pharmaceuticals (Sweden) AB
Torsgatan 37
111 23 Stockholm**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, avslår ansökan om att Kalydeco, filmdragerade tabletter samt granulat i dospåse, ska få ingå i läkemedelsförmånerna.

2217/2018

ANSÖKAN

Vertex Pharmaceuticals (Sweden) AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs. Företaget har även ansökt om att läkemedlet Symkevi, som ges i kombination med Kalydeco, ska ingå i läkemedelsförmånerna, vilket utreds i dnr 2216/2018.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Kalydeco	Filmdragerade tabletter	150 mg	56 st	492666	160 000,00
Kalydeco	Filmdragerade tabletter	150 mg	28 st	393242	70 502,22
Kalydeco	Granulat i dospåse	75 mg	56 st	505332	160 000,00
Kalydeco	Granulat i dospåse	50 mg	56 st	088684	160 000,00

UTREDNING I ÄRENDET

Cystisk fibros (CF) är ett allvarligt och ärftligt tillstånd som innebär att de slemproducerande körtlarna i kroppen inte fungerar normalt. De utsöndrar ett segt slem som framför allt påverkar lungorna och mag-tarmkanalen, med andningsbesvär, infektioner i lungorna och svårighet att uppta näring från mat som följd.

CF orsakas av olika mutationer i generna för jonkanalsproteinet CFTR. De olika mutationerna kan påverka mängden och/eller funktionen av CFTR. F508del är den vanligaste mutationen i CFTR, men även andra mutationsformer förekommer.

Kalydeco kan användas för olika patientgrupper med CF beroende på om läkemedlet används i monoterapi eller i kombinationsregim med Symkevi. Kalydeco innehåller den aktiva substansen ivakaftor och fungerar som en CFTR-förstärkare. Den aktiva substansen i Symkevi, tezakaftor, är en CFTR-korrigerare.

De patientgrupper som berörs av detta ärende är:

- 1- Patienter med mutationer i båda sina CFTR-gener sägs vara *homozygota* för F508del-mutationen och utgör cirka hälften av alla patienter med CF. Denna mutationsform innebär en svår sjukdomsbild. Kalydeco (tabletter) i kombinationsregim med Symkevi är indicerat för behandling av patienter från tolv år och uppåt.
- 2- En mindre andel patienter uppvisar F508del-mutation i en av sina CFTR-gener och då i kombination med en mildare mutation i den andra CFTR-genen. Dessa patienter sägs vara *heterozygota* för F508del-mutationen i kombination med en andra mutation förknippad med residualfunktion i CFTR. Denna mutationsform innebär generellt en någon mildare sjukdomsbild men gruppen har en varierande svårighetsgrad. Kalydeco (tabletter) i kombinationsregim med Symkevi är indicerat för behandling av patienter från tolv år och uppåt.
- 3- Patienter med klass III-gatingmutationer har en allvarlig störning i funktionen för CFTR som jonkanal. Mutationsformen innebär en svår sjukdomsbild. Den vanligaste klass III-gatingmutationen kallas för G551D men även en rad andra mutationsformer förekommer. Kalydeco (tabletter och granulat i dospåse) i monoterapi är indicerat för behandling av patienter från tolv månader och uppåt.

2217/2018

- 4- Patienter med R117H-mutation har en mildare störning i funktionen för CFTR som jonkanal. Mutationsformen är i regel förknippad med mildare sjukdomsbild. Kalydeco (tabletter) i monoterapi är indicerat för behandling av patienter från 18 år och uppåt.

Läkemedelskostnaden (ansökt AUP) för enbart Kalydeco (28 tabletter) är 2 555 kronor per dag. Den totala läkemedelskostnaden per år för Kalydeco i behandlingsregim med Symkevi uppgår till cirka 1 867 000 kronor till ansökt AUP, motsvarande 5 111 kronor per dag för behandlingsregimen.

Läkemedelskostnaden (ansökt AUP) för övriga förpackningsstorlekar och styrkor för Kalydeco för användning i monoterapi är 5 752 kronor per dag. Den totala läkemedelskostnaden per år för Kalydeco vid behandling i monoterapi uppgår till cirka 2,1 miljoner kronor.

TLV, regionerna och företaget har haft trepartsöverläggningar inom ramen för ärendet.

Kalydeco (tabletter) i kombinationsregim med Symkevi för patienter som är homozygota för F508del-mutationen (patientgrupp 1, se ovan)

Den kliniska studien EVOLVE visar att behandling med Kalydeco i kombinationsregim med Symkevi (som tillägg till bästa understödande behandling, BSC) medför 4,0 procentenheter högre lungkapacitet i absoluta termer mätt som FEV₁ hos patienter som är homozygota för F508del-mutationen. Studien rapporterade även en minskad risk för försämringsperioder av lungsjukdomen (pulmonella exacerbationer)

Företaget anser att Orkambi är relevant jämförelsealternativ.

Företaget har kommit in med en kostnadsjämförelse mot Orkambi. Jämförelsen bygger på ansökt AUP för Kalydeco samt Symkevi och fastställt AUP för Orkambi. Denna jämförelse bygger på ett antagande om att dessa behandlingar är effektmässigt jämförbara och att inga andra skillnader i kostnader föreligger mellan behandlingarna, gällande exempelvis hantering av biverkningar. Jämförelsen visar att läkemedelskostnaden vid behandling med Kalydeco i kombinationsregim med Symkevi överstiger läkemedelskostnaderna vid behandling med Orkambi.

Kalydeco (tabletter) i kombinationsregim med Symkevi för patienter som är heterozygota för F508del-mutationen i kombination med en andra mutation förknippad med residualfunktion i CFTR (patientgrupp 2, se ovan)

Den kliniska studien EXPAND visar att behandling med Kalydeco i kombinationsregim med Symkevi (som tillägg till BSC) medför 6,8 procentenheter högre lungkapacitet i absoluta termer mätt som FEV₁ hos patienter som är heterozygota för F508del-mutationen i kombination med en andra mutation förknippad med residualfunktion i CFTR. Studien rapporterade även relevant förbättring av CF-specifik livskvalitet samt minskad risk för försämringsperioder av lungsjukdomen.

Företaget anser att relevant jämförelsealternativ är ingen tilläggsbehandling till BSC.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk modell där Kalydeco i kombination med Symkevi och BSC jämförs med enbart BSC. Modellen bygger huvudsakligen på uppgifter från

2217/2018

den kliniska studien EXPAND. De viktigaste effektmåtten som används i modellen är lungkapacitet mätt med ppFEV1 samt försämringsperioder av lungsjukdomen. I modellen får patienter som behandlas med kombinationen en initialt ökad lungkapacitet följt av en långsammare försämringsperiod av lungkapaciteten, samt färre försämringsperioder av lungsjukdomen. I företagets grundscenario uppskattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till [-----] kronor.

Kalydeco (tabletter och granulat i dospåse) i monoterapi för patienter med en klass III-gatingmutation (patientgrupp 3, se ovan)

De kliniska studierna STRIVE och ENVISION har dokumenterat effekten av Kalydeco (tabletter) i monoterapi hos patienter 12 år eller äldre respektive 6-11 år och med en klass III-gatingmutation av typen G551D. STRIVE-studien visade att behandling med Kalydeco i monoterapi (som tillägg till BSC) medför 10,6 procentenheter högre lungkapacitet i absoluta termer mätt som FEV1. Motsvarande siffra i ENVISION-studien var 12,6 procentenheter. Studierna rapporterade gynnsamma effekter även på andra CF-relaterade sjukdomsmått.

Ytterligare två andra kliniska studier (KIWI och ARRIVAL) har dokumenterat gynnsamma effekter av Kalydeco (granulat i dospåse) i monoterapi mot flera CF-relaterade sjukdomsmått hos patienter från tolv månader till fem år och med en klass III-gatingmutation av typen G551D.

Effekten av Kalydeco (tabletter) i monoterapi hos patienter sex år eller äldre och med klass III-gatingmutationer av andra typer än G551D dokumenterades i den kliniska studien KONNECTION. Patienter som erhöll Kalydeco uppvisade 10,7 procentenheter högre lungkapacitet i absoluta termer mätt som FEV1.

Företaget har kommit in med hälsoekonomiskt underlag avseende enbart Kalydeco tabletter 150 mg vid behandling av patienter med klass III-gatingmutation av typen G551D. Den hälsoekonomiska modellen som tillförts ärendet jämför behandling med Kalydeco som tillägg till BSC med enbart BSC. De viktigaste effektmåtten som används i modellen är lungkapacitet mätt med ppFEV1 samt försämringsperioder av lungsjukdomen. I modellen får patienter som behandlas med Kalydeco en initialt ökad lungkapacitet följt av en långsammare försämringsperiod av lungkapaciteten, samt färre perioder med försämringsperioder av lungsjukdomen. I företagets grundscenario uppskattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till [-----] kronor.

Företaget har inte kommit in med något hälsoekonomiskt underlag som kan användas för en bedömning av kostnaden för användning av Kalydeco vid klass III-gatingmutationer av andra typer än G551D. Inte heller har företaget kommit in med någon hälsoekonomisk analys som kan användas för utvärdering av Kalydeco som granulat i dospåse.

Kalydeco (tabletter) i monoterapi för patienter med R117H-mutation (patientgrupp 4, se ovan)

Den kliniska studien KONDUCT visar att, hos patienter sex år eller äldre och med R117H-mutation, medför behandling med Kalydeco (tabletter) i monoterapi 2,6 procentenheter högre lungkapacitet i absoluta termer mätt som FEV1. Motsvarande siffra hos patienter äldre än 18 år var 5,0 procentenheter.

2217/2018

Företaget har inte kommit in med något underlag som kan användas för att visa om kostnaden för användning av Kalydeco vid R117h-mutation är rimlig.

SKÅLEN FÖR BESLUTET

Den rättsliga regleringen m.m.

15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

I förmånslagen stadgas även följande

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.

9 § Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § ska sökanden och landstingen ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

TLV gör följande bedömning

Cystisk fibros är en långvarig sjukdom som medför en försämrad livskvalitet och en kraftigt förkortad livslängd. TLV bedömer att svårighetsgraden för cystisk fibros är mycket hög.

Kalydeco (tabletter) i kombinationsregim med Symkevi för patienter som är homozygota för F508del-mutationen (patientgrupp 1, se ovan)

TLV bedömer att Kalydeco i kombinationsregim med Symkevi (som tillägg till BSC) medför en måttlig ökning av lungkapaciteten hos patienter som är homozygota för F508del-mutationen.

För dessa patienter finns idag det sjukdomsmodifierande alternativet Orkambi som ingår i läkemedelsförmånerna sedan år 2018 (dnr 45/2018). TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ är Orkambi.

2217/2018

TLV bedömer att Kalydeco i kombinationsregim med Symkevi jämfört med Orkambi är effektmässigt jämförbara. Resultaten från de kliniska studierna tyder dessutom på att Kalydeco i kombinationsregim med Symkevi har en gynnsammare biverkningsprofil jämfört med Orkambi. TLV bedömer att företagets kostnadsjämförelse mot Orkambi är rimlig.

TLV bedömer att företagets kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden (ansökt AUP) vid behandling med Kalydeco i kombinationsregim med Symkevi överstiger läkemedelskostnaderna (fastställt AUP) vid behandling med Orkambi. Dessutom finns en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna för Orkambi som innebär att den faktiska kostnaden för användning av Orkambi är lägre än kostnaden beräknad utifrån AUP.

Kalydeco (tabletter) i kombinationsregim med Symkevi för patienter som är heterozygota för F508del-mutationen i kombination med en andra mutation förknippad med residualfunktion i CFTR (patientgrupp 2, se ovan)

TLV bedömer att Kalydeco i kombinationsregim med Symkevi (som tillägg till BSC) medför en kliniskt relevant ökning av lungkapaciteten samt kliniskt relevant förbättring av CF-specifik livskvalitet hos patienter som är heterozygota för F508del-mutationen i kombination med en andra mutation förknippad med residualfunktion i CFTR.

För dessa patienter saknas idag sjukdomsmodifierande behandlingsalternativ. TLV bedömer därför att BSC är relevant jämförelsealternativ.

TLV bedömer att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Symkevi i kombination med Kalydeco som tillägg till BSC uppgår till mellan 5,7 och 7,1 miljoner kronor jämfört med enbart BSC. I genomsnitt vinner patienter i dessa analyser 3,5 kvalitetsjusterade levnadsår.

Osäkerheterna i de hälsoekonomiska resultaten bedöms vara mycket höga. Detta beror i stor utsträckning på osäkerheter kring hur behandlingen påverkar sjukdomsförloppet över tid och antaganden om behandlingsavbrott i den hälsoekonomiska analysen. TLV antar i sina analyser behandlingsfördelar så som förbättrad livskvalitet och lägre mortalitetsrisk över hela den hälsoekonomiska modellens tidshorisont, trots en mycket begränsad uppföljningstid i den kliniska studien EXPAND (åtta veckor).

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är mycket hög och överstiger den kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår som TLV tidigare accepterat vid sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad och med hög sällsynthet. Dessutom är uppskattningarna av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mycket osäkra.

Kalydeco (tabletter och granulat i dospåse) i monoterapi för patienter med en klass III-gatingmutation (patientgrupp 3, se ovan)

TLV bedömer att monoterapi med Kalydeco (som tillägg till BSC) medför en kliniskt relevant ökning av lungkapaciteten samt gynnsamma effekter på flera andra CF-relaterade sjukdomsmått för patienter med olika typer av klass III-gatingmutationer och i olika åldrar.

För dessa patienter saknas det idag sjukdomsmodifierande behandlingsalternativ inom läkemedelsförmånerna. TLV bedömer därför att det mest relevanta jämförelsealternativet för Kalydeco i monoterapi är enbart BSC. Det finns ett mindre antal patienter i Sverige med klass III-gatingmutationer som behandlas med Kalydeco i monoterapi idag, även om läkemedlet inte ingår i läkemedelsförmånerna.

2217/2018

Den kliniska effekten av Kalydeco vid behandling av patienter med olika klass III-gatingmutationerna förefaller vara jämförbar. TLV anser därför att resultaten från den hälsoekonomiska analysen kan tänkas vara giltig för alla typer av klass III-gatingmutationer. TLV bedömer att det finns en viss osäkerhet i om resultaten från analysen kan extrapoleras till att även omfatta barn under 6 år.

TLV har inte kunnat ta fram någon tillförlitlig uppskattning av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Kalydeco som tillägg till BSC mot enbart BSC baserat tillgängligt underlag. Detta beror på stor osäkerhet kring de baslinjedata som den hälsoekonomiska modellen bygger på. TLV presenterar enbart resultat från olika hälsoekonomiska analyser där antaganden varierar. I dessa analyser varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan 5,6 – 7 miljoner kronor i jämförelse med enbart standardbehandling. I genomsnitt vinner patienter i dessa analyser mellan 4,5 – 5,3 kvalitetsjusterade levnadsår.

TLV antar att, givet samma nivå av lungkapacitet, kostnad för sjukhuskrävande vård är samma för båda behandlingsarmarna. De kliniska studierna av Kalydeco vid behandling av patienter med klass III-gatingmutation av typen G551D har inte kunnat visa statistiskt signifikant minskning av risken för sjukhusläggningar följt av försämringsperioder av lungsjukdomen.

Därutöver justerar TLV antaganden i analyserna om behandlingens påverkan på hälsorelaterad livskvalitet, vilka överlevnadsdata modellen bygger på samt behandlingens påverkan på patienternas lungkapacitet och viktutveckling (weight-age-z-score). När TLV justerar dessa antaganden ökar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i analyserna.

Osäkerheterna i de hälsoekonomiska resultaten bedöms vara mycket höga. Detta beror bland annat på osäkerhet kring baslinjepopulationen och osäkerheter kring hur behandlingen påverkar sjukdomsförloppet på lång sikt. TLV antar i sina analyser behandlingsfördelar så som förbättrad livskvalitet och lägre mortalitetsrisk över hela den hälsoekonomiska modellens tidshorisont.

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är mycket hög och överstiger den kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår som TLV tidigare accepterat vid sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad och med hög sällsynthet. Dessutom är uppskattningarna av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mycket osäkra.

Kalydeco (tabletter) i monoterapi för patienter med R117H-mutation (patientgrupp 4, se ovan)

För CF-patienter 18 år eller äldre med R117H-mutation bedömer TLV den kliniska effekten av monoterapi med Kalydeco på lungkapaciteten som måttlig till god.

TLV bedömer att det utifrån underlaget i ärendet inte går att utvärdera om kostnaden för denna patientgrupp är rimlig.

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

2217/2018

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, överläkaren Inge Eriksson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, universitetslektorn Martin Henriksson samt docenten Gerd Lärfars. Föredragande har varit hälsoekonomen Konstantin Macheridis. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Nima Salari, utredaren Cecilia Tollin samt juristen Åsa Carnefeldt Levin deltagit.

Staffan Bengtsson

Konstantin Macheridis

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.