

**SÖKANDE**

Vertex Pharmaceuticals AB  
Torsgatan 13  
111 23 Stockholm

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket avslår ansökan om att Kalydeco, filmdragerad tablett samt granulat, ska ingå i läkemedelsförmånerna.

## ANSÖKAN

Läkemedlet Kalydeco är godkänt som monoterapi samt som en kombinationsregim med elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor respektive med tezakaftor/ivakaftor. Aktuellt beslut omfattar Kalydeco som monoterapi samt Kalydeco i kombination med elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor som verksamma substanser. Kaftrio är det enda godkända läkemedlet med elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor som verksamma substanser. Beslutet avser alltså Kalydeco som monoterapi samt Kalydeco i kombination Kaftrio. Kalydeco i kombination med tezakaftor/ivakaftor utreds för närvarande av Tandvårds- och läkemedelförmånsverket (TLV) och omfattas inte av detta beslut.

Vertex Pharmaceutical 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)
Kalydeco	Filmraderad tablett	150 mg	28 tabletter*	393242	65 923,00
Kalydeco	Filmraderad tablett	150 mg	56 tabletter	492666	131 846,00
Kalydeco	Granulat	25 mg	56 dospåsar	538435	160 000,00
Kalydeco	Granulat	50 mg	56 dospåsar	088684	160 000,00
Kalydeco	Granulat	75 mg	56 dospåsar	505332	160 000,00

\*Förskrivs endast i kombinationsregim med Kaftrio respektive med tezakaftor/ivakaftor

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 Kalydeco som monoterapi eller i kombination med Kaftrio inkluderas i nuvarande avtalskonstruktion.

## UTREDNING I ÄRENDET

### **Kalydeco som monoterapi**

Kalydeco som monoterapi är avsett för behandling av vuxna, ungdomar och barn i åldern fyra månader och äldre med CF och som har en Klass III-regleringsmutation i CFTR-genen eller en R117H-CFTR-mutation.

Kalydeco innehåller substansen ivakaftor, som förbättrar CFTR-proteinets funktion när det nått cellytan. Behandlingen är avsedd som tillägg till bästa understödande behandling.

Företaget anser att ingen behandling (utöver bästa understödande behandling) utgör relevant jämförelsealternativ till Kalydeco som monoterapi. Detta gäller både vid behandling av patienter med en Klass III-regleringsmutation och patienter med en R117H-mutation.

Avseende patienter med Klass III-regleringsmutation redovisar företaget tre randomiserade, dubbelblinda, fas III-studier (8-48 veckor), två öppna okontrollerade studier (24 veckor) samt en öppen, okontrollerad förlängningsstudie (för vissa patientgrupper finns data upp till 96 veckor). Avseende patienter med R117H-mutation redovisar företaget en randomiserad, dubbelblind, fas III-studie (24 veckor). Företaget presenterar även data från användning i klinisk vardag.

Ansökt pris för Kalydeco tabletter (150 mg ivakaftor) är 132 892,25 kronor (AUP) för 56 tabletter, vilket motsvarar 28 dagars behandling. Den totala läkemedelskostnaden per patient och år uppgår därmed till 1 733 542 kronor (AUP) för Kalydeco tabletter. Ansökt pris för samtliga Kalydeco dospåsar (25 mg, 50mg eller 75 mg ivakaftor) är 161 046 ,25 kronor (AUP), oavsett styrka. Förpackningarna innehåller 56 dospåsar vilket motsvarar 28 dagars behandling. Den totala läkemedelskostnaden per patient och år för dospåsar uppgår därmed till 2 100 791 kronor (AUP).

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som är baserad på en mikrosimuleringsmodell. I den hälsoekonomiska analysen utvärderas Kalydeco som tillägg till bästa understödande behandling, jämfört med enbart bästa understödande behandling, för patienter över sex års ålder med en G551D-mutation, som är den vanligaste Klass III-regleringsmutationen. Företaget har inte kommit in med hälsoekonomiskt underlag som kan användas för att utvärdera användning av Kalydeco hos patienter med en R117H-mutation.

I företagets grundscenario för patienter med en Klass III-regleringsmutation vinner patienter som behandlas med Kalydeco 5,26 kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs), jämfört med patienter som får enbart bästa understödande behandling. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 2,5 miljoner kronor.

### **Kalydeco i kombination med Kaftrio**

Behandling med Kalydeco i kombinationsregim med Kaftrio 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.

2591/2020

Behandlingen är avsedd som tillägg till bästa understödjande behandling.

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 Kalydeco i kombination med Kaftrio med det relevanta jämförelsealternativet Orkambi gjorde företaget en indirekt jämförelse (ITC). Med hänvisning till detta underlag hävdar företaget att Kalydeco i kombination med Kaftrio har bättre effekt än jämförelsealternativet för respektive patientpopulation.

Ansökt pris för Kalydeco, 28 tabletter för kombinationsbehandling, är 66 970,25 kr (AUP). Ansökt pris för Kaftrio är 103 951,25 kr (AUP) för 56 tabletter (vilket motsvarar 28 dagars behandling). 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 Kalydeco i kombination med Kaftrio i tillägg till bästa understödjande behandling, med Orkambi i tillägg till bästa understödjande behandling för F/F-populationen. Den andra analysen jämför Kalydeco i kombination med Kaftrio 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 Kalydeco i kombination med Kaftrio 5,21 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 Kalydeco i kombination med Kaftrio 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

2591/2020

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.

### **Bedömningar avseende Kalydeco som monoterapi**

TLV bedömer liksom företaget att ingen behandling (utöver bästa understödjande behandling) är relevant jämförelsealternativ till behandling med Kalydeco i monoterapi, eftersom det saknas annan CFTR-modulerande behandling för aktuella patientgrupper.

Redovisade studier visar att Kalydeco har god klinisk effekt hos patienter med en Klass III-regleringsmutation. Hos patienter äldre än 6 år förbättrades ppFEV1 med över 10 procentenheter i de kliniska studierna, vilket indikerar mycket god effekt på lungfunktionen. Företaget har också inkommit med data som tyder på att behandling med Kalydeco kan bromsa försämringstakten av lungfunktion hos CF-patienter. TLV bedömer dock att underlaget rymmer osäkerheter och att det är svårt att bedöma behandlingseffektens storlek bortom tiden för tillgängliga uppföljningsdata.

För patienter med en R117H-mutation är det kliniska underlaget begränsat men TLV bedömer den kliniska effekten som måttlig till god. TLV konstaterar också att patientpopulationen är mycket liten (cirka 10 personer i Sverige) och bedömer, med stöd av klinisk expert, att mycket få av dessa förväntas behöva behandling då sjukdomsbilden generellt sett är lindrigare i denna patientpopulation.

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 scenarionalyser.

2591/2020

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 grundscenari. I stället presenterar TLV flera scenarioanalyser.

För patienter med en Klass III-regleringsmutation bedömer TLV att kostnaden per vunnet QALY för Kalydeco kan uppgå till mellan 5,4 och 11,3 miljoner kronor jämfört med enbart bästa understödjande behandling. I dessa analyser vinner patienter i genomsnitt 1,95 till 4,44 QALYs.

TLV gör andra antaganden än företaget rörande läkemedelskostnad efter patentutgång, livskvalitetsvikter och årskostnader för sjukhusinläggningar mellan behandlingsarmarna. TLV justerar även antagande gällande överlevnadsdata, pulmonella exacerbationer, och hur patienternas lungkapacitet utvecklas bortom den tid då data från den kliniska studien finns att tillgå.

Spannet i TLV:s scenarioanalyser beror på antagande om behandlingseffekt på lång sikt, på lungkapacitet efter vecka 24, pulmonella exacerbationer efter vecka 144, och vilken källa som används för överlevnadsdata.

Kostnaden per vunnet QALY överstiger den nivå som TLV tidigare accepterat vid sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Kalydeco som monoterapi inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

### **Bedömningar avseende Kalydeco i kombination med Kaftrio**

TLV bedömer liksom företaget att Orkambi är relevant jämförelsealternativ till Kalydeco i kombination med Kaftrio 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.

I aktuella kliniska studier förbättrades lungfunktionen (mätt som ppFEV<sub>1</sub>) genomsnitt med cirka 10 (F/F) respektive 14 (F/MF) procentenheter hos patienter som behandlades med Kalydeco i kombination med Kaftrio. 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 ppFEV<sub>1</sub> 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 (ppFEV<sub>1</sub>, 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 ppFEV<sub>1</sub>, får mycket stor påverkan på resultatet. Företaget räknar med att den initiala behandlingseffekten kvarstår över hela modellens tidshorisont. TLV bedömer att detta

2591/2020

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 ppFEV<sub>1</sub> kommer att vara över tid, vid behandling med Kalydeco i kombination med Kaftrio jämfört med naturalförloppet. TLV bedömer att osäkerheter gällande långtidseffekter (både huruvida den initiala ökningen för ppFEV<sub>1</sub> 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 Kalydeco i kombination med Kaftrio.

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 ppFEV<sub>1</sub>-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 Kalydeco i kombination med Kaftrio 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 ppFEV<sub>1</sub>-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 Kalydeco i kombination med Kaftrio 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.

2591/2020

TLV gör andra antaganden än företaget rörande följsamhet till behandling, läkemedelskostnad efter patentutgång och hur patienternas lungkapacitet (ppFEV<sub>1</sub>) utvecklas bortom den tid då data från den kliniska studien finns att tillgå. TLV justerar även antagande gällande pulmonella exacerbationer (PE<sub>x</sub>) 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 Kalydeco i kombination med Kaftrio 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.