

Datum
2022-01-27**Vår beteckning**
1491/2021**SÖKANDE**Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.
28-32 Pembroke Street Upper, Dublin 2
D02 EK 84 Ireland**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

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

ANSÖKAN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd. har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs enligt följande tabell.

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

Läkemedlet Kaftrio är godkänt för behandling i kombination med ivakaftor 150 mg tabletter. Kalydeco är i dagsläget det enda godkända läkemedlet med ivakaftor 150 mg som verksamt substans. Företagets ansökan avser Kaftrio i kombination med Kalydeco. Företaget har även ansökt om att Kalydeco i kombination med Kaftrio samt Kalydeco som monoterapi ska ingå i läkemedelsförmånerna, dnr 1528/2021.

UTREDNING I ÄRENDET

Cystisk fibros, CF, är en ärftlig sjukdom som orsakas av mutationer i genen för proteinet CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Det finns i dagsläget fyra godkända läkemedel med förmåga att modulera effekten av det defekta proteinet: Kalydeco (ivakaftor), Orkambi (lumakaftor/ivakaftor), Symkevi (tezakaftor/ivakaftor) och Kaftrio (elexakaftor/tezakaftor/ ivakaftor). Orkambi ingår i läkemedelsförmånerna sedan år 2018, dnr 45/2018.

Behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco är avsedd för patienter 12 år och äldre som har minst en *F508del*-mutation i *CFTR*-genen.

Kaftrio innehåller en kombination av substanserna tezakaftor, ivakaftor och elexakaftor. Kalydeco innehåller enbart ivakaftor. Den kombinerade effekten av dessa substanser innebär ökad mängd samt förbättrad funktion av CFTR vid cellytan, vilket leder till ökad CFTR-aktivitet uppmätt som CFTR-medierad kloridtransport.

Behandlingen är avsedd som tillägg till bästa understödjande behandling.

Företaget anser att Orkambi, utöver bästa understödjande behandling, utgör relevant jämförelsealternativ för homozygota patienter för mutationen *F508del*, det vill säga patienter med dubbel uppsättning av mutationen *F508del* (F/F-genotyp). För heterozygota patienter för *F508del*-mutation, det vill säga patienter med endast en *F508del*-mutation (F/MF-, F/RF- och F/G-genotyper), anser företaget att enbart bästa understödjande behandling utgör relevant jämförelsealternativ.

Företaget har redovisat tre pivotala randomiserade, dubbelblinda, fas III-studier: studie 102 (24 veckor), studie 103 (fyra veckor) och studie 104 (åtta veckor). Företaget redovisade även interimresultat (96 veckors uppföljning) från en pågående öppen, enarmad förlängningsstudie, studie 105. Eftersom det saknas direkt jämförande kliniska studier mellan kombinationsbehandling med Kaftrio och Kalydeco och behandling med Orkambi har företaget redovisat en indirekt jämförelse mellan dessa behandlingar. Med hänvisning till detta underlag hävdar företaget att Kaftrio i kombination med Kalydeco har bättre effekt än jämförelsealternativet för respektive patientpopulation.

1491/2021

Ansökt pris för Kaftrio är 103 951,25 kr (AUP) för 56 tabletter, vilket motsvarar 28 dagars behandling. Ansökt pris för Kalydeco, 28 tabletter för kombinationsbehandling, är 66 970,25 kr (AUP). Detta ger en årsbehandlingskostnad per patient på cirka 2,2 miljoner kronor.

TLV har tidigare utrett Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco, dnr 1749/2020. Till skillnad från tidigare, inkluderas nu även patienter med F/RF- och F/G-genotyper i ansökan. Detta eftersom Kaftrio i kombinationsbehandling med Kalydeco har fått en utökad indikation.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys för varje patientpopulation. Den första jämför Kaftrio i kombination med Kalydeco med Orkambi för F/F-populationen. De andra analyserna jämför Kaftrio i kombination med Kalydeco, med enbart bästa understödjande behandling (*best supportive care*, BSC) för F/MF-, F/RF-, och F/G-populationen. Företaget har modifierat ett antal kliniska parametrar i analyserna jämfört med tidigare ansökan.

I företagets grundscenario för F/F-populationen vinner patienter som behandlas med Kaftrio i kombination med Kalydeco 8,85 livskvalitetsjusterade levnadsår (QALYs), jämfört med patienter som får Orkambi. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 1,5 miljoner kronor.

I företagets grundscenario för F/MF-populationen vinner patienter som behandlas med Kaftrio i kombination med Kalydeco 11,14 QALYs, jämfört med patienter som enbart får BSC. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 1,9 miljoner kronor.

I företagets grundscenario för F/RF-populationen vinner patienter som behandlas med Kaftrio i kombination med Kalydeco 6,95 QALYs, jämfört med patienter som enbart får BSC. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 2,5 miljoner kronor.

I företagets grundscenario för F/G-populationen vinner patienter som behandlas med Kaftrio i kombination med Kalydeco 10,62 QALYs, jämfört med patienter som enbart får BSC. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 2,0 miljoner kronor.

Företaget har även redovisat en total kostnad per vunnet QALY, viktad för de fyra patientpopulationerna F/F, F/MF, F/RF, och F/G, vilken uppgår till cirka 1,8 miljoner kronor.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

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

Av 15 § förmånslagen framgår att ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmåner och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 §

hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och

2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

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

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

TLV gör följande bedömning

Cystisk fibros (CF) innebär att tjockt, segt slem produceras och ansamlas i slemproducerande organ i kroppen, bland annat i lungorna, bukspottkörteln, lever och svettkörtlar. Sjukdomen har allvarliga effekter på bland annat lungfunktion och matsmältning. Sjukdomen är livslång, fortskridande och innebär en försämrad livskvalitet och kraftigt förkortad livslängd för en majoritet av patienterna. TLV bedömer att svårighetsgraden för CF generellt är mycket hög, även om det finns stor individuell variation.

Jämförelsealternativ för patienter som är homozygota för F508del-mutationen

TLV bedömer liksom företaget att Orkambi är relevant jämförelsealternativ till Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco vid behandling av patienter som är homozygota för F508del-mutationen (F/F-genotyp). Bedömningen bygger på att Orkambi ingår i läkemedelsförmånerna och används av aktuell patientgrupp. Det finns en subgrupp patienter med F/F-genotyp som tidigare behandlats med Orkambi, men som på grund av terapivikt eller biverkningar avbrutit behandling. För dessa patienter är Orkambi inte ett lämpligt behandlingsalternativ. Dessutom saknas andra CFTR-modulatorer för denna patientgrupp. TLV bedömer därför att ingen behandling utöver bästa understödjande behandling är relevant jämförelsealternativ till Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco vid behandling av denna patientsubgrupp.

Jämförelsealternativ för patienter som är heterozygota för F508del-mutationen

Det finns i dagsläget ingen annan CFTR-modulator godkänd för behandling av patienter som är heterozygota för F508del-mutationen (F/MF-, F/RF- och F/G-genotyper). Baserat på godkänd indikation utgör Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco samt Kalydeco i monoterapi behandlingsalternativ för vissa patienter heterozygota för F508del-mutation. Användning av dessa behandlingar är dock mycket begränsad. Därutöver har TLV tidigare utvärderat Symkevi och Kalydeco och bedömt att kostnaden för behandlingen inte var rimlig (dnr 3647/2019 och 3648/2019). Symkevi och Kalydeco kan därför enligt TLV:s mening inte utgöra relevant jämförelsealternativ till Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco i nu aktuellt ärende. Mot denna bakgrund bedömer TLV, i likhet med företaget, att ingen behandling utöver bästa understödjande behandling är relevant jämförelsealternativ till

1491/2021

Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco vid behandling av patienter som är heterozygota patienter för F508del-mutationen.

Bedömning av det kliniska underlaget

Sammantaget visar resultaten från de tre pivotala kliniska studierna på kliniskt relevanta förbättringar av patientens CFTR-funktion, lungfunktion och livskvalitet efter behandling med Kaftrio i kombinationsregim med Kalydeco för alla utvärderade genotypgrupper, inklusive F/RF, även om vissa osäkerheter föreligger huruvida alla patienter med en F/RF-genotyp kommer att uppnå ett kliniskt meningsfullt svar på behandling. I samtliga redovisade kliniska studier och indirekta jämförelser sågs en högre effektstorlek vid behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco jämfört med andra CFTR-modulatorer.

Utifrån verkningsmekanismen för Kaftrio och Kalydeco och de sammantaget goda resultat som sågs i de pivotala kliniska studierna, samt de bibehållna effekterna som ses i den okontrollerad uppföljningsstudien på 96 veckor, är det rimligt att anta att behandlingen har långtidseffekter. Dock saknas långtidsstudier med jämförelsearm. På basis av 24 veckors kontrollerade data för patienter med en F/MF- eller F/F-genotyp, respektive åtta veckors kontrollerade data för patienter med en F/RF- eller en F/G-genotyp, är det svårt att bedöma i vilken utsträckning uppmätta effekter kvarstår under en hel livstid och hur mycket den fortsatta försämringen av lungfunktion kan bromsas, samt hur stor påverkan detta slutligen får i termer av vunna levnadsår.

Bedömning av det hälsoekonomiska underlaget

TLV bedömer att extrapolering av den underliggande mortalitetsrisken efter vecka 24 är förknippad med mycket höga osäkerheter eftersom inga kliniska studiedata med jämförelsearm finns att tillgå.

Företaget har i nu aktuell ansökan reviderat tidigare antagande om försämringstakt i lungfunktion. Revideringen baseras på nya data som visar utvecklingen av lungfunktionen över en 96 veckors okontrollerad förlängningsperiod för patienter med F/F- och F/MF-genotyper som behandlas med Kaftrio i kombination med Kalydeco. TLV ser stora osäkerheter avseende företagets antagande om hur många procent långsammare den årliga försämringstakten i lungfunktion kommer att vara över tid vid behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco, jämfört med naturalförloppet. Antagandet får stor påverkan på resultaten. Med anledning av nya data, reviderar även TLV det antagandet.

TLV bedömer att det finns hög risk att företaget överskattar påverkan på hälsorelaterad livskvalitet, vilket får stor påverkan på QALY-vinsten. TLV noterar att livskvalitetsvikterna i studien som företaget tillämpar i sitt grundscenariot är orimligt höga, och sannolikt inte återspeglar sjukdomens riktiga påverkan på hälsorelaterad livskvalitet. Därför finns stor risk att QALY-vinsten överskattas betydligt när företaget adderar så kallade behandlingsspecifika livskvalitetsvikter till redan höga livskvalitetsvikter.

TLV bedömer att det är osäkert om en lägre följsamhet till behandling än det observerade i de kliniska studierna enbart påverkar kostnader och inte behandlingseffekten. Antagandet får mycket stor påverkan på resultaten på grund av företagets höga ansökta pris.

Företagets antagande om en prisreduktion vid patentutgång är en drivande parameter av resultatet i de hälsoekonomiska analyserna. TLV exkluderar liksom tidigare, exempelvis dnr 1552/2019, detta antagande i sina scenarionalyser.

1491/2021

Resultaten av TLV:s hälsoekonomiska analys

Med anledning av att flera parametrar i den hälsoekonomiska analysen är förknippade med mycket höga osäkerheter bedömer TLV att det inte är lämpligt att redovisa ett grundscenario. I stället presenterar TLV flera scenarioanalyser eftersom jämförelsealternativet, effekter, och kostnader förknippade med dessa ser olika ut.

För F/F-populationen uppskattar TLV att kostnaden per vunnet QALY för Kaftrio i kombination med Kalydeco, jämfört med Orkambi, uppgår till mellan 3,9 och 5,3 miljoner kronor, baserat på fastställt AUP för Orkambi. I dessa scenarioanalyser vinner patienter i genomsnitt 4,81 till 7,15 QALYs.

Orkambi ingår i läkemedelsförmånerna sedan år 2018, dnr 45/2018. Inom ramen för det ärendet tecknade företaget och regionerna en sidoöverenskommelse som innebär att företaget åtar sig att betala en del av kostnaden för användningen av läkemedlet till regionerna. Detta baseras på en avtalad årlig maximal totalkostnad för hela patientpopulationen som behandlas med Orkambi. TLV redovisar därmed även kostnaden per vunnet QALY med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen för Orkambi.

I TLV:s analyser, som baseras på priset för Orkambi med hänsyn tagen till gällande sidoöverenskommelse, uppgår kostnaden per vunnet QALY till mellan cirka 5,3 och 7,5 miljoner kronor.

För F/F-populationen som tidigare behandlats med Orkambi, men som på grund av terapivikt eller biverkningar avbrutit behandling, uppskattar TLV att kostnaden per vunnet QALY för Kaftrio i kombination med Kalydeco, jämfört med patienter som enbart får BSC, uppgår till mellan 4,5 och 5,9 miljoner kronor. I dessa scenarioanalyser vinner patienter i genomsnitt 6,66 till 9,00 QALYs.

För F/MF-populationen uppskattar TLV att kostnaden per vunnet QALY för Kaftrio i kombination med Kalydeco, jämfört med patienter som enbart får BSC, uppgår till mellan 4,4 och 5,7 miljoner kronor. I dessa scenarioanalyser vinner patienter i genomsnitt 6,82 till 9,12 QALYs.

För F/RF-populationen uppskattar TLV att kostnaden per vunnet QALY för Kaftrio i kombination med Kalydeco, jämfört med patienter som enbart får BSC, uppgår till mellan 5,8 och 7,4 miljoner kronor. I dessa scenarioanalyser vinner patienter i genomsnitt 4,23 till 5,26 QALYs.

För F/G-populationen uppskattar TLV att kostnaden per vunnet QALY för Kaftrio i kombination med Kalydeco, jämfört med patienter som enbart får BSC, uppgår till mellan 4,5 och 5,8 miljoner kronor. I dessa scenarioanalyser vinner patienter i genomsnitt 6,55 till 8,70 QALYs.

Spannet i TLV:s analyser beror på justeringar av antaganden om följsamhet till behandling och om hur behandling påverkar lungkapaciteten på längre sikt. TLV justerar även antaganden om prisreduktion vid patentutgång och behandlingsspecifika livskvalitetsvikter. TLV:s justeringar av de kliniska parametrarna har dock ingen avgörande påverkan på utfallet; det som driver resultaten är genomgående de ansökta priserna för Kaftrio och Kalydeco, snarare än antaganden om hälso- och överlevnadsvinster. Kostnaden per vunnet QALY överstiger den nivå som TLV tidigare accepterat vid sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

1491/2021

I vissa tidigare ärenden har TLV accepterat en högre kostnad per vunnet QALY, exempelvis för Orkambi, dnr 45/2018. Det aktuella ärendet skiljer sig från dessa ärenden bland annat då antalet behandlande patienter förväntas bli avsevärt högre än för Orkambi. Sammantaget bedömer TLV att det inte finns tillräckliga skäl att acceptera en högre kostnad per vunnet QALY för Kaftrio, än vad TLV vanligtvis gör vid sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

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

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, docenten Gerd Lärvars och läkemedelschefen Maria Landgren. Föredragande har varit enhetschefen Jonathan Lind Martinsson.

Staffan Bengtsson

Jonathan Lind Martinsson

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.