

Datum

2019-05-23

Vår beteckning

2216/2018

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

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, avslår ansökan om att Symkevi, filmdragerade tabletter ska få ingå i läkemedelsförmånerna.

2216/2018

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 Kalydeco, som ges i kombination med Symkevi, ska ingå i läkemedelsförmånerna, vilket utreds i dnr 2217/2018.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Symkevi	Filmdragerade tabletter	100 mg/150 mg	28 st	396604	70 502,22

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.

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.
- 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.

Symkevi innehåller de aktiva substanserna tezakaftor och ivakaftor. Tezakaftor är en CFTR-korrigerare och ivakaftor är en CFTR-förstärkare. Tillsammans återställer de delvis mängden samt funktionen av CFTR.

Symkevi är avsett för en kombinationsregim med Kalydeco (tabletter 150 mg) för behandling av patienter med cystisk fibros från tolv år som är homozygota för F508del-mutationen eller heterozygota för F508del-mutationen i kombination med en andra mutation förknippad med residualfunktion i CFTR.

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

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

2216/2018

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

Den kliniska studien EVOLVE visar att behandling med Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco (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 akuta exacerbationer av lungsjukdomen.

Företaget anser att Orkambi är relevant jämförelsealternativ.

Företaget har kommit in med en kostnadsjämförelse mot Orkambi. Jämförelsen bygger på ansökt AUP för Symkevi samt Kalydeco 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 Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco överstiger läkemedelskostnaderna vid behandling med Orkambi.

Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco 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 Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco (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 (pulmonella exacerbationer).

Företaget anser att relevant jämförelsealternativ är ingen tilläggsbehandling till BSC.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk modell där Symkevi i kombination med Kalydeco och BSC jämförs med enbart BSC. Modellen bygger huvudsakligen på uppgifter från 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 försämringstakt av lungkapaciteten, samt färre försämringsperioder av lungsjukdomen. I företagets grundscenario uppskattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till [-----] kronor.

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

2216/2018

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.

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

TLV bedömer att Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco (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.

TLV bedömer att Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco jämfört med Orkambi är effektmässigt jämförbara. Resultaten från de kliniska studierna tyder dessutom på att Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco 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 Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco 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.

2216/2018

Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco (tabletter) 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 Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco (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.

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

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.