

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Orkambi (lumakaftor + ivakaftor)

Utvärderad indikation

Orkambi är indicerat förbehandling av cystisk fibros (CF) hos patienter från 6 år och äldre som är homozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen

Förslag till beslut

Bifall

Översikt ansökan

Produkten	
Varumärke	Orkambi
Aktiv substans	Lumakaftor + Ivakaftor
ATC-kod	R07AX30
Beredningsform	Filmdragerade tabletter
Företag	Vertex Pharmaceuticals AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2018-07-21
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Behandling av cystisk fibros
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Ingen behandling
Antal patienter aktuella för behandling med Orkambi i Sverige	245 enligt företagets uppskattningar
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor (AIP)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Orkambi	200 mg LUM/125 mg IVA	112 tabletter	115 475	116 521,25
Orkambi	100 mg LUM/125 mg IVA	112 tabletter	115 475	116 521,25

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 45/2018

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

Preliminärt förslag till beslut: Bifall

- Cystisk fibros (CF) innebär att de slemproducerande körtlarna i kroppen inte fungerar normalt. Sjukdomen påverkar flera organ och drabbar framför allt lungorna, mag-tarmkanalen och bukspottskörteln. De vanligaste symtomen består av andningsbesvär, svårbehandlade luftvägsinfektioner, störd matsmältning och mag-tarmbesvär. CF orsakas av en förändring i CFTR-genen och är ärftlig. Homozygot F508del-mutationen är den mest förekommande.
- I Sverige finns ungefär 670 personer med CF. Homozygot F508del-mutation förekommer hos ungefär hälften av patienterna.
- TLV bedömer att svårighetsgraden för cystisk fibros är mycket hög.
- Orkambi innehåller substanserna lumakaftor och ivakaftor. Den sammanlagda effekten blir ökad mängd och förbättrad funktion av CFTR-proteinet vid cellytan.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Orkambi är ingen behandling.
- Effekten och säkerheten av Orkambi hos CF-patienter ≥ 12 år har studerats i två pivotala studier samt en långtidsuppföljning av dessa. Sammantaget visar studierna en måttlig effekt av Orkambi på patienternas lungkapacitet mätt genom förväntat FEV1-värde (ett mått på utandningsvolym). En kliniskt relevant effekt av Orkambi på lungfunktionen mätt genom lung clearance index (LCI) har också visats hos CF-patienter 6-11 år gamla.
- Det finns en andel av patienter som får relativt bättre effekt av behandling med Orkambi. I de kliniska studierna motsvarade det [----] procent av patienterna som behandlades med Orkambi.
- På grund av en dålig kostnadseffektivitet om alla patienter får livslång behandling, har TLV undersökt kostnadseffektiviteten i att en viss andel av patienterna avslutar behandling efter fyra år, de som inte har mer än begränsad respons på behandlingen. CF-läkare som TLV har varit i kontakt med bedömer att denna behandlingsstrategi är kliniskt relevant att följa.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten är parametrar relaterade till läkemedelskostnaden samt läkemedlets effekt.
- Priset för Orkambi som används i den hälsoekonomiska modellen är cirka 116 500 kronor (AUP) per förpackning (112 tabletter), detta motsvarar en dagskostnad på cirka 4 200 kronor om dagen.
- Osäkerheten i resultaten är mycket hög och ligger främst i läkemedlets långsiktiga effekt och hur stor andel av patienterna som får relativt bättre effekt av behandlingen.
- Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och landstingen kring de osäkerheter som är förknippade med det hälsoekonomiska underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och landstingen där den genomsnittliga behandlingskosten baseras på antal behandlade patienter. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Orkambi inom läkemedelsförmånerna från den första 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.
- Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Orkambi, bedömer TLV att kostnaden per vunnet QALY för Orkambi som tillägg till standardbehandling jämfört med endast standardbehandling är mellan 1,54 – 1,65 miljoner kronor beroende på hur många patienter som behandlas. Denna beräkning gäller under förutsättning att bara de patienter som får mycket bra respons på behandlingen kvarstår efter 4 år. I TLV:s grundscenario vinner patienterna som behandlas med Orkambi i genomsnitt 1,65 QALYs jämfört med de som behandlas med jämförelsealternativet.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	5
1.1	Cystisk fibros	5
1.2	Läkemedlet.....	6
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	6
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	7
2	Hälsoekonomi	16
2.1	Effektmått	16
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	20
3	Resultat	21
3.1	Företagets grundscenario.....	21
3.2	TLV:s grundscenario	23
3.3	Samlad bedömning av resultaten	27
4	Subvention och prisnivåer i andra länder	27
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	27
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	27
5	Regler och praxis	28
5.1	Den etiska plattformen	28
5.2	Författningstext m.m.	28
5.3	Praxis.....	28
6	Sammanvägning	31
Bilagor		34
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	34

1 Medicinskt underlag

1.1 Cystisk fibros

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Socialstyrelsens informationsdatabas över ovanliga diagnoser¹.

Cystisk fibros (CF) innebär att de slemproducerande körtlarna i kroppen inte fungerar normalt. De utsöndrar ett alltför segt slem som framför allt påverkar lungorna, mag-tarmkanalen och bukspottskörteln. De vanligaste symtomen består av andningsbesvär, långdragna och svårbehandlade luftvägsinfektioner, störd matsmältning med dålig viktutveckling, fettinnehållande diarréer men också svåra kroniska förstoppningar hos en del. Även gallblåsan och levern kan skadas. Sjukdomen går i dagsläget inte att bota och innebär en gradvis försämring. Prognosen kan dock förbättras om behandling inleds i ett tidigt stadium. Det föds cirka 20 barn med cystisk fibros i Sverige varje år. I hela landet finns för närvarande cirka 670 personer med sjukdomen. CF diagnostiseras ofta vid födelsen eller under första levnadsåret, men kan, vid lindrigare form, även diagnostiseras mycket senare. Den förväntade medianlivslängden ligger numera på cirka 50 år i Sverige jämfört med cirka 26 år på 1980-talet.

Andningsrelaterade händelser står för nästan 80 procent av dödsfallen vid cystisk fibros². Mot den bakgrunden utgör bromsad försämring av lungfunktionen ett viktigt mål vid behandlingen. Ett mått på graden av lungskada är procent av förväntat normalt FEV₁-värde³ för ålder, kön och längd (= ppFEV₁). Data visar på en årlig ppFEV₁-förlust på 1-3 procentenheter vid cystisk fibros⁴. Tidigt i sjukdomsutvecklingen drabbas främst de minsta luftvägarna som sitter långt ut i lungan. Spirometri anses vara okänslig för att upptäcka en obstruktion i dessa. Lung clearance index (LCI) är ett mått på hur snabbt lungan töms på en stabil gas (ofta kväve) vid normal andning och avspeglar obstruktionen i de minsta luftvägarna bättre och rekommenderas allt oftare vid uppföljning av barn (<12 år) och individer med mild sjukdom⁵.

CF orsakas av förändringar (mutationer) i genen för proteinet CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) och är ärftlig. CFTR sitter i cellmembranet på de celler som bekläder olika körtelgångar (epitelceller) och fungerar som en klorid- och bikarbonatkanal. Hittills har man i CFTR-genen funnit över 2000 olika mutationer varav F508del utgör den vanligaste formen. Cirka 50 procent av de svenska CF-patienterna uppvisar denna mutationstyp i båda sina CFTR-gener (en mutation i vardera genen från respektive förälder) och sägs då ha en homozygot F508del-mutation. Ytterligare 40 procent har denna mutationstyp i endast en av sina CFTR-gener. F508del-mutationen leder till en defekt i bearbetningen (veckningen) och transporten av bildat CFTR-protein upp till cellytan. Proteinets får även låg sannolikhet för kanalöppning. Defekt i CFTR-funktionen gör att sekretet i luftvägarna/gångsystemen dräneras på sitt innehåll av elektrolyter och vatten.

¹ Informationsdatabas över ovanliga diagnoser, Socialstyrelsen, 2016

² O'Sullivan BP, Freedman S D. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009; 373: 1891-904

³ FEV₁ = Forcerad Expiratorisk Volym efter en sekund. FEV₁ bestäms med spirometri och anger den maximala volym luft som kan andas ut under första sekunden efter maximal inandning. Lägre värden på ppFEV₁ betecknar svårare lungsjukdom.

⁴ Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010 Jul;9(4):250-6.

⁵ Kent L, Reix P, Innes J A et al. Lung clearance index: Evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. On behalf of the European Cystic Fibrosis Society Clinical Trial Network (ECFS-CTN) Standardisation Committee. *Journal of Cystic Fibrosis* 13 (2014) 123-138

Intorkat sekret utgör en bra grogrund för långdragna och svårbehandlade luftvägsinfektioner som på sikt leder till försämrad lungfunktion. Personer med cystisk fibros har också ovanligt salt svett. Svetttest med haltbestämning av kloridjoner är en validerad biomarkör på defekt CFRT-funktion och utgör ett viktigt diagnostiskt verktyg. Det finns dock inget direkt samband mellan värdet på svetttest och graden av lungfunktionsnedsättning.

1.2 Läkemedlet

Orkambi är ett kombinationsläkemedel och innehåller de aktiva substanserna lumakaftor och ivakaftor. Läkemedlet är klassat som ett säräkemedel och fick marknadsgodkännande i november 2015 via den centraliserade proceduren.

1.2.1 Indikation

Behandling av cystisk fibros (CF) hos patienter från 6 år och äldre som är homozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen.

1.2.2 Verkningsmekanism

Lumakaftor är en CFTR-korrigerare. Medlet förbättrar CFTR-proteinets bearbetning (veckning) och transport upp till ytan av epitelcellen. Ivakaftor är en CFTR-förstärkare och ökar CFTR-proteinets sannolikhet för kanalöppning (eller gating) vid cellytan. Den kombinerade effekten av lumakaftor och ivakaftor blir då ökad mängd samt förbättrad funktion av CFTR vid cellytan. De exakta mekanismerna för hur lumakaftor och ivakaftor utövar sina effekter på CFTR-proteinet är emellertid inte kända.

1.2.3 Dosering/administrering

Orkambi bör endast förskrivas av läkare med erfarenhet av att behandla cystisk fibros. Om patientens genotyp är okänd ska en noggrann och validerad genotypningsmetod användas för att bekräfta förekomsten av F508del-mutationen i båda genvarianterna av CFTR-genen.

Tabell 1 Dosering Orkambi

Ålder	Dos av Orkambi	Total daglig dos
6 till 11 år	Två lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg tabletter var 12:e timme	lumakaftor 400 mg/ ivakaftor 500 mg
12 år och äldre	Två lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg tabletter var 12:e timme	lumakaftor 800 mg/ ivakaftor 500 mg

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

I Sverige baseras behandling av CF på ett europeiskt konsensusdokument⁶. 2011 översattes detta dokument till svenska av Svenska Läkaresällskapet⁷. I Sverige finns fyra CF-centra för barn och vuxna: Göteborg, Lund, Stockholm och Uppsala. Arbetet bedrivs i team bestående av läkare, sjuksköterska, fysioterapeut, dietist, kurator, psykolog och sekreterare (lokala skillnader kan förekomma)⁸. Sjukdomen går i dagsläget inte att bota. Till stor del handlar behandlingen om symtomlindring och att fördröja sjukdomens följder. Behandlingen innebär exempelvis läkemedel, vitaminer, andningsgymnastik och fysisk träning. Behandlingen kan i stora drag delas in i dessa områden:

⁶ Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H (2005) Standard of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros.* 4(1):7-26.

⁷ Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H (2011) Vårdriktlinjer för patienter med Cystisk fibros: en europeisk konsensus.

⁸ Socialstyrelsen, 2016

- **Slemmobilisering:** Pulmozyme, bronkvidgare samt koksalt inandas, följt av andningsgymnastik med PEP-mask, eventuellt även ventilator. Bronkvidgare/kortison samt eventuellt slemlösnande läkemedel (exempelvis Bisolvon i tablettform).
- **Övrig medicinerig:** Omeprazol vid refluxbesvär, Ursosalk vid leverpåverkan, insulin vid diabetes. Dagligt bulkmedel mot förstoppning, samt vid akut förstoppning. Smärtstillande läkemedel vid smärta samt nasala steroider, eventuellt koksalt och/eller antibiotika vid nässymtom. Vitamin D och E i kombination med kalk mot vitaminbrist samt osteoporos. Återkommande svampinfektioner på grund av antibiotikabehandling kan vara ett problem och kräver långvarig behandling.
- **Antibiotika:** Intravenösa kurer 2 – 4 gånger per år, 10 – 14 dagar per gång vid akuta exacerbationer (försämringar) i luftvägarna. Tablettkurer däremellan (ciprafloxacin eller flukloxacillin). Antibiotika i inhalationsform som komplettering.
- **Näsa:** Eventuella återkommande operationer med utrymning av sinus.
- **Egen träning:** 3 – 5 gånger per vecka. Exempelvis löpning eller/och gymnastik beroende på patientens tillstånd.

Behandlingen vid cystisk fibros är individuell på grund av stor variation i sjukdomens svårighetsgrad och symtom. Påverkan av miljö, variationer i genetiska mutationer och förekomst av gynnsamma mutationer i andra gener (som kan modifiera konsekvensen av en ofördelaktig mutation i CFTR-genen) är några förklaringar till symtomvariationen.

Cystisk fibros har en stor inverkan på det dagliga livet för patienter och deras familj. Det är inte alls ovanligt att en typisk CF-patient behöver lägga ned minst 2 timmar dagligen på att sköta sin sjukdom och att patienterna i regel är sjukskrivna under de intravenösa antibiotikakurerna. I Sverige ges däremot kurer nästan alltid i hemmet.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Orkambi är en tilläggsbehandling till ordinarie behandling. Företaget har angivit ingen behandling som jämförelsealternativ. I den hälsoekonomiska modellen anges detta som en jämförelse mellan Orkambi+SoC (Standard of Care, standardbehandling) och enbart SoC.

TLV:s bedömning: I dagsläget finns inget annat likvärdigt behandlingsalternativ till Orkambi. TLV bedömer därför att ingen behandling är relevant jämförelsealternativ.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

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

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Tabell 2 sammanfattar kliniska studier med Orkambi.

Tabell 2 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Design	Jämförelsealternativ	Antal patienter	Primärt effektmått	Utfall
TRAFFIC ⁹	Randomiserad, dubbelblind, 24 veckor	Placebo	549 ≥ 12 år	Absolut förändring i ppFEV1 från baslinjen [§]	Orkambi: +2,16 % Placebo: -0,44 % Gruppskillnad: 2,60 %*
TRANSPORT ¹⁰	Randomiserad, dubbelblind, 24 veckor	Placebo	559 ≥ 12 år	Absolut förändring i ppFEV1 från baslinjen [§]	Orkambi: +2,85 % Placebo: -0,15 % Gruppskillnad: 3,00 %*
TRAFFIC, TRANSPORT – poolad analys	Randomiserad, dubbelblind, 24 veckor	Placebo	1 108 ≥ 12 år	Absolut förändring i ppFEV1 från baslinjen [§]	Orkambi: +2,49 % Placebo: -0,32 % Gruppskillnad: 2,81 %*
PROGRESS ¹¹	Uppföljningsstudie av patienter från TRAFFIC och TRANSPORT. 96 veckor	Ingen kontrollgrupp	1 030 ≥ 12 år	Säkerhet Absolut förändring i ppFEV1 från baslinjen (sekundärt mått)	Samma säkerhetsprofil som i moderstudierna ppFEV1 0,5 % högre efter 96 veckor (p=0,2806)
Studie 011B ¹²	Öppen, okontrollerad, 24 veckor	Ingen kontrollgrupp	58 6-11 år	Säkerhet Absolut förändring i LCI från baslinjen (sekundärt mått)	Vältolererat hos barn LCI minskade med 0,88 från utgångsvärdet 9,99
Studie 109 ¹³	Randomiserad, dubbelblind, 24 veckor	Placebo	206 6-11 år	Absolut förändring i LCI från baslinjen	Orkambi: -1,0 Placebo: +0,1 Gruppskillnad: -1,1*
Studie 110 ¹⁴	Extension av 011B och 109	Ingen kontrollgrupp	204 6-11 år	Absolut förändring i LCI från baslinjen	-1,07**

* Signifikant skillnad mellan grupperna till förmån för Orkambi

**Resultatet gäller patienter som fick Orkambi i studierna samt ytterligare 24 veckors extensionsbehandling

§ Medelvärde av förändringarna från baslinjen vid vecka 16 och 24

TRAFFIC och TRANSPORT - metod

Studierna TRAFFIC (549 patienter) och TRANSPORT (559 patienter) hade identiska upplägg inklusive liknande patientpopulationer och utvärderade identiska primära och sekundära effektmått. En, i förväg planerad, poolad analys av studiernas resultat har också genomförts.

Studierna var randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade med en uppföljningstid på 24 veckor. De inkluderade patienterna var 12 år eller äldre (snittålder 25 år, snitt-BMI

⁹ Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR (2015) N Engl J Med; 373(3):220-31.

¹⁰ Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR (2015) N Engl J Med; 373(3):220-31.

¹¹ Konstan M W, McKone E F, Moss R B et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. Lancet Respir Med 2017; 5: 107-18

¹² Milla C E, Ratjen F, Marigowda G et al. Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Apr 1;195(7):912-920

¹³ Ratjen F, Hug C, Marigowda G et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2017; 5: 557-67

¹⁴ Data on file Vertex

21,0 kg/m²) med homozygot F508del-mutation i CFTR-genen. Patienterna skulle ha stabil CF samt ppFEV₁ i intervallet 40-90 procent (snittvärde 61 procent). 81 screenade patienter visade sig sedermera ha ppFEV₁ < 40 procent då behandlingarna skulle inledas. Behandling av dessa fortsatte planenligt i de olika behandlingsarmarna. Materialet stratifierades baserat på kön, ålder (< eller ≥ 18 år) och graden av lungfunktion vid baslinjen (ppFEV₁ < 70 eller ≥ 70 procent). Randomisering av patienterna skedde i 1:1:1 förhållande till endera:

- placebo
- lumakaftor 600 mg x 1 + ivakaftor 250 mg x 2
- lumakaftor 400 mg x 2 + ivakaftor 250 mg x 2

Behandlingarna gavs som tillägg till sedvanlig standardbehandling vid cystisk fibros.

Exkluderade var bland andra patienter med pågående akut luftvägsinfektion, pågående eller nyligen genomgången episod av akut pulmonell exacerbation under de senaste fyra veckorna före behandlingsstart, leverenzymstegringar på minst tre gånger den övre normalgränsen, måttligt-svårt nedsatt njurfunktion, genomgången organtransplantation eller kronisk kolonisation med bakterier kända för att inducera en påtaglig försämring av lungfunktionen. Det förelåg viss obalans mellan placebo- och Orkambi-armen avseende andel patienter, som vid baslinjen, erhöll behandling med inhalationsantibiotika (69,5 procent i placeboarmen och 61 procent hos patienter behandlade med lumakaftor 400mg/ivakaftor 200mg).

Primärt effektmått:

Absolut förändring i ppFEV₁ från basvärdet mätt som medelvärdet av förändringarna från baslinjen vid vecka 16 och 24 utgjorde studiernas primära effektmått. Båda studierna hade mycket hög (99 procent) statistisk styrka för att upptäcka en absolut skillnad mellan Orkambi och placebo på minst 5 procentenheter.

Sekundära effektmått i nedåttstigande ordning:

- relativ förändring i ppFEV₁ (snittvärdet av vecka 16 och 24)
- absolut förändring i BMI (vecka 24)
- absolut förändring i CFQ-R¹⁵ (vecka 24)
- andel patienter med relativ ökning av ppFEV₁ på minst fem procent (snittvärdet av vecka 16 och 24)
- pulmonella exacerbationer - totalt (under 24 veckor)
- pulmonella exacerbationer som krävde sjukhusinläggning (poolad analys)
- pulmonella exacerbationer som krävde intravenös antibiotikakur (poolad analys)

Det utfördes inga svetttester i studierna.

Resultat

Då det inte föreligger avgörande skillnader i behandlingseffekt mellan de olika lumakaftor-doserna i TRAFFIC och TRANSPORT, ligger fokus i denna redovisning på den godkända doseringen 400 mg/250 mg x 2 (nedan kallat Orkambi).

TRAFFIC

¹⁵ CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire Revised) är ett patientrapporterat skattningsverktyg som är särskilt framtaget för patienter med andningsrelaterade sjukdomar. Skalan går från 0 till 100 och högre siffra betecknar bättre livskvalitet. En ökning på 4 poäng brukar betraktas som kliniskt signifikant effekt.

ppFEV1 ökade med 2,16 procentenheter från basvärdet i Orkambi-gruppen ($p < 0,0001$ d.v.s. signifikant ökning) och sjönk med 0,44 procentenhet i placebogruppen. Gruppsskillnaden (2,60 procentenheter) var statistiskt signifikant ($P = 0,0003$) till förmån för Orkambi.

Resultaten av TRAFFIC-studiens sekundära effektmått sammanfattas i Tabell 3.

Tabell 3 TRAFFIC - Sammanfattning över sekundära effektmått

	Placebo	Orkambi	Gruppsskillnad
Relativ förändring i ppFEV1	-0,34 %	+3,99%	4,33%*
Absolut förändring i BMI	+0,19	+0,32	0,13**
Absolut förändring i CFQ-R	+1,10	+2,60	1,50**
Andel med relativ ökning av ppFEV1 på minst 5%	22,3%	36,8%	Oddsquot 2,06***
Antal exacerbationer (frekvens per 48 veckor)	112 (1,07)	73 (0,71)	Risquot 0,66***

*Statistiskt signifikant skillnad till förmån för Orkambi

** Ingen statistisk signifikant skillnad mellan grupperna

***Ingen signifikant skillnad mellan grupperna inom ramen för hierarkisk testprocedur

TRANSPORT

ppFEV1 ökade med 2,85 procentenheter från basvärdet i Orkambi-gruppen ($p < 0,0001$ d.v.s. signifikant ökning) och sjönk med 0,15 procentenhet i placebogruppen. Gruppsskillnaden (3,00 procentenheter) var statistiskt signifikant ($P = 0,0001$) till förmån för Orkambi.

Resultaten av TRANSPORT-studiens sekundära effektmått sammanfattas i Tabell 4.

Tabell 4 TRANSPORT - Sammanfattning över sekundära effektmått

	Placebo	Orkambi	Skillnad
Relativ förändring i ppFEV1	0,00 %	+5,25%	5,25%*
Absolut förändring i BMI	+0,07	+0,43	0,36*
Absolut förändring i CFQ-R	+2,81	+5,66	2,85**
Andel med relativ ökning av ppFEV1 på minst 5%	22,5%	41,2%	Oddsquot 2,38***
Antal exacerbationer (frekvens per 48 veckor)	139 (1,18)	79 (0,67)	Risquot 0,57***

*Statistiskt signifikant skillnad till förmån för Orkambi

** Ingen statistisk signifikant skillnad mellan grupperna

***Ingen signifikant skillnad mellan grupperna inom ramen för hierarkisk testprocedur

TRAFFIC och TRANSPORT - Poolad analys

ppFEV1 ökade med 2,49 procentenheter från basvärdet i Orkambi-gruppen ($p < 0,0001$ d.v.s. signifikant ökning) och sjönk med 0,32 procentenhet i placebogruppen. Gruppsskillnaden (2,81 procentenheter) var statistiskt signifikant ($P = 0,0001$) till förmån för Orkambi.

Resultaten på sekundära effektmått i den poolade analysen sammanfattas i

Tabell 5 TRAFFIC och TRANSPORT – Poolad analys - Sammanfattning över sekundära effektmått

	Placebo	Orkambi	Skillnad
Relativ förändring i ppFEV1	-0,17 %	+4,64%	4,81%*
Absolut förändring i BMI	+0,13	+0,37	0,24*
Absolut förändring i CFQ-R	+1,88	+4,10	2,22**
Andel med relativ ökning av ppFEV1 på minst 5%	22,4%	39,0%	Oddsquot 2,22*
Antal exacerbationer (frekvens per 48 veckor)	251 (1,14)	152 (0,70)	Risquot 0,61*
Exacerbationer som krävde sjukhusinläggning - frekvens per 48 veckor	0,45	0,17	Risquot 0,39*
Exacerbationer som krävde intravenös antibiotika-behandling - frekvens per 48 veckor	0,58	0,25	Risquot 0,44*

*Statistiskt signifikant skillnad till förmån för Orkambi

** Ingen statistisk signifikant skillnad mellan grupperna

Randomiseringen i TRAFFIC och TRANSPORT var stratifierad baserat på lungfunktionsstatus vid screeningen (ppFEV1 ≥ 70 procent eller < 70 procent). Av de screenade patienterna hade 342 ett ppFEV1-värde ≥ 70 procent och 730 ett ppFEV1-värde < 70 procent. Behandling med Orkambi ledde till 3,3 procentenheter högre ppFEV1 mot placebo hos patienter med ppFEV1 < 70 procent (P<0,0001 för skillnad). Hos patienter med ppFEV1 ≥ 70 procent var skillnaden mot placebo 1,9 procentenheter och nådde inte gränsen för statistisk signifikans.

81 screenade patienter i TRAFFIC och TRANSPORT hade ett ppFEV1-värde < 40 procent när behandlingarna skulle starta. En post-hoc analys (analys som inte var planerad från början) av studiens resultat hos dessa visade 3,3 procent högre ppFEV1 jämfört med placebo (p=0,036 för skillnad). Hos patienter med ppFEV1 > 40 procent vid start (den absoluta majoriteten av patienterna) var FEV1-ökningen 2,8 procent (p<0,0001)¹⁶.

[-----

-----]

[-----]
[-----]
[-----]

Enligt företagets analyser uppfyllde cirka [----] procent av alla inkluderade patienter i studierna med Orkambi alla de ovannämnda kriterierna.

PROGRESS

1 030 patienter som avslutade de pivotala studierna TRAFFIC och TRANSPORT inkluderades i en 96 veckor lång uppföljning. Patienter som hade fått aktiv behandling i moderstudierna fortsatte med samma behandling även i PROGRESS. Patienter som i TRAFFIC och TRANSPORT hade erhållit placebo randomiserades till en av två undersökta doserna av lumakaftor 600 mg x 1 + ivakaftor 250 mg x 2 eller lumakaftor 400 mg x 2 + ivakaftor 250 mg x 2. Det fanns alltså ingen kontrollgrupp i PROGRESS. Den totala uppföljningstiden blev 120 veckor (24 veckor i moderstudierna + 96 veckors extra uppföljning).

¹⁶ Elborn J S, Ramsey B W, Boyle M P et al. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fi brosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup: a pooled analysis. Lancet Respir Med 2016; 4: 617–26

Primärt effektmått i PROGRESS var säkerhet vid långtidsbehandling. Sekundära effektmått var bland andra absolut förändring (från baslinjen) i ppFEV₁, BMI och CFQ-R samt antal inträffade fall av pulmonella exacerbationer.

Resultat

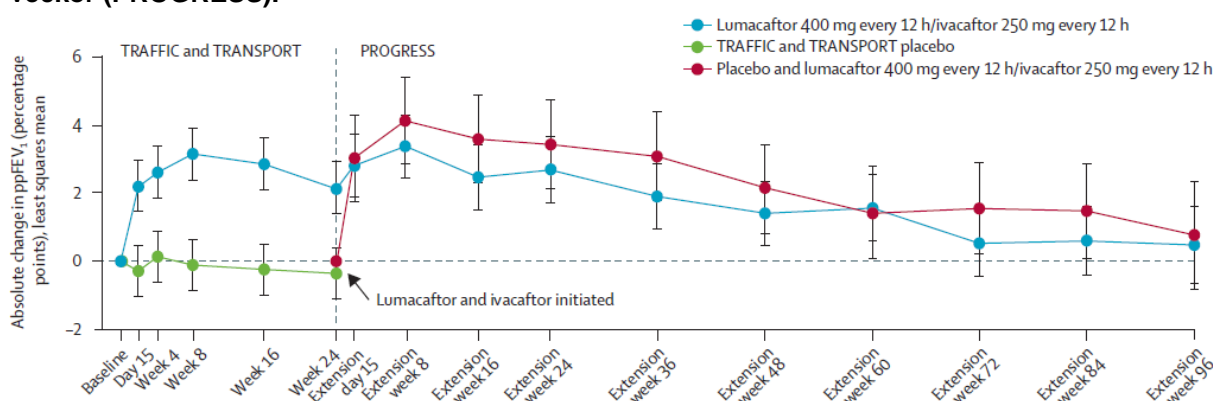
Båda doserna av lumakaftor/ivakaftor resulterade i snarlik effekt- och säkerhetsprofil. Fokus i denna redovisning ligger därför på den godkända doseringen 400 mg/250 mg x 2. 82 procent av patienterna avslutade 72 veckors uppföljningen i PROGRESS. På grund av förändringar i Orkambi:s kommersiell tillgänglighet i USA var det dock endast 42 procent som avslutade den planerade 96 veckor långa uppföljningen.

Säkerheten i PROGRESS påminde i stort sett om säkerheten rapporterad i moderstudierna. Efter 96 veckors uppföljning noterades en blodtrycksförhöjning från 113,4/68,7 mm Hg (värdet i baslinjen av moderstudierna) till 118,0/72,8 mm Hg hos patienter som gick från lumakaftor/ivakaftor till lumakaftor/ivakaftor.

Patienter som hade fått Orkambi i moderstudierna och fortsatte med samma behandling i PROGRESS uppvisade 0,5 procentenhet (ej signifikant) högre ppFEV₁ vid vecka 72 och 96 jämfört med baslinjen i moderstudierna. Patienter som bytte från placebo i moderstudierna ökade sitt FEV₁-värde med 1,5 procentenheter (p=0,0254 d.v.s. signifikant) vid vecka 72 men med endast 0,8 procentenhet (ej signifikant) vid vecka 96.

I figur 1 nedan redovisas resultaten över det primära effektmåttet absolut förändring i ppFEV₁ från studierna TRAFFIC/TRANSPORT samt PROGRESS.

Figur 1 Förändring i ppFEV₁ under 24 veckor (TRAFFIC/TRANSPORT) samt efterföljande 96 veckor (PROGRESS).



Då det saknades kontrollgrupp i PROGRESS matchades 455 Orkambi-behandlade patienter i PROGRESS med 1 588 patienter i ett amerikanskt CF-registermaterial. Registerpatienterna var > 12 år gamla med homozygot F508del-mutation i CFTR-genen och var Orkambi-obehandlade. Vidare baserades matchningen på förekomst av kända riskfaktorer för försämring av lungfunktion hos CF-patienter. Den årliga lungfunktionsförsämringen skattades till 1,33 procentenheter i Orkambi-gruppen mot 2,29 procentenheter i registermaterialet. Denna skillnad motsvarade 42 procent lägre årlig lungfunktionsförlust i relativa termer. Det framgår inte av studierapporten om skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant.

BMI ökade med 0,96 kg/m² (p<0,0001) för patienter med aktiv behandling i moderstudierna och med 0,76 (p<0,0001) för patienter som bytte från placebo (båda 96 veckors data och ökningarna gäller från basvärden i moderstudierna). CFQ-R ökade med 3,5 (p=0,0018) hos patienter med aktiv behandling i moderstudierna och med 0,5 (p=0,7665) för patienter som bytte från placebo (båda 96 veckors värden och ökningarna gäller från basvärden på

moderstudierna). Frekvensen pulmonella exacerbationer var 0,65 och 0,69 per patientår för patienter med aktiv behandling i moderstudierna respektive patienter som bytte från placebo. Motsvarande siffra i moderstudiernas placeboarm var 1,14.

Studie 011B

I en öppen okontrollerad fas 3-studie undersöktes säkerheten och effekten av sex månaders behandling med 200 mg lumakaftor/250 mg ivakaftor två gånger dagligen hos 58 barn (6-11 år gamla) med cystisk fibros som var homozygota för F508del-mutationen. Studiens primära syfte var att undersöka behandlingens säkerhet, men sekundärt utvärderades även effekten på ppFEV₁, BMI, svettklorid, CFQ-R och lung clearance index (LCI)¹⁷. På biverkningssidan noterades leverenzymstegringar på minst tre gånger den övre normalgränsen hos 19,3 procent, en högre siffra jämfört med "vuxenstudierna". Ökningarna av ppFEV₁, BMI och CFQ-R var 2,5 procentenheter (utgångsvärde 91 procentenheter), 0,64 kg/m² respektive 5,4 poäng. Svettklorid sjönk med 24,8 mmol/L och LCI sjönk med 0,88 (utgångsvärde 9,99). Alla förändringar, förutom ökningen av ppFEV₁, var statistiskt signifikanta. Utebliven signifikant ökning av ppFEV₁ förklaras dels av materialets storlek och dels deltagarnas höga ppFEV₁ vid baslinjen som antyder lindrigare lungpåverkan.

Studie 109

I en annan randomiserad dubbelblind och placebokontrollerad fas 3-studie undersöktes effekten och säkerheten av sex månaders behandling med 200 mg lumakaftor/250 mg ivakaftor två gånger dagligen hos 206 barn (6-11 år gamla) med cystisk fibros som var homozygota för F508del-mutationen. Behandlingarna gavs som tillägg till sedvanlig behandling vid cystisk fibros.

För inklusion krävdes ppFEV₁ ≥ 70 procent (basvärde 90 procent) och lung clearance index (LCI) ≥ 7,5 (basvärde 10,3). Studiens primära effektmått var absolut förändring av LCI från basvärdet. Studien hade hög (90 procent) statistisk styrka för att upptäcka en absolut minskning av LCI på minst 0,68 från basvärdet efter behandling med Orkambi. Sekundära effektmått var placebokorrigerade förändringar av ppFEV₁, BMI, svettkloridkoncentration och CFQ-R.

Kombinationsbehandlingen ledde till en sänkning av LCI (= bättre lungfunktion) och svettklorid med 1,1 respektive 20,8 mmol/L jämfört med de placebobehandlade patienterna. Samtidigt ökade ppFEV₁ med 2,4 procentenheter, BMI med 0,1 kg/m² och CFQ-R med 2,5. Alla förändringar, med undantag av ökningen i BMI, var kliniskt signifikanta. Studien var för liten för att utvärdera effekten på pulmonella exacerbationer. Infektiösa pulmonella exacerbationer rapporterades som biverkan och dessa förelåg hos 19 procent i Orkambi-gruppen jämfört med 18 procent i placebogruppern.

Allvarliga oönskade händelser inträffade hos 13 procent i lumakaftor/ivakaftor-gruppen mot 11 procent i placebogruppern. Leverenzymstegringar på minst tre gånger den övre normalgränsen noterades hos 13 procent i lumakaftor/ivakaftor-gruppen mot 8 procent i placebogruppern. Det noterades en akut paradoxal minskning av ppFEV₁ efter intag av lumakaftor/ivakaftor som var mest påtaglig under det första dygnet. ppFEV₁ minskade med 5,5 procentenheter två timmar efter dosintaget, med 7,7 procentenheter 4-6 timmar efter dosintaget och med 4,1 procentenheter 24 timmar efter dosintaget. I EPAR¹⁸ för produkten hänvisas till andra mindre studier med Orkambi som visat samma akuta negativa effekt på

¹⁷ LCI bestäms ofta genom s.k. kväveutsköljning genom att patienten andas in ren syrgas och man mäter den volym syrgas som behövs för att sänka halten av kväve i lungorna till < 1/40-del av utgångsvärdet. Denna volym divideras med individens vilolungvolym (den luftvolym som är kvar i lungorna efter en normal utandning) och presenteras som LCI. För barn anges ofta 7,5 som den övre normalgränsen för LCI. Ett högt LCI-värde tyder på obstruktion i de minsta luftvägarna samt ojämn lungventilation. LCI hos barn med cystisk fibros ligger ofta på > 10. Det är i dagsläget oklart hur stor sänkning av LCI är att betrakta som kliniskt (inte bara statistiskt) relevant. Baserat på mätmetodens tillförlighet, rekommenderar närverket för kliniska studier inom det europeiska läkarsällskapet för cystisk fibros (ECFS-CTN) en sänkning på minst 1,00 hos barn

¹⁸ EMA/667775/2015. Assessment report. Orkambi. 24 September 2015

ppFEV₁. Tillverkaren kommer att belysa mekanismerna för denna påverkan i framtida studier, enligt EPAR.

Studie 110

De inkluderade patienterna i studierna 011B och 109 kommer att följas upp i ytterligare 72 veckor och erbjudas aktiv behandling med Orkambi inom ramen för extensionsstudien 110 (total behandlingstid 96 veckor). Studien är fortfarande pågående men företaget har inkommit med en del resultat från interimanalyser.

Hos patienter som fick Orkambi i studierna 011B och 109 resulterade ytterligare 24 veckors extensionsbehandling med Orkambi (total uppföljningstid 48 veckor) i följande förändringar från basvärdena:

- LCI -1,07
- Svettklorid -24,2 mmol/L
- BMI +0,80 kg/m²
- ppFEV₁ +2,8 procentenheter

Resultat från en ännu längre uppföljning presenteras för 44 patienter i 011B-studien som har avslutat 72 veckor lång extensionsbehandling (total behandlingstid 96 veckor). Hos dessa noteras 1,67 kg/m² högre BMI och 2,6 procentenheter högre ppFEV₁. Resultat avseende LCI och svettklorid finns i dagsläget inte redovisade.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Biverkningar:

Nästan samtliga patienter i Orkambi- (95,8 procent) och placebo- (95,9 procent) -gruppen hade biverkningar. Incidensen av biverkningar som ledde till behandlingsuppehåll var 5,7 procent i Orkambi-gruppen och 6,8 procent i placebogruppen hos CF-patienter \geq 12 år gamla. Motsvarande siffror för permanent behandlingsutsättning på grund av biverkningar var 4,2 respektive 1,6 procent hos samma patientpopulation. Från studie 109 hos CF-patienter 6-11 år gamla har permanent behandlingsutsättning på grund av biverkningar rapporterats hos 3 procent i Orkambi-gruppen mot 2 procent i placeboarmen.

De vanligaste biverkningarna var pulmonella exacerbationer på grund av CF, hosta, huvudvärk och ökad slemproduktion. Majoriteten av biverkningarna som sågs i fas III-studierna var milda eller medelsvåra. Förhöjda levervärden har rapporterats hos patienter som får Orkambi. Eftersom ett samband med leverskada inte går att utesluta rekommenderas leverfunktionstester innan behandling inleds med Orkambi, var tredje månad under det första behandlingsåret och därefter årligen. För patienter med anamnes på förhöjning av levervärden bör tätare övervakning övervägas.

I EMA:s rapport uppges att oftalmologiska bieffekter har setts vid ivakaftor-behandling i djurstudier samt i observationella studier av barn under 12 år. EMA har därför uppmanat företaget att, för de allvarligaste biverkningarna (som förhöjda levervärden och oftalmologiska bieffekter), lägga till varningstexter samt information till forskrivare i SPC:n om att utföra regelbundna kontroller av patienternas levervärden samt oftalmologiska förändringar.

Allvarliga biverkningar:

Incidensen av allvarliga biverkningar var högre i placebogruppen (28,6 procent) än i Orkambi-gruppen (20,1 procent). De mest förekommande av de allvarliga biverkningarna var ökad kreatininfosfokinas (ett muskelenzym) i blodet, onormala levertester, bronkospasmer, hemoptys (hosta blod från luftvägarna) samt pulmonella exacerbationer på grund av CF.

Incidensen av allvarliga biverkningar som bedömdes vara orsakade av studieläkemedlet var 2,2 procent i placebogruppen och 3,0 procent i Orkambi-gruppen. Detta beror på att många av rapporterade biverkningar kan vara orsakade av själva sjukdomstillståndet.

TLV:s bedömning: Orkambi är det första godkända CF-läkemedlet med sjukdomsmodifierande egenskaper. Sammantaget bedömer TLV effekten av Orkambi som måttlig hos CF-patienter 12 år och äldre. Hos barn (6-11 år gamla) bedömer TLV att behandling med Orkambi leder till en kliniskt signifikant förbättring av lungkapaciteten.

TLV anser att tillgängliga data i dagsläget är otillräckliga för att bedöma säkerheten av behandling med Orkambi hos patienter med svår lungsjukdom (ppFEV₁<40 procent).

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA bedömer biverkningsprofilen för Orkambi som acceptabel.

2 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk modell som jämför kostnad och effekt mellan Orkambi som tillägg till standardbehandling (Standard of Care, SoC) med enbart standardbehandling. Orkambi leder enligt företaget till ett förbättrat sjukdomsförlopp och förbättrad lungfunktion (ppFEV₁) i ett första skede efter vilket lungfunktionen försämrar i långsammare takt än hos patienterna i komparatorarmen. Orkambi leder även till en minskning i antalet pulmonella exacerbationer och ett förbättrat näringsintag jämfört med om patienten endast skulle behandlas med nuvarande standardbehandling. Medan dagens standardbehandling enbart kontrollerar symtomen vid CF, leder Orkambi enligt företaget till en förbättring av symtomen. Denna förbättring vägs mot ett mycket högt ansökt läkemedelspris.

Modellen som företaget skickat in är en mikrosimuleringsmodell¹⁹, utformad för att estimerar kliniska utfall, hälsoutfall och kostnader mellan Orkambi + SoC och enbart SoC. Tidshorisonten i modellen är under en livstid. Patientpopulationen i modellen är enligt godkänd indikation, det vill säga patienter med CF i åldern 12 år och äldre som är homozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen. Baslinjekaraktäristika motsvarar patienter i de två pivotala studierna TRAFFIC och TRANSPORT, där patienterna bland annat skulle ha en stabil CF samt ha en FEV₁ ≥ 40 % och ≤ 90 % av förväntad normal FEV₁ för ålder, kön och längd. Detta motsvarar moderat till svår lungsjukdom.

Modellen tar ett samhällsekonomiskt perspektiv och diskonteringsräntan för både kostnad och effekt är 3 procent. Modellcyklerna är 4 veckor långa under modellens första två år och årliga under resterande tid.

I varje modellcykel i simuleringen följer modellen patientens lungfunktion (ppFEV₁), weight-for-age-z-score, risken att drabbas av en pulmonell exacerbation, ålder, BMI, sannolikheten för en lungtransplantation, sannolikheten för biverkningar, diabetesstatus, olika infektionsstatus och sannolikheten för behandlingsavbrott. Beroende på om patienten får Orkambi eller inte utvecklas ppFEV₁, risken att drabbas av pulmonell exacerbation samt weight for age z score olika. Simuleringar baseras på resultaten i de kliniska prövningarna samt analys av data från kvalitetsregister. Dessa faktorer påverkar i sin tur patientens överlevnad och livskvalitet (QALYs) och de sjukdomsrelaterade kostnaderna.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

Effektmåtten som inkluderas i modellen är lungfunktion mätt i ppFEV₁, pulmonella exacerbationer, weight-for-age-z-score, diabetes, lungtransplantation och överlevnad. Dessa effektmått har mätts i TRAFFIC och TRANSPORT varifrån de hämtats för att informera modellens första 24 veckor. Det finns även en uppföljningsstudie, PROGRESS, vilken innebär att det totalt finns 120 veckor studiedata.

Lungfunktion (ppFEV₁)

Observerade värden för lungfunktion (ppFEV₁) appliceras direkt från TRAFFIC och TRANSPORT de första 24 veckorna för båda behandlingsarmarna. Från vecka 25 och framåt extrapoleras lungfunktionen baserat på PROGRESS-studien för Orkambi-armen. I komparatorarmen har lungfunktionen hämtats från två studier, Konstan (2007) och Konstan (2012).

Första 24 veckorna

Under de första 16 veckorna i modellen använder företaget att den genomsnittliga förbättringen mellan vecka 16 och 24 i TRAFFIC/TRANSPORT, vilket motsvarar en genomsnittlig

¹⁹ Varje patient körs igenom modellen två gånger, en gång med Orkambi+SoC och en gång med enbart SoC.

förbättring av lungfunktionen på 2,8 procentenheter för patienter behandlade med Orkambi. Från vecka 16–24 antar företaget i sitt grundscenario att lungfunktionen är oförändrad.

Patienterna i placeboarmen antas ha en oförändrad lungfunktion vid vecka 24 jämfört baslinjen i den hälsoekonomiska modellen. I studierna sågs dock en försämring.

Vecka 25 och framåt

Försämringen i Orkambiarmen beräknas som en 42 procent långsammare försämringstakt relativt jämförelsearmen.

I jämförelsearmen används två studier, Konstan (2007) och Konstan (2012), för att informera modellen om takten med vilken lungfunktionen försämras. Detta eftersom PROGRESS-studien saknar placeboarm. Takten för försämringen av lungfunktionen antas vara beroende av ålder.

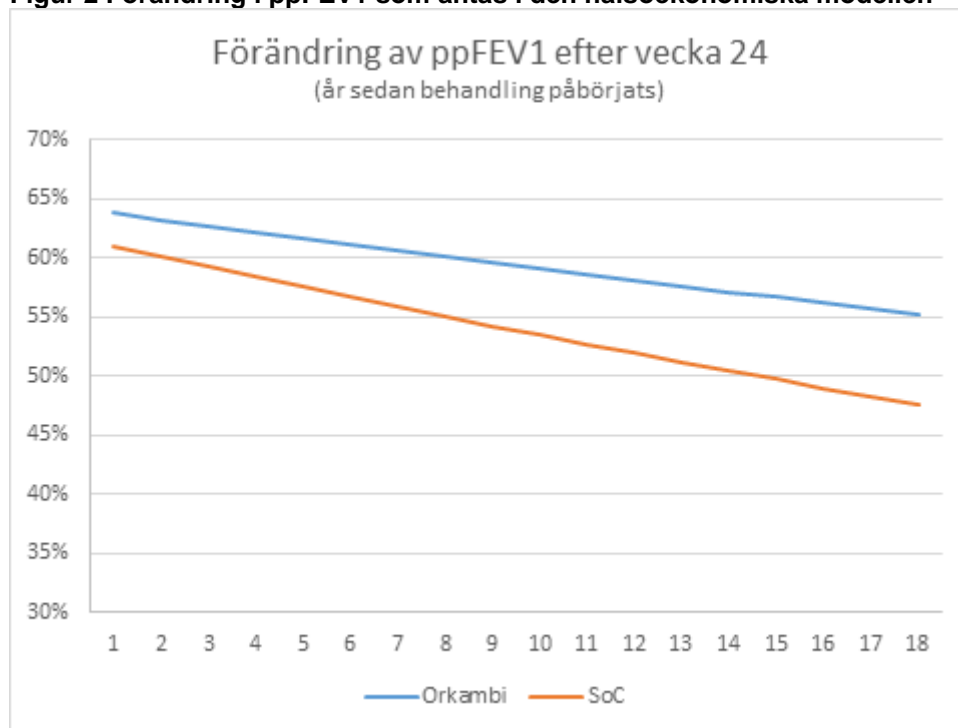
Mot bakgrund av studierna av Konstan applicerar man följande årlig försämring i modellen:

- Under 18 år appliceras en försämring om 2,34 procentenheter.
- Från 18 till 24 år appliceras en försämring om 1,92 procentenheter.
- Från 25 år och äldre appliceras en försämring om 1,45 procentenheter.

I figur 2 illustreras vilken förändring på lång sikt av lungfunktion som dessa antaganden leder till.

Företaget antar i modellen att lungfunktion mätt med ppFEV1 inte går under 15 procent. Detta i syfte att undvika vad företaget beskriver som orealistiskt låga nivåer av ppFEV1. Siffran baseras på utlåtanden av företagets experter.

Figur 2 Förändring i ppFEV1 som antas i den hälsoekonomiska modellen



I grafen antas ålder över 25 år

Pulmonell exacerbation

De pulmonella exacerbationer som inkluderas i modellen är de som antingen kräver inläggning på sjukhus eller intravenös antibiotika. För jämförelsearmen skattas den årliga incidensen för pulmonell exacerbation med utgång i lungfunktion och det förväntade antalet pulmonella exacerbationer. Det senare har hämtats från två publikationer (Whiting 2014a och Goss 2007) som baseras på registerdata från USA:s CF-register.

Denna ekvation är åldersberoende så till vida att den tar hänsyn till om patienten är upp till 18 eller över 18 år gammal.

Med hjälp av resultaten från TRAFFIC och TRANSPORT har företaget beräknat en riskkvot på 0,442 för pulmonella exacerbationer för patienterna i Orkambiarmen jämfört jämförelsearmen. Med hjälp av denna riskkvot beräknas förekomsten av pulmonella exacerbationer för Orkambiarmen.

Weight-for-age-z-score

Weight-for-age-z-score antas vara konstant över hela tidshorisonten i modellen för jämförelsearmen. För de patienter som får Orkambi appliceras en absolut ökning med 0,068 vid vecka 24, baserat på den placebojusterade ökningen vid vecka 24 i TRAFFIC och TRANSPORT. Denna ökning antas sedan behållas hela tidshorisonten.

Diabetes

Risken att drabbas av diabetes finns i varje modellcykel och antas vara samma i båda behandlingsarmarna.

Lungtransplantation

De patienter som har en lungfunktion lägre än 30 procent av normal antas vara aktuella för lungtransplantation. Av dessa patienter antas i modellen att 24,7 procent får en lungtransplantation, baserat på det brittiska CF-registret.

Överlevnad

I modellen används två delar för att beräkna överlevnaden, dels åldersrelaterad risk framtagen från det brittiska CF-registret samt individuella patientkaraktäristika.

Överlevnadsdata från brittiska CF-registret

Enligt företaget saknas det tillräckliga data för överlevnad i det svenska CF-registret, varför de hämtat överlevnadsdata från det brittiska registret. Överlevnadsanalysen utfördes i enlighet med NICE riktlinjer kring beräkning av överlevnadsdata i ekonomiska utvärderingar. Analysen baserade sig på publicerade Kaplan-Meier kurvor på CF-överlevnad i Storbritannien, motsvarande 6 082 patienter grupperade i olika födelsekohorter från 1985 till 2008. Flera olika sannolikhetsfördelningar testades, se figur 2 nedan. Weibullfördelningen användes sedan i företagets grundscenario. Weibullkurvan innebär 0 procent överlevnad vid 80 års ålder och en medianöverlevnad på 40,8 år.

Individuella patientkaraktäristika relaterat till överlevnad

Den åldersrelaterade risken, som beskrivs ovan, anpassas efter nio individuella patientkaraktäristika som antogs prediktera överlevnad vid CF: ålder, lungfunktion (ppFEV1), kön, weight-for-age-z-score, infektionsstatus för S aureus respektive B cepacia, diabetes, och antalet akuta pulmonella exacerbationer per år.

Behandlingsavbrott och följsamhet till behandling

Behandlingsavbrott och följsamhet baseras på observationer från TRAFFIC och TRANSPORT.

Under de första två åren antas 13,2% av patienterna avbryta behandlingen årligen, det vill säga att den avbrottsfrekvens som observerats i studierna används de första två åren i den hälsoekonomiska modellen. Efter detta antas inga patienter avbryta behandlingen.

Följsamheten till behandlingen är 96,5 procent i modellen. Företaget gör även en känslighetsanalys med 90 procents följsamhet.

Effekt för patienter 6 – 11 år

Företaget har inkommit med en komplettering rörande patienter mellan 6-11 år. Effekt har studerats i tre kliniska studier, varav en var dubbelblindad placebokontrollerad. Sammantaget visar studierna att patienterna fått förbättrad lungkapacitet, mätt med LCI, samt positiva effekter på BMI och pulmonella exacerbationer.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att effekten i modellen under studieperioden är inlagd i modellen på ett sätt som återspeglar studieresultaten.

Vidare bedömer TLV att det finns osäkerheter kopplade till hur behandlingseffekten extrapoleras i modellen. Det finns studiedata för 120 veckor, och i modellen används samma behandlingseffekt från vecka 25 till dess att patienten avslutar behandling, vilket i genomsnitt är efter 17 år. Denna behandlingsfördel har direkt påverkan på överlevnaden.

Gällande patienter från 6 år gör TLV bedömningen att det rimligt endast utgå från den hälsoekonomiska modellen som inkluderar patienter från 12 år.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitetsvikterna i modellen är främst beroende av patientens lungfunktion och upplevelsen av en pulmonell exacerbation. Patientens livskvalitet är även beroende av huruvida patienten blir lungtransplanterad eller inte.

Livskvalitet beroende av lungfunktion (ppFEV₁) och pulmonella exacerbationer

EQ-5D-data samt data på lungfunktion och pulmonella exacerbationer hämtas från TRAFFIC- och TRANSPORT-studierna. Dessa data användes för att ta fram en ekvation som inkluderar lungfunktion och förekomsten av pulmonella exacerbationer som prediktion för EQ-5D-index. Resultaten från EQ-5D i TRAFFIC och TRANSPORT är höga, över 60 procent av observationerna hade en nytto-vikt lika med 1, vilket innebär perfekt hälsa. Företaget framför att detta sannolikt beror på att patienter med CF vant sig vid att ha en kronisk sjukdom.

En multivariat regressionsanalys användes på studiedatan för att modellera relationen mellan upplevelsen av en pulmonell exacerbation, lungfunktion och EQ-5D-index. Nyttovikterna varierar som en funktion av lungfunktion och en pulmonell exacerbation. Nyttovikterna varierar därför över tid eftersom de kliniska karakteristikerna varierar över tid.

I en känslighetsanalys har företaget använt en studie av Whiting et al. 2014²⁰ som presenterar livskvalitet utifrån ppFEV₁.

Livskvalitet beroende av lungtransplantation

Nyttovikterna efter lungtransplantation är hämtade från en studie skriven av Whiting et al.¹⁵. Nyttovikterna är i studien oberoende av patientens sjukdom och behandling före lungtransplantation. Whiting använde sig av EQ-5D-mätningar från patienter med bilateral lungtransplantation eftersom dessa patienter troligtvis är de patienter som med störst sannolikhet har CF. Beräkningen resulterade i en nytto-vikt på 0,81.

²⁰ Whiting P, Al M, Burgers L, Westwood M, Ryder S, et al. (2014) Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. 18(18): 1-106.

TLV:s bedömning: Nyttovikterna som uppmättes i studien visade inga större skillnader mellan behandlingsarmarna. Detta beror troligtvis på att patienter med CF vant sig vid sjukdomen då de levt med sjukdomen under hela sin livstid.

Mot bakgrund av detta bedömer TLV att den beräkning företaget gjort där de använder de nyttovikter som uppmätts i de kliniska studierna är relevant för analysen.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Det ansöka priset för Orkambi är 116 521,25 kronor per förpackning, vilken räcker till 28 dagars behandling. Doseringen är 2 tabletter två gånger dagligen, vilket ger en kostnad per dag om 4 161,47 kronor baserat på läkemedlets AUP. Under ett år blir läkemedelskostnaden ungefär 1,5 miljoner kronor per patient. Behandlingen pågår till dess att patienten avbryter behandling av kliniska anledningar eller till dess att patienten dör. I modellen behandlas genomsnittspatienten i 17 år med Orkambi i företagets analys.

Kostnaden för standardbehandling antas vara lika i båda armarna i modellen. Standardbehandlingen är mycket individuell och inkluderar läkemedel (till exempel antibiotika och slemlösande preparat), vitaminer (på grund av näringsbrist), andningsgymnastik och fysisk träning.

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 där den genomsnittliga behandlingens kostnaden beror av totalt antal behandlade patienter. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Orkambi inom läkemedelsförmånerna från den första 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.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Svenska data saknas enligt företaget på resursutnyttjande vid CF. Därför har företaget använt sig av data från en brittisk studie specifikt riktade till patienter med CF i Storbritannien. Patienterna i studien bar antingen på G551D-mutationen eller den aktuella F508del-mutationen. Tvåårsdata kunde extraheras från totalt 200 patienter och har räknats om till svenska kronor. I Tabell 6 nedan visas de kostnader som finns i modellen resulterar i, uppdelat på lungfunktion. Företaget räknar med att patienter som behandlas med Orkambi har 61 procent lägre sjukhuskostnader i genomsnitt.

Tabell 6 Vårdkostnader för olika sjukdomsstadier – resultat i modellen uppdelat på lungfunktion

ppFEV1	Kategori	SoC (SEK)	Orkambi+SoC (SEK)
ppFEV1>70%	Totala kostnader	250 522	222 267
ppFEV1 40-69%	Totala kostnader	429 224	354 635
ppFEV1<40%	Totala kostnader	625 640	458 943

Kostnaden för lungtransplantation inkluderas i modellen och delas upp på ingrepp (906 000 kronor) uppföljning första året (32 000 kronor) samt uppföljning efterföljande år (23 500 kronor).

Vid behandling med Orkambi behöver patienterna fem levertester fler och ett ytterligare läkarbesök än de som enbart får standardbehandling under det första året. Efterföljande år får de Orkambi-behandlade patienterna ett ytterligare levertest. Detta resulterar i en

merkostnad för Orkambi-patienterna om 1 622 kronor under det första året och 32 kronor efterföljande år.

Kostnader för biverkningar inkluderas även i modellen. De biverkningar som antas leda till ytterligare kostnader är dyspné och onormal andning, motsvarande 11 934 kronor vardera. Dessa biverkningar drabbar cirka 16 respektive 12 procent av patienterna som får standardbehandling och cirka 28 och 20 procent av patienterna som får Orkambi. Övriga biverkningar, så som diarré, illamående och smärta i munhålan antas ha negligerbara kostnader.

2.2.3 Indirekta kostnader

Produktionsbortfall vid pulmonella exacerbationer inkluderas i företagets analys. Vid varje pulmonell exacerbation antar företaget att patienten förlorar 21,7 arbetsdagar, vilket motsvarar 124 timmar. Detta baserades på en post hoc studien av TRAFFIC och TRANSPORT. Andelen av patienterna mellan 19 och 65 år som arbetar var enligt företagets svenska experter 60–70 procent, vilket leder företaget att använda 65 procent i modellen. Kostnaden per förlorad arbetstimme baserar sig på genomsnittslönen i den svenska befolkningen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att de kostnader som inkluderas i modellen är rimliga.

Indirekta kostnader till följd av produktionsbortfall inkluderas inte i TLV:s grundscenari, men redovisas i en separat analys.

3 Resultat

I de hälsoekonomiska analyserna jämförs användning av Orkambi som tillägg till standardbehandling med enbart standardbehandling. Företaget har i sitt grundscenari baserat på ansökt AUP beräknat kostnaden per vunnet QALY till cirka [----] miljoner kronor. Detta gäller en behandlingsstrategi där alla patienter behandlas livet ut. Företagets grundscenari redovisas i stycke 3.1.2 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 3.1.3.

TLV:s redovisar grundscenarion dels baserat på ansökt AUP och dels baserat på den återbäring som företaget och landstingen har enats om i den sidoöverenskommelse de avser att teckna för att hantera de risker och osäkerheter som finns i det hälsoekonomiska underlaget. Baserat på ansökt AUP beräknar TLV kostnaden per vunnet QALY till cirka [----] miljoner kronor. Med den överenskomna återbäringen beräknar TLV kostnaden per vunnet QALY till mellan 1,54 – 1,65 miljoner kronor, beroende på hur många patienter som behandlas. Detta är med en behandlingsstrategi där bara de som har relativt bättre effekt på behandlingen fortsätter att behandlas efter 4 år. TLV:s grundscenarion redovisas i 3.2.2 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 3.2.3.

3.1 Företagets grundscenari

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenari

I sitt grundscenari har företaget gjort följande antaganden:

- Patienter som endast ges standardbehandling har ingen försämring i lungfunktion de första 24 veckorna.
- ppFEV₁ antas inte bli lägre än 15 procent.

- Det brittiska CF-registret används för att beräkna överlevnad för patienter som ges standardbehandling, resursutnyttjande samt risk för lungtransplantation.
- Under de första två åren antas 13,2% av patienterna avbryta behandlingen med Orkambi årligen.
- Följsamheten till behandling med Orkambi antas vara 96,5 procent.
- Försämringstakten är långsammare för patienter som behandlas med Orkambi jämfört med enbart standardbehandling så länge behandling pågår.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företaget grundscenario är kostnaden per vunnen QALY [----] miljoner kronor. Behandling med Orkambi och standardbehandling kostar totalt 14,4 miljoner kronor mer än behandling med enbart standardbehandling, men patienterna vinner [----] kvalitetsjusterade levnadsår om de behandlas med Orkambi. Resultaten redovisas i Tabell 7.

Tabell 7 Resultat i företagets grundscenario

	Orkambi	Standardbehandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnader	[----]	[----]	[----]
Inläggning på sjukhus	[----]	[----]	[----]
Biverkningar	[----]	[----]	[----]
Övriga direkta kostnader	[----]	[----]	[----]
Indirekta kostnader	[----]	[----]	[----]
Kostnader, totalt	[----]	[----]	[----]
Levnadsår (LY)	[----]	[----]	[----]
QALYs	[----]	[----]	[----]
Kostnad per vunnet levnadsår för Orkambi			[----]
Kostnad per vunnet QALY för Orkambi			[----]

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har gjort ett antal känslighetsanalyser där kostnaden per QALY varierar mellan [---] och [----] miljoner kronor.

Enligt företaget ökar ICER [----] procent jämfört med grundscenariot om svenska vikter används istället för UK-vikter.

Tabell 8 Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Försämringstakt ppFEV1	[----]	[----]	[----]	[----]
Pulmonella exacerbationer	[----]	[----]	[----]	[----]
Nyttovikter	[----]	[----]	[----]	[----]
Behandlingsavbrott - vecka 97 till år 15	[----]	[----]	[----]	[----]
Extrapolering av överlevnad	[----]	[----]	[----]	[----]
Följsamhet till behandlingen	[----]	[----]	[----]	[----]

3.2 TLV:s grundscenario

Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och landstingen kring de osäkerheter som är förknippade med det hälsoekonomiska underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och landstingen där den genomsnittliga behandlingskosten beror på antal behandlade patienter. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Orkambi inom läkemedelsförmånerna från den första 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.

TLV presenterar analyser både till ansökt AUP och med den återbäring som företag och landsting har enats om i den sidoöverenskommelse som avses tecknas.

Företaget har enbart beräknat kostnaden per vunnet QALY för livslång behandling. Men på grund av hög en ICER om alla patienter får livslång behandling har TLV också undersökt kostnadseffektiviteten i att en viss andel av patienterna avslutar behandling efter ett fyra, de som inte har mer än begränsad respons på behandlingen.

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

De antaganden som skiljer TLV:s grundscenario från företagets är:

- Alla patienter antas behandlas under fyra år för att sedan utvärdera effekten.
- Endast patienter som har relativt bättre effekt antas fortsätta behandling. [-----

-----]
- Under år [----] kommer företaget att ge en återbäring till landstingen som ger samma kostnad för Orkambi som under år [----].
- Efter år [----] kommer företaget att ge en återbäring till landstingen som motsvarar [----] procent av det ansökta priset till AUP.
- I jämförelsearmen används den försämring som observerades i studierna.
- Indirekta kostnader till följd av produktionsbortfall inkluderas inte

TLV har delgetts att vid ett positivt förmånsbeslut beträffande Orkambi avser NT-rådet att ställa krav på uppföljning via kvalitetsregister och även upprätta kriterier för när behandling bör avslutas. Landstingen kommer tillsätta ett nationellt behandlingsråd.

3.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario är kostnaden per QALY [----] miljoner kronor till ansökt AUP.

Det grundscenario som baseras på den sidoöverenskommelse som företaget och landstingen avser att teckna utgår från två analyser som sedan har viktats. I den första analysen inkluderas patienter som efter fyra år inte uppnår de kriterier som ställts upp för att fortsätta behandling. I den andra analysen inkluderas patienter som efter fyra år uppnår de kriterier som har ställts upp för att fortsätta behandling. Dessa två analyser viktas utifrån den fördelning av patienter som har visats i TRAFFIC och TRANSPORT, där [----] procent av patienterna uppnådde dessa kriterier.

Tabell 9 Resultat i TLV:s grundscenario utan sidoöverenskommelse

	Orkambi	Standardbehandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnader	[----]	[----]	[----]
Inläggning på sjukhus	[----]	[----]	[----]
Biverkningar	[----]	[----]	[----]
Övriga direkta kostnader	[----]	[----]	[----]
Indirekta kostnader	[----]	[----]	[----]
Kostnader, totalt	[----]	[----]	[----]
Levnadsår (LY)	[----]	[----]	[----]
QALYs	[----]	[----]	[----]
Kostnad per vunnet levnadsår för Orkambi			[----]
Kostnad per vunnet QALY för Orkambi			[----]

Tabell 10 Resultat i TLV:s grundscenario inklusive sidoöverenskommelse (patienter som avbryter behandling efter 4 år), 245 patienter

	Orkambi	Standardbehandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnader	[----]	[----]	[----]
Övriga behandlingskostnader	[----]	[----]	[----]
Kostnader, totalt	[----]	[----]	[----]
Levnadsår (LY)	[----]	[----]	1,04
QALYs	[----]	[----]	0,99
Kostnad per vunnet QALY för Orkambi			1 711 167

Tabell 11 Resultat i TLV:s grundscenario inklusive sidoöverenskommelse (patienter som fortsätter behandling efter 4 år), 245 patienter

	Orkambi	Standardbehandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnader	[----]	[----]	[----]
Övriga behandlingskostnader	[----]	[----]	[----]
Kostnader, totalt	[----]	[----]	[----]
Levnadsår (LY)	[----]	[----]	4,91
QALYs	[----]	[----]	4,82
Kostnad per vunnet QALY för Orkambi			1 372 989

Tabell 12 Viktat resultat i TLV:s grundscenario inklusive sidoöverenskommelse

Viktad skillnad i QALY	1,65
Viktad skillnad i kostnad	2 543 812
Kostnad per vunnet QALY för Orkambi	1 541 295

Tabell 13 Resultat i TLV:s grundscenario inklusive sidoöverenskommelse (patienter som avbryter behandling efter 4 år), 225 patienter

	Orkambi	Standardbehandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnader	[----]	[----]	[----]
Övriga behandlingskostnader	[----]	[----]	[----]
Kostnader, totalt	[----]	[----]	[----]
Levnadsår (LY)	[----]	[----]	1,04
QALYs	[----]	[----]	0,99
Kostnad per vunnet QALY för Orkambi			1 864 636

Tabell 14 Resultat i TLV:s grundscenario inklusive sidoöverenskommelse (patienter som fortsätter behandling efter 4 år), 225 patienter

	Orkambi	Standardbehandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnader	[----]	[----]	[----]
Övriga behandlingskostnader	[----]	[----]	[----]
Kostnader, totalt	[----]	[----]	[----]
Levnadsår (LY)	[----]	[----]	4,91
QALYs	[----]	[----]	4,82
Kostnad per vunnet QALY för Orkambi			1 441 622

Tabell 15 Viktat resultat i TLV:s grundscenario inklusive sidoöverenskommelse

Viktad skillnad i QALY	1,65
Viktad skillnad i kostnad	2 726 770
Kostnad per vunnet QALY för Orkambi	1 652 149

3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per QALY mellan [----] och [----] miljoner kronor utan sidoöverenskommelsen. Modellen är känslig för behandlingsavbrott och nyttovikter.

Tabell 16 TLV:s känslighetsanalyser utan sidoöverenskommelse

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		[----]	[----]	[----]
Försämringstakt ppFEV1 (grundscenario: 42%)	+20%	[----]	[----]	[----]
	-20%	[----]	[----]	[----]
Pulmonella exacerbationer (grundscenario: 0,442)	Riskkvot 0,61	[----]	[----]	[----]
Nyttovikter (grundscenario: TRAFFIC och TRANSPORT)	Whiting 2014	[----]	[----]	[----]
Behandlingsavbrott - vecka 97 och framåt (grundscenario: 0% per år)	5%	[----]	[----]	[----]

Tabell 17 TLV:s känslighetsanalyser med sidoöverenskommelse

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/vunnet QALY
Grundscenario		2 543 812 kr	1,65	1 541 295 kr
Försämringstakt ppFEV1 (grundscenario: 42%)	33,6%	2 542 600 kr	1,80	1 414 988 kr
	50,4%	2 457 264 kr	1,53	1 608 664 kr
Riskkvot Pulmonella exacerbationer (grundscenario: 0,442)	0,61	2 486 948 kr	1,53	1 620 181 kr
Nyttovikter (grundscenario: TRAFFIC och TRANSPORT)	Whiting 2014	2 517 777 kr	1,35	1 865 827 kr
Behandlingsavbrott - vecka 97 och framåt (grundscenario: 0% per år)	5%	2 032 581 kr	1,38	1 474 370 kr
Lågresponders som fortsätter behandling (grundscenario: 0%)	10%	3 102 801 kr	1,80	1 721 409 kr
Andel patienter med särskild god effekt (grundscenario: 17,2%)	10%	2 189 551 kr	1,37	1 592 605 kr
	25%	2 927 594 kr	1,95	1 502 085 kr

3.2.4 Osäkerhet i resultaten

I dagsläget finns det inte några studier på behandlingseffekt på lång sikt. I de kliniska studier som finns har visats att en del patienter har relativt bättre effekt av läkemedlet. Dessa patienter kan dock inte identifieras på förhand. I de kliniska studierna uppnådde [----] procent relativt bättre effekt, vilket använts som grund för de analyser TLV gjort. Huruvida detta stämmer överens med behandlingsutfallet i klinisk vardag är osäkert. Modellen är även

känslig för behandlingsavbrott och livskvalitetsvikter vilket medför ytterligare osäkerheter, eftersom det är osäkert hur detta kommer att vara i klinisk vardag.

Baserat på detta och med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen gör TLV bedömningen att osäkerheten i resultaten kan accepteras.

3.3 Samlad bedömning av resultaten

Företagets har kommit in med mikrosimuleringsmodell som jämför Orkambi och standardbehandling mot enbart standardbehandling.

I TLV:s grundscenario är kostnaden per vunnet QALY [---] miljoner kronor, utan hänsyn taget till sidoöverenskommelsen. Med hänsyn taget till den sidoöverenskommelse som företag och landsting enats om att teckna är kostnaden per vunnet QALY mellan 1,54 – 1,65 miljoner kronor beroende på hur många patienter som behandlas.

Modellen är känslig för förändringar i läkemedelskostnad, behandlingstid och nyttovikter.

Resultaten i den hälsoekonomiska modellen är förenade med mycket hög osäkerhet.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Brittiska NICE²¹, Kanadensiska CADTH²² och skotska SMC²³ avråder från att använda Orkambi för behandling av CF-patienter ≥ 12 gamla och homozygota för F508del-mutation i CFTR-genen på grund av för höga behandlingstidkostnader i relation till preparatets hälsovinster. Samma slutsatser dras även av irländska NCEP²⁴, men medlet subventioneras på Irland i alla fall efter att ett konfidentiellt avtal har slutits mellan det företag som marknadsför Orkambi och irländska HSE (Health Service Executive)²⁵. Det finns ingen bedömning kring Orkambi hos danska lägemiddelstyrelsen och norska Statens legemiddelverk.

Den amerikanska institutionen för klinisk och hälsoekonomisk värdering, ICER (Institute for Clinical and Economic Review), slår i en färsk rapport²⁶ fast att kostnaderna för CFTR-modulerande läkemedel (Kalydeco, Orkambi och efterföljaren Symdeko) är alldeles för höga i förhållande till medlens kliniska nytta. För kostnadseffektivitet krävs en sänkning av det ansökta priset i USA på nästan 77 procent, enligt rapporten.

4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för

²¹ <https://www.nice.org.uk/search?q=Orkambi>

²² <https://www.cadth.ca/lumacaftorivacaftor>

²³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lumacaftor-ivacaftor-orkambi-fullsubmission-113616/>

²⁴ <http://www.ncpe.ie/drugs/lumacaftorivacaftor-orkambi/>

²⁵ <http://www.ncpe.ie/drugs/lumacaftorivacaftor-orkambi/>

²⁶ <https://icer-review.org/announcements/cf-evidence-report/>

bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

5 Regler och praxis

5.1 Den etiska plattformen

I förarbetena 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. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

5.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

5.3 Praxis

Beslut gällande förhöjd betalningsvilja vid särskilda omständigheter, Cerezyme och Vpriv

Under 2012 omprövade TLV subventionen av Cerezyme (för behandling av Gauchers sjukdom) och beslutade att läkemedlet inte längre skulle ingå i läkemedelsförmånerna på grund av att priset var för högt (dnr 1379/2011). TLV konstaterade att det pris Cerezyme hade inom läkemedelsförmånerna innebar en kostnad per QALY som var flera gånger högre än den kostnad TLV tidigare accepterat. Trots att Gauchers sjukdom kan leda till tillstånd med hög svårighetsgrad²⁷ och att det bara finns ett fåtal patienter i Sverige (cirka 60 patienter) ansåg TLV att behandling med Cerezyme inte var kostnadseffektiv till det pris Cerezyme då hade. TLV ansåg vid en samlad bedömning att Cerezyme inte uppfyllde förutsättningarna i 15 § förmånslagen för att få ingå i läkemedelsförmånerna.

Efter överklagande från företaget upphävde förvaltningsrätten TLV:s beslut att utesluta Cerezyme ur förmånerna och beslutade istället att Cerezyme skulle tillåtas vara kvar inom förmånerna. Efter att TLV överklagat domen avtog Kammarrätten i Stockholm den 8 okt 2014 överklagandet (mål nr 4058–13) och angav i domskälen att TLV i stället borde ha sänkt priset

²⁷ Vid tiden för detta beslut använde TLV en tregradig skala för bedömning av svårighetsgrad; låg medelhög, hög.

enligt 13 § förmånslagen. Vad kammarrätten särskilt beaktade i beslutet var att Gauchers sjukdom kan leda till mycket svåra sjukdomstillstånd, att Cerezymes effektivitet inte har ifrågasatt, att det inte finns något reellt behandlingsalternativ inom förmånerna och att det inte var ett reellt alternativ att inte behandla flertalet patienter.

Sedan 2015 ingick även Vpriv för behandling av Gauchers sjukdom i läkemedelsförmånerna.

Med anledning av kammarrättens dom startade TLV en omprövning av Cerezyme och Vpriv. TLV utredde till vilket pris läkemedlen uppfyller kriterierna för subvention i förmånslagen vilket ledde fram till beslut i november 2016, om prissänkningar av Cerezyme (dnr 1967/2015) och Vpriv (dnr 1970/2015). TLV tog i denna utredning, som ett led i arbetet med att utveckla den värdebaserade prissättningen, även hänsyn till tillståndets sällsynthet, vilket TLV tidigare inte gjort i tidigare ärenden. TLV konstaterade, bland annat baserat på Prioriteringscentrums slutsatser i en bilaga till Läkemedels- och Apoteksutredningen (SOU 2014:87), att det under särskilda förutsättningar kan vara rimligt att ett medicinskt tillståndets sällsynthet motiverar en högre kostnad i förhållande till den nytta som behandlingen ger. Beslutet baserades, förutom på att det var få patienter (i detta fall cirka 60 patienter), att det är ett mycket svårt sjukdomstillstånd, mycket god behandlingseffekt och att det saknades andra kliniskt relevanta behandlingsalternativ.

Med beaktande av de särskilda omständigheter som fanns i ärendet bedömde TLV att det kan anses vara rimligt att, för behandling av Gauchers sjukdom med Cerezyme och Vpriv, acceptera en kostnad på upp till 2 miljoner kronor per kvalitetsjusterat levnadsår. Eftersom priserna på läkemedlen var mycket höga krävdes ändå prissänkningar på 67 respektive 66 procent.

Efter att TLV beslutat om prissänkningarna ansökte företagen om utträde ur läkemedelsförmånerna.

Zykadia (dnr 2250/2015)

TLV beslutade att Zykadia (ceritinib) som används för att behandla icke-småcellig lungcancer, ska ingå i högkostnadsskyddet. TLV bedömer svårighetsgraden av sjukdomen som mycket hög och att behandlingseffekten jämfört med jämförelsealternativet bedöms som fördelaktig. Detta är dock förknippat med mycket stor osäkerhet eftersom det saknas kontrollgrupper i studierna.

TLV bedömer vidare att den hälsoekonomiska bedömningen för Zykadia är förknippad med mycket stor osäkerhet. Inom ramen för förmånslagens möjlighet till överläggningar har en sidoöverenskommelse träffats mellan företaget och landstingen om en riskdelning på behandlingsresultat. Riskdelningen säkerställde att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår i alla känslighetsanalyser låg mellan 440 000 – 930 000 kronor.

Beslutet om pris och subvention villkorades med att företaget senast den 31 december 2018 ska skicka in en ny hälsoekonomisk analys.

Det finns behov av ytterligare ett behandlingsalternativ för patienterna eftersom det finns mycket få befintliga behandlingsalternativ samt att dessa har en mycket begränsad effekt.

Mot bakgrund av rådande osäkerheter ska beslutet förenas med ett villkor om uppföljning. Företaget ska senast den 31 december 2018 inkomma med en ny hälsoekonomisk analys baserad på data från den jämförande fas 3-studien mellan ceritinib och docetaxel.

Mekinist (dnr 3948/2015)

TLV beslutade att Mekinist skulle ingå i läkemedelsförmånerna begränsad subvention. Mekinist är indicerat för behandling av vuxna patienter med malignt melanom. TLV bedömde osäkerheten i de hälsoekonomiska resultaten som mycket hög. Det bedömdes även osäkert hur länge patienter som får Mekinist i kombination med dabrafenib kommer att behandlas i klinisk praxis. Inom ramen för förmånslagens möjlighet till överläggningar har en sidoöverenskommelse träffats mellan företaget och landstingen om en riskdelning på behandlingens längd. Genom riskdelningen i sidoöverenskommelsen säkerställs att kostnaderna per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av sjukdomar med denna svårighetsgrad. Sidoöverenskommelsen mellan företaget och landstingen kommer innebära att osäkerheterna minskar samt att behandlingens kostnad minskar. Riskdelningen ledde till att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår reducerades till 700 000–960 000 kronor utan indirekta kostnader.

Ibrance (palbociklib) dnr 3686/2016

TLV beslutade att Ibrance skulle ingå i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention. Ibrance är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer. Det föreligger stora osäkerheter i de hälsoekonomiska resultaten, vilket främst beror på osäkerheter kring överlevnadsvinst samt behandlingens längd. Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV haft trepartsöverläggningar med landstingen och företaget kring de stora osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse om riskdelning kring behandlingens längd som tillförts ärendet.

Sidoöverenskommelsen mellan företaget och landstingen kommer innebära att osäkerheterna minskar samt att behandlingens kostnad minskar. Därmed reduceras kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår. Med riskdelningen i sidoöverenskommelsen blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår i TLV:s grundscenario cirka 890 000 kronor. TLV bedömer att kostnaden inte överstiger den kostnad som TLV finner är rimlig för behandling av sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad. Den faktiska behandlingens längden kommer att följas upp i samband med landstingens uppföljning av sidoöverenskommelsen.

6 Sammanvägning

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. Homozygot F508del-mutationen är den mest förekommande. I Sverige finns ungefär 670 personer med cystisk fibros. Sjukdomen orsakas av en förändring i CFTR-genen och är ärftlig.

TLV bedömer att svårighetsgraden för cystisk fibros är mycket hög.

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, vilket ökar kloridjontransporten.

Effekten och säkerheten av Orkambi hos CF-patienter ≥ 12 år har studerats i två pivotala studier samt en långtidsuppföljning av dessa. Sammantaget visar studierna en måttlig effekt av Orkambi på patienternas lungkapacitet mätt genom förväntad FEV₁. En i förväg planerad poolad analys av studieresultaten visade att, jämfört med endast standardbehandling, resulterar tillägg med Orkambi till standardbehandling i 2,8 procent högre lungkapacitet i absoluta termer. En långtidsuppföljning (cirka 2 år) av Orkambi-behandlade patienter visar en lägre årlig förlust av lungkapaciteten hos dessa jämfört med obehandlade kontrollpatienter i patientregister.

Hos CF-patienter, 6-11 år gamla, har en kliniskt signifikant effekt av Orkambi på lungfunktionen mätt genom lung clearance index (LCI) visats. Orkambi som tillägg till standardbehandling vid CF resulterade i 1,1 enheter lägre LCI (lägre LCI indikerar bättre lungfunktion).

Företaget har inkommit med en mikrosimuleringsmodell där Orkambi i kombination med standardbehandling jämförs mot enbart standardbehandling. De viktigaste effektmåtten som används i modellen är lungfunktion mätt med ppFEV₁ samt pulmonella exacerbationer.

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

I modellen får patienterna som behandlas med Orkambi en initialt ökad lungfunktion följt av en långsammare försämringstakt av lungfunktionen, samt 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 om antal patienter. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Orkambi inom läkemedelsförmånerna från den första 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.

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

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 kan innebära att TLV kan acceptera en högre kostnad per vunnen hälsoenhet än för andra läkemedel som används för andra större patientgrupper med mycket svåra tillstånd.

TLV tillämpar sedan tidigare principen att kostnaden per vunnen hälsoenhet kan tillåtas vara högre vid behandling av svåra tillstånd än vid behandling av lindriga tillstånd.

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

Endast i två tidigare fall (Cerezyme och Vpriv för behandling av Gauchers sjukdom dnr 1967/2015 respektive 1970/2015) har TLV beaktat tillståndets sällsynthet. För dessa läkemedel var den accepterade kostnaden per vunnen hälsoenhet högre bland annat med hänvisning till att det var ett sällsynt tillstånd. 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.

Läkemedlens effekt i dessa fall bedömdes vara god. God effekt utan osäkerheter är många gånger svårt att uppfylla vad gäller sällsynta läkemedel eftersom det rör sig om små patientgrupper och därför små kliniska studier.

För patienter med cystisk fibros saknas det idag andra alternativa sjukdomsmodifierande behandlingar för cystisk fibros. Den behandling som finns idag behandlar endast symptomen av den underliggande sjukdomen. Behandling med Orkambi fördröjer sjukdomsförloppet genom en långsammare försämringstakt. Läkemedlets effekt har visats måttlig i de kliniska studier som utförts, men vissa patienter har visats ha relativt bättre effekt av behandlingen. Det är av stort värde för patienterna vid progredierande sjukdomar att fördröja sjukdomens förlopp.

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

Det finns en mindre patientgrupp som har visats ha relativt bättre effekt av behandling med Orkambi och det är dessa som på lång sikt kommer att behandlas. 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 klinisk vardag kommer detta motsvara mycket få patienter som behandlas med Orkambi på lång sikt, cirka 42 patienter.

Då det är fråga om en begränsad patientgrupp, att cystisk fibros är en medfödd sjukdom, att behovet av ny sjukdomsmodifierande behandling är stort samt omständigheterna i övrigt gör TLV bedömningen att det är rimligt att acceptera en högre kostnaden per vunnen hälsoenhet i beslutet för Orkambi.

TLV har delgetts att vid ett förmånsbeslut beträffande Orkambi avser NT-rådet att ställa krav på uppföljning via kvalitetsregister och även kriterier för när behandling bör avslutas. Landstingen kommer tillsätta ett nationellt behandlingsråd.

Det finns goda förutsättningar att göra uppföljning med hjälp av CF-registret för att få ökad kunskap över tid. Vidare är det få läkare på fyra centra i Sverige som behandlar dessa patienter,

vilket gör att TLV bedömer att det är sannolikt att NT-rådets rekommendationer och uppföljning kommer att kunna genomföras. Detta minskar osäkerheterna i den hälsoekonomiska modellen.

Det föreligger osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen, främst kring antal patienter samt läkemedlet effekt. TLV kan konstatera att sidoöverenskommelsen, som träffats avseende Orkambi, innebär att kostnaden för användning av all försäljning av Orkambi inom läkemedelsförmånerna minskar.

Sidoöverenskommelsen tar också hänsyn till att det råder osäkerhet kring hur stor andelen är som får relativt bättre effekt av behandlingen.

Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Orkambi, bedömer TLV att kostnaden per vunnet QALY för Orkambi som tillägg till standardbehandling jämfört med endast standardbehandling är mellan 1,54 – 1,65 miljoner kronor beroende på hur många patienter som behandlas. I TLV:s grundscenario vinner patienterna som behandlas med Orkambi 1,65 QALY:s jämfört med de som behandlas med jämförelsealternativet.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen finner TLV i detta fall att kostnaden är rimlig för att bevilja Orkambi subvention. TLV bedömer att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas. Med anledning av att sidoöverenskommelsen börjar gälla den 1 juli 2018 träder detta beslut i kraft först det datumet.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

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.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § 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.