

Datum
2018-06-14Vår beteckning
45/2018**SÖKANDE**Vertex Pharmaceuticals (Sweden) AB
Torsgatan 37
111 23 Stockholm**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2018-07-01 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Orkambi	Filmdragerad tablett	100 mg/ 125 mg	Blister 112 (4 x 28) tabletter	083886	115 475,00	116 521,25
Orkambi	Filmdragerad tablett	200 mg/ 125 mg	Blister, 112 (4 x 28) tabletter	418179	115 475,00	116 521,25

ANSÖKAN

Vertex Pharmaceuticals (Sweden) AB (företaget) har ansökt om att läkemedlet Orkambi, filmdragerad tablett ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

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 alltför segt slem som framför allt påverkar lungorna och mag-tarmkanalen, med andningsbesvär, infektioner i lungorna och svårighet att tillgodogöra sig maten som följd. CF orsakas av en förändring i CFTR-genen och är ärftlig. I Sverige finns ungefär 670 personer med cystisk fibros. Homozygot F508del-mutationen förekommer hos cirka hälften av CF-patienterna. Cirka 245 patienter i denna grupp är aktuella för behandling med Orkambi (det vill säga minst sex år gamla och utan tidigare genomgången lungtransplantation).

Orkambi är ett kombinationsläkemedel som innehåller de aktiva substanserna lumakaftor och ivakaftor. Den kombinerade effekten av lumakaftor och ivakaftor är att öka mängden och förbättra funktionen av F508del-CFTR vid cellytan. Orkambi är indicerat för behandling av cystisk fibros (CF) hos patienter från sex år och äldre som är homozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen. Läkemedlet fick marknadsgodkännande i november 2015 via den centraliserade proceduren.

Den rekommenderade dosen hos patienter från sex till elva år är två tabletter lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg var tolfte timme och hos patienter som är tolv år och äldre är den rekommenderade dosen två tabletter lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg var tolfte timme.

Effekten och säkerheten av Orkambi, som tillägg till sedvanlig standardbehandling, hos CF-patienter som är tolv år och äldre har studerats i två stora kliniska studier som pågick i sex månader samt en långtidsuppföljning av dessa. Resultaten visar att behandling med Orkambi resulterar i 2,8 procentenheter högre lungkapacitet i absoluta termer mätt som FEV₁. Viss viktuppgång och minskad risk för akuta exacerbationer av lungsjukdomen har också rapporterats från studierna. [----]procent av de studerade patienterna, vilket skulle motsvara cirka 40 patienter i Sverige idag, rapporterades ha relativt bättre effekt av Orkambi. En längre tids uppföljning av patienterna visade också lägre takt i årlig lungkapacitetförlust hos de patienter som behandlades med Orkambi.

Effekten och säkerheten av Orkambi, som tillägg till sedvanlig standardbehandling, hos CF-patienter som är sex till elva år gamla har undersökts i en stor klinisk studie som pågick i sex månader. I studien mättes effekten på lungkapaciteten genom förändringar i LCI-värdet. Behandling med Orkambi resulterade i 1,1 enheter lägre LCI (lägre LCI indikerar bättre lungfunktion). Viss ökad kroppsvikt samt förbättrad livskvalitet rapporterades också från studien.

Företaget anser att relevant jämförelsealternativ till Orkambi som tillägg till standardbehandling är ingen behandling utöver standardbehandling.

För att utvärdera kostnadseffektiviteten har företaget inkommit med en mikrosimuleringsmodell där Orkambi i kombination med standardbehandling jämförs mot enbart standardbehandling. De viktigaste kliniska effektmåtten som används i modellen är

45/2018

lungfunktion mätt med ppFEV1 samt pulmonella exacerbationer. Även den sammanvägda hälsoeffekten, kvalitetsjusterade levnadsår, beräknas.

Priset för Orkambi som används i modellen är 4 161 kronor (AUP) per patient och dag.

I modellen antas patienter som behandlas med Orkambi få en initialt ökad lungfunktion följt av en långsammare försämringstakt av lungfunktionen än om de inte behandlas med Orkambi. Patienter som får Orkambi antas också få färre pulmonella exacerbationer.

Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och landstingen kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och landstingen. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Orkambi inom läkemedelsförmånerna från den 1 juli 2018. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att återbära en del av kostnaden för användningen av Orkambi till landstingen. Sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

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.).

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

TLV bedömer att svårighetsgraden för cystisk fibros är mycket hög. Sjukdomen är långvarig och innebär en försämrad livskvalitet och en kraftigt förkortad livslängd.

TLV delar företagets uppfattning att det mest relevanta jämförelsealternativet är ingen behandling utöver standardbehandling vid cystisk fibros.

Två genomförda kliniska studier med Orkambi visar en måttlig effekt på patienternas lungkapacitet hos CF-patienter som är 12 år och äldre. En annan studie hos CF-patienter som är sex till elva år gamla visar en kliniskt relevant effekt av Orkambi på patienternas lungkapacitet. Det finns dock en mindre patientgrupp som har relativt bättre effekt av behandlingen. Dessa patienter går inte att identifiera innan behandlingen startas.

Behovs- och solidaritetsprincipen innebär att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården.

TLV tillämpar sedan tidigare principen att acceptera en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid behandling av svåra tillstånd än vid behandling av lindriga tillstånd.

Människovärdesprincipen innebär att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet.

Av Prioriteringscentrums rapport i en bilaga till Läkemedels- och Apoteksutredningen (SOU 2014:87) framgår att människovärdesprincipen innebär att patienter med sällsynta och svåra tillstånd så långt som möjligt ska ges lika möjligheter att uppnå god hälsa som patienter med vanligare och svåra tillstånd. Detta innebär att TLV kan acceptera en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid sällsynta tillstånd än för läkemedel som används för större patientgrupper med mycket svåra tillstånd.

Kostnadseffektivitetsprincipen ska vägas in i bedömningen tillsammans med de ovanstående principerna. Även om en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår kan accepteras för behandling av mycket sällsynta och svåra sjukdomar, så kan inte vilken kostnad som helst accepteras.

TLV har i två tidigare fall (Cerezyme och Vpriv för behandling av Gauchers sjukdom dnr 1967/2015 respektive 1970/2015) accepterat en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med vanligare tillstånd mot bakgrund av bland annat tillståndets sällsynthet, det vill säga att det är frågan om få patienter som lider av sjukdomen. TLV tog även hänsyn till att det var ett mycket svårt sjukdomstillstånd för vilket andra behandlingsalternativ saknades. Läkemedlen hade dokumenterat god effekt och det var angeläget att patienterna med Gauchers sjukdom fick fortsatt behandling eftersom de annars riskerade att progrediera i sin sjukdom. TLV bedömde att en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på 2 miljoner kronor kunde anses rimlig för Cerezyme och Vpriv.

För patienter med cystisk fibros saknas det idag andra alternativa sjukdomsmodifierande behandlingar. Övrig behandling som finns idag behandlar endast symptomen av den underliggande sjukdomen. Behandling med Orkambi förbättrar initialt lungfunktionen och fördröjer sedan sjukdomsförloppet genom en långsammare försämringstakt. Läkemedlets

45/2018

effekt har visats måttlig i de kliniska studier som utförts, men vissa patienter har visats ha en relativt bättre effekt av behandlingen. Det är av stort värde för patienterna vid progredierande sjukdomar att fördröja sjukdomens förlopp.

Det är ungefär 245 patienter som kan vara aktuella för behandling med Orkambi. Enligt den godkända indikationen ska behandling endast ges till patienter med en specifik mutation, vilket medför att antalet patienter, för den godkända indikationen, inte kommer att förändras avsevärt över tid.

Det finns en mindre patientgrupp som har visats ha relativt bättre effekt av behandling med Orkambi. Vilka patienter som har relativt bättre effekt kan identifieras först efter en tids behandling. I de kliniska studierna var det [----] procent som hade en relativt bättre effekt. Givet att denna andel är samma i svensk klinisk vardag kommer detta motsvara cirka 40 patienter. I TLV:s grundscenario är det dessa patienter som kvarstår på behandling efter att effekten av behandlingen har utvärderats, senast efter fyra år.

NT-rådet har meddelat TLV, företaget och landstingen att rådet kommer att ställa krav på uppföljning via kvalitetsregister och även kriterier för när behandling bör avslutas. TLV kommer att följa upp patienter som behandlas med Orkambi, utifrån bland annat effektparametrar i CF-registret.

Cystisk fibros är en medfödd sjukdom och behovet av ny sjukdomsmodifierande behandling är stort. TLV konstaterar också att det är fråga om en begränsad patientgrupp som kommer att vara aktuella för behandling med Orkambi. Sidoöverenskommelsen som tillförts ärendet innebär att kostnaden för användning av Orkambi minskar.

Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Orkambi, bedömer TLV att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för Orkambi som tillägg till standardbehandling jämfört med endast standardbehandling är mellan 1 540 000 och 1 650 000 kronor, beroende på hur många patienter och hur länge patienterna behandlas. I TLV:s grundscenario vinner patienter som behandlas med Orkambi 1,65 QALY jämfört med de som behandlas med jämförelsealternativet. Vid en samlad bedömning av ärendet finner TLV att det är rimligt att acceptera en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Orkambi än vad TLV vanligtvis gör vid mycket svåra tillstånd.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Orkambi ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför bifallas. Med anledning av att sidoöverenskommelsen börjar gälla den 1 juli 2018 träder detta beslut i kraft först det datumet.

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, tidigare medicinske rådgivaren Stefan Back, intressepolitiska chefen Eva-Maria Dufva, överläkaren Maria Strandberg samt hälso- och sjukvårdsdirektören

Åsa Himmelsköld. Föredragande har varit seniora juristen Marianne Aufrecht-Gustafsson. Skiljaktig mening av universitetslektorn Martin Henriksson, se nedan.

Staffan Bengtsson

Marianne Aufrecht-Gustafsson

SKILJAKTIG MENING

Jag anser att Orkambi inte ska ingå i läkemedelsförmånerna. Kostnaden för läkemedlet är för hög i förhållande till den hälsa som vinnns.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men måste skickas till TLV. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.