

Datum
2021-03-25**Vår beteckning**
1749/2020**SÖKANDE**Vertex Pharmaceuticals AB
Torsgatan 13
111 23 Stockholm**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket avslår ansökan om att Kaftrio filmdragerade tabletter, i kombinationsregim med ivakaftor 150 mg tabletter, ska ingå i läkemedelsförmånerna.

1749/2020

ANSÖKAN

Vertex Pharmaceuticals AB har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs enligt följande tabell.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Kaftrio	Filmdragerad tablett	100 mg elexakaftor 50 mg tezakaftor 75 mg ivakaftor	56 tabletter	501123	102 905,00

Läkemedlet Kaftrio är godkänt för behandling i kombination med ivakaftor 150 mg tabletter. Kalydeco är det enda godkända läkemedlet med ivakaftor 150 mg som verksamt substans. Ansökan avser alltså Kaftrio i kombination med Kalydeco. Företaget har även ansökt om att läkemedlet Kalydeco som monoterapi ska ingå i läkemedelsförmånerna (dnr 2591/2020).

Cystisk fibros, CF, 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, Orkambi, Symkevi och Kaftrio. Samtliga läkemedel marknadsförs av företaget Vertex Pharmaceuticals AB.

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 en utökad takkostnad som skulle möjliggöra att Kaftrio i kombination med Kalydeco inkluderas i nuvarande avtalskonstruktion.

UTREDNING I ÄRENDET

Behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco 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).

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 som tillägg till bästa understödande behandling.

1749/2020

Företaget anser att Orkambi (utöver bästa understödjande behandling) utgör relevant jämförelsealternativ för F/F populationen. För F/MF populationen anser företaget att endast bästa understödjande behandling utgör relevant jämförelsealternativ.

Företaget redovisar två randomiserade, dubbelblinda, fas III-studier: AURORA F/MF (24 veckor) samt AURORA F/F (4 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). Med hänvisning till detta underlag hävdar företaget att Kaftrio i kombination med Kalydeco har bättre effekt än jämförelsealternativet för respektive patientpopulation.

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). Detta ger en årsbehandlingskostnad per patient på cirka 2,2 miljoner kronor.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys för varje patientpopulation. Den första jämför Kaftrio i kombination med Kalydeco i tillägg till bästa understödjande behandling, med Orkambi i tillägg till bästa understödjande behandling för F/F-populationen. Den andra analysen jämför Kaftrio i kombination med Kalydeco i tillägg till bästa understödjande behandling, med enbart bästa understödjande behandling för F/MF-populationen.

I företagets grundscenario för F/F-populationen vinner patienter som behandlas med Kaftrio i kombination med Kalydeco 5,21 kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs), jämfört med patienter som får Orkambi. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 2,1 miljoner kronor.

I företagets grundscenario för F/MF-populationen vinner patienter som behandlas med Kaftrio i kombination med Kalydeco 6,72 QALYs, jämfört med patienter som enbart får bästa understödjande behandling. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 2,9 miljoner kronor.

Företaget har även redovisat en total kostnad per vunnet QALY, viktad för de två patientpopulationerna F/F och F/MF, vilken uppgår till cirka 2,5 miljoner kronor.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmåner. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmåner 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.).

Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § förmånslagen ska sökanden och regionerna enligt 9 § samma lag ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

TLV gör följande bedömning

Cystisk fibros (CF) innebär att de slemproducerande körtlarna i kroppen utsöndrar ett alltför segt slem som framför allt påverkar lungorna, mag-tarmkanalen och bukspottskörteln. Sjukdomen är livslång, fortskridande och innebär en försämrad livskvalitet och kraftigt förkortad livslängd för en majoritet av patienterna. TLV bedömer att svårighetsgraden för CF generellt är mycket hög, även om det finns stor individuell variation.

TLV bedömer liksom företaget att Orkambi 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 understödande behandling är relevant jämförelsealternativ eftersom det saknas annan CFTR-modulerande behandling för denna patientgrupp.

I aktuella kliniska studier förbättrades lungfunktionen (mätt som ppFEV₁) genomsnitt med cirka 10 (F/F) respektive 14 (F/MF) 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 effekt. TLV konstaterar dock att underlaget rymmer flera osäkerheter; framför allt är det svårt att bedöma behandlingseffektens storlek bortom tiden för tillgängliga uppföljningsdata. Osäkerheterna är särskilt stora avseende ppFEV₁ och pulmonella exacerbationer (perioder med försämring av respiratoriska symtom), 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 lungkapacitet, mätt som ppFEV₁, får mycket stor påverkan på resultatet. Företaget räknar med att den initiala behandlingseffekten kvarstår över hela modellens tidshorisont. TLV bedömer att detta

1749/2020

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 antaganden 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 effekt av behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco.

I företagets analys noterar TLV att osäkerheter introduceras när livskvalitetsvikter inhämtas från andra källor än de kliniska prövningarna. TLV bedömer dock att det är lämpligt att estimerar livskvalitetsvikter för de olika ppFEV₁-nivåerna i modellen med hjälp av andra studier på CF-populationen som använder preferensbaserade instrument, såsom EQ-5D. Det finns en risk att livskvalitetsvinsten dubbelräknas och därmed överskattas då företaget adderar behandlingsspecifika livskvalitetsvikter till de definierade hälsostadierna i modellen. Vidare bedömer TLV att exkludering av påverkan av biverkningar, förutom för PEx, gör att det finns risk att QALY-vinsten för behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco överskattas.

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

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 scenarioanalyser.

TLV har gjort separata analyser för F/F- och F/MF-populationerna eftersom F/F-populationen omfattas av sidoöverenskommelsen för Orkambi. Denna avtalskonstruktion innebär en årlig maximal totalkostnad för hela patientpopulationen och en beräknad genomsnittlig kostnad per patient och år. Eftersom företagets analys baseras på ansökt pris har TLV justerat denna i enlighet med avtalad kostnad per patient och år i sidoöverenskommelsen. Kostnaden per vunnet QALY överstiger den nivå som TLV vanligtvis accepterar vid sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

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 understödande behandling. I dessa analyser vinner patienter i genomsnitt 2,12 och 3,81 QALYs.

1749/2020

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 pulmonella exacerbationer (PE_x) och 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 pulmonella exacerbationer, 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 Orkambi (45/2018). Det aktuella ärendet skiljer sig från dessa ärenden bland annat då antalet behandlande patienter förväntas bli avsevärt högre än för Orkambi. 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 kostnaderna för användning av Kaftrio i kombination med Kalydeco inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

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, Intressepolitiska chefen Eva-Maria Dufva, Överläkaren Inge Eriksson, Universitetslektorn Martin Henriksson, Docenten Gerd Lärfars samt Överläkaren Maria Strandberg. Föredragande har varit enhetschefen Jonathan Lind Martinsson.

Staffan Bengtsson

Jonathan Lind Martinsson

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.