

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Symkevi (tezakaftor / iva- kaftor) och Kalydeco (iva- kaftor)

## Utvärderade indikationer

Symkevi är avsett för en kombinationsregim med Kalydeco tabletter för behandling av patienter med cystisk fibros från 12 år och äldre som är homozygota för F508del-mutationen eller är heterozygota för F508del-mutationen och har en andra mutation förknippad med residualfunktion i CFTR.

Kalydeco tabletter i monoterapi är indicerade för behandlingen av patienter med cystisk fibros i åldern 6 år och äldre som väger 25 kg eller mer och som har en klass III-gatingmutation.

Kalydeco granulat i monoterapi är indicerade för behandling av barn med cystisk fibros i åldern 12 månader och äldre som väger från 7 kg upp till 25 kg och som har en klass III-gatingmutation.

Kalydeco tabletter i monoterapi är indicerade för behandling av patienter med cystisk fibros i åldern 18 år och äldre som har en R117H-mutation i CFTR-genen.

## Förslag till beslut

Avslag

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Symkevi och Kalydeco
Aktiv substans	Tezakaftor och Ivakaftor
ATC-kod	R07AX31 och R07AX02
Beredningsformer	Symkevi tabletter Kalydeco tabletter och granulat i dospåse
Företag	Vertex Pharmaceuticals Europe
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	Symkevi: 2019-06-21, Kalydeco: 2019-06-28
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Cystisk fibros
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Bästa understödjande behandling och Orkambi
Antal patienter i Sverige	Cirka 700 patienter
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor (AUP) för Symkevi i kombination med Kalydeco och [-----] (AIP) för Kalydeco i monoterapi
Terapiområdets omsättning per år	[-----] <sup>1</sup>

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Symkevi, tabletter	100mg/150mg	28	70 502,47	71 548,47
Kalydeco, tabletter	150mg	28	70 502,47	71 548,47
Kalydeco, tabletter	150mg	56	160 000	161 046,25
Kalydeco, granulat i dospåse	50mg	56	160 000	161 046,25
Kalydeco, granulat i dospåse	75mg	56	160 000	161 046,25

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Nima Salari (medicinsk utredare), Konstantin Macheridis (hälsoekonom), Cecilia Tollin (utredare) och Åsa Carnefeldt Levin (jurist)

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: 2216/2018 och 2217/2018

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

<sup>1</sup> Avser kostnader för CFTR-modifierande behandlingar. AUP exklusive moms, total försäljning på apotek. Har beräknats som försäljningen av Orkambi och Kalydeco över de senaste tolv månaderna till och med april 2019. Över denna period uppgick försäljningen av Kalydeco till cirka [-----] och försäljningen av Orkambi uppgick till [-----]. Försäljningen av Orkambi varierar månadsvis och har inte stabiliserats, varför siffrorna ska tolkas med försiktighet.

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.  Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

### Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

<b>Apotekens försäljningspris</b>	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris.  Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

### Klinikläkemedel och medicinteknik

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.  Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

## TLV:s bedömning och sammanfattning

### Förslag till beslut: **Avslag**

- Cystisk fibros (CF) innebär att de slemproducerande körtlarna i kroppen inte fungerar normalt. CF orsakas av en förändring i genen för proteinet CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) och är ärftlig.
- TLV bedömer att svårighetsgraden för CF är mycket hög.
- Symkevi innehåller substanserna tezakaftor och ivakaftor. Kalydeco innehåller ivakaftor. Tezakaftor ökar mängden CFTR och ivakaftor återställer den bristande kanalfunktionen av CFTR.
- TLV bedömer att tre olika jämförelsealternativ är relevanta att inkludera:
  - *Symkevi+Kalydeco+bästa understödjande behandling (BSC)* jämfört med *Orkambi+BSC* för patienter som är *homozygota* för *F508del-mutationen*.
  - *Symkevi+Kalydeco+BSC* jämfört med *BSC* för patienter som är *heterozygota* för *F508del-mutationen* (residualfunktion)
  - *Kalydeco+BSC* jämfört med *BSC* vid klass III-gatingmutation eller R117h-mutation.
- Kliniska studier visar att behandling med Symkevi+Kalydeco medför en måttlig ökning av lungkapaciteten jämfört med placebo för patienter som är homozygota för F508del-mutationen. För patienter med residualfunktion samt patienter med klass III-gatingmutation resulterar Symkevi+Kalydeco respektive monoterapi med Kalydeco i kliniskt relevanta öknings av lungkapaciteten relativt placebo.
- Läkemedelskostnaden med ansökt AUP för Symkevi+Kalydeco uppgår till 156 000 kronor per månad och 1,87 miljoner kronor per år.
- Läkemedelskostnaden med ansökt AUP för Kalydeco vid monoterapibehandling uppgår till 175 000 kronor per månad och 2,1 miljoner kronor per år.
- TLV bedömer att det är svårt att dra säkra slutsatser kring effektskillnader mellan *Symkevi+Kalydeco* och *Orkambi* för patienter som är homozygota för F508del-mutation.
  - Läkemedelskostnaden med ansökt AUP vid behandling med Symkevi+Kalydeco överstiger läkemedelskostnaderna vid behandling med Orkambi.
- TLV uppskattar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för *Symkevi+Kalydeco+BSC* jämfört med *BSC* vid behandling av patienter med residualfunktion till mellan 5,7 – 7 miljoner kronor. I genomsnitt vinner patienter 3,5 QALYs vid behandling med Symkevi+Kalydeco i dessa analyser.
  - Spannet i TLV:s grundscenario beror på olika antaganden om följsamhet till behandling efter vecka 8.
  - Osäkerheterna i resultaten bedöms vara mycket höga och ligger främst i osäkerhet kring läkemedlets långtidseffekt som inte underbyggs av kliniska studiedata.
- TLV presenterar inget grundscenario för *Kalydeco+BSC* jämfört med *BSC* vid klass III-gatingmutation utan enbart scenarioanalyser på grund av osäkerheter kring baslinjepopulationen i den hälsoekonomiska modellen.
  - Kostnaden per vunnet QALY uppgår till mellan 5,6 – 7 miljoner kronor i TLV:s scenarioanalyser.
  - Osäkerheterna i resultaten bedöms vara mycket höga och ligger främst i osäkerhet kring långsiktiga effektfördelar och baslinjepopulation.
  - Företaget har inte kommit in med underlag som kan användas för att bedöma om kostnaden för användning av Kalydeco vid R117h-mutation är rimlig.
- Kostnaderna, baserat på de läkemedelspris som företaget ansökt om, för de behandlingar som ingår i denna utvärdering framstår inte som rimliga i förhållande till behandlingens effekt även då hänsyn tagits till sjukdomens svårighetsgrad.
- TLV, regionerna och företaget har haft trepartsöverläggningar inom ramen för ärendena.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda för att Symkevi respektive Kalydeco ska ingå i läkemedelsförmånerna

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>2</b>
2.1	Cystisk fibros .....	2
2.2	Läkemedlet .....	4
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	5
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	7
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>20</b>
3.1	Effektmått i företagets mikrosimuleringsmodell för Symkevi+Kalydeco+BSC vs BSC vid residualfunktion .....	21
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	27
3.3	Hälsoekonomiskt underlag för Kalydeco i monoterapi vid G551D-mutation .....	28
<b>4</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>35</b>
4.1	Företagets grundscenario för <i>Symkevi+Kalydeco+BSC vs Orkambi+BSC</i> vid homozygot sjukdom.....	35
4.2	Företagets grundscenario för <i>Symkevi+Kalydeco+BSC vs BSC</i> vid residualfunktion (RF/F) .....	35
4.3	Företagets grundscenario för <i>Kalydeco+BSC vs BSC</i> vid klass III-gatingmutation.....	37
4.4	TLV grundscenario för <i>Symkevi+Kalydeco+BSC vs Orkambi+BSC</i> vid homozygot sjukdom.....	38
4.5	TLV:s grundscenario för <i>Symkevi+Kalydeco+BSC vs BSC</i> vid residualfunktion 38	
4.6	TLV:s resultat för <i>Kalydeco+BSC vs BSC</i> vid klass III-gatingmutation .....	40
4.7	Osäkerhet i resultaten .....	41
4.8	Budgetpåverkan.....	43
4.9	Samlad bedömning av resultaten .....	44
<b>5</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder.....</b>	<b>45</b>
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	45
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	45
<b>6</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>45</b>
6.1	Den etiska plattformen .....	45
6.2	Författningstext m.m. ....	46
6.3	Praxis.....	46
<b>7</b>	<b>Sammanvägning.....</b>	<b>46</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>47</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	47
	Bilaga 2 – Sammanvägning för Symkevi (dnr. 2216/2018).....	48
	Bilaga 3 – Sammanvägning för Kalydeco (dnr. 2217/2018) .....	50

# 1 Bakgrund

---

TLV har tidigare utvärderat Kalydeco inom ramen för klinikläkemedelsuppdraget (dnr. 1027/2013). Det var en begränsad utvärdering och detta innebär att TLV inte detaljgranskar företagets hälsoekonomiska modell i samma utsträckning som i andra ärenden, utan redovisar och kommenterar i huvudsak de antaganden som är gjorda av företaget. Denna utvärdering avser Kalydeco för användning i monoterapi för patienter med G551D-mutation i CFTR-genen och enbart den förpackning som innehåller 56 tabletter (150 mg). TLV presenterade resultat i utvärderingen från en analys som byggde på de känslighetsanalyser och grundscenari som företaget presenterade. I dessa analyser antogs priset vara oförändrat efter patentutgång och kostnaden per vunnet QALY för Kalydeco som tillägg till bästa understödande behandling (BSC) jämfört med enbart BSC uppskattades till mellan 6 miljoner och 10,5 miljoner kronor.

## 2 Medicinskt underlag

---

### 2.1 Cystisk fibros

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Socialstyrelsens informationsdatabas över ovanliga diagnoser<sup>2</sup>.

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 förstopningar hos en del. Även gallblåsan och levern kan skadas. CF ökar också risken för insjuknandet i diabetes som ofta kräver insulinbehandling. Sjukdomen går i dagläget 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 CF<sup>3</sup>. Mot den bakgrunden utgör bromsad försämring av lungfunktionen ett viktigt mål vid behandlingen. Ett mått på graden av lungskada är procent av förväntat normalt FEV<sub>1</sub>-värde<sup>4</sup> för ålder, kön och längd (= ppFEV<sub>1</sub>). Data visar på en årlig ppFEV<sub>1</sub>-förlust på 1–3 procentenheter vid cystisk fibros<sup>5</sup>. 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 sjukdom<sup>6</sup>.

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 kanal för klorid- och bikarbonatjoner. Defekt i CFTR-funktionen gör att sekretet i luftvägarna/gångsystemen

---

<sup>2</sup> Informationsdatabas över ovanliga diagnoser, Socialstyrelsen, 2016

<sup>3</sup> O'Sullivan BP, Freedman S D. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009; 373: 1891–904

<sup>4</sup> FEV<sub>1</sub> = Forcerad Expiratorisk Volym efter en sekund. FEV<sub>1</sub> bestäms med spirometri och anger den maximala volym luft som kan andas ut under första sekunden efter maximal inandning. Lägre värden på FEV<sub>1</sub> betecknar svårare lungsjukdom.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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

dräneras på sitt innehåll av elektrolyter och vatten. 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 CFTR-funktion och utgör ett viktigt diagnostiskt verktyg. Det finns dock inget direkt samband mellan värdet på svetttest och graden av lungfunktionsnedsättning.

Den totala CFTR-aktiviteten är en produkt av mängden och funktionen av bildat CFTR:

- 1- Faktorer som påverkar mängden CFTR:
  - a. graden av CFTR-syntes
  - b. bearbetningen (veckningen) av CFTR
  - c. transporten av CFTR upp till cellytan
  - d. stabiliteten (omsättningen) av CFTR som når cellmembranet
  
- 2- Faktorer som påverkar funktionen av bildat CFTR:
  - a. kanal gating; CFTR som når cellmembranet måste reagera adekvat på öppnings-signaler och hålla sig öppen under tillräckligt lång tid för optimal jontransport
  - b. kanalkonduktans; CFTR som når cellmembranet måste uppvisa adekvat genomsläpplighet för de joner som ska passera genom kanalen

### **CFTR-mutationer aktuella för denna utvärdering**

Hittills har man i de två CFTR-generna (en från vardera föräldern) funnit över 2 000 olika mutationer. Aktuella mutationsformer i CFTR för denna utvärdering är:

- 1- Patienter *homozygota* för F508del-mutationen  
F508del är den absolut vanligaste mutationen i CFTR och förekommer hos cirka 90 procent av patienter med CF. Cirka 50 procent av de svenska CF-patienterna uppvisar denna mutationstyp i båda sina CFTR-gener och sägs då vara homozygota för F508del-mutationen. Mutationsformen resulterar i obefintlig – mycket låg mängd CFTR.
- 2- Patienter *heterozygota* för F508del-mutationen i kombination med en andra mutation förknippad med residualfunktion<sup>7</sup> i CFTR (benämningen ”residualfunktion” används i denna utvärdering)  
Vissa CF-patienter uppvisar F508del-mutation i en av sina CFTR-gener i kombination med en mildare mutationsform<sup>8</sup> i den andra CFTR-genen. Denna mutationsprofil resulterar i en viss bevarad CFTR-funktion. I det svenska CF-registret förekommer 38 patienter med CF och residualfunktion varav 32 patienter är 12 år eller äldre.
- 3- *Klass III-gatingmutation*  
Dessa mutationsformer gör att CFTR-kanalen inte kan hållas öppen under tillräckligt lång tid för en optimal funktion. Mutationsformen resulterar i obefintlig – mycket låg grad av funktion i CFTR-kanalen. Den vanligaste klass III gatingmutationen är *G551D*<sup>9</sup>. I det svenska CF-registret förekommer 12 patienter med klass III-gatingmutation.
- 4- *R117H-mutation*  
Denna mutation gör att CFTR-kanalen får nedsatt genomsläpplighet. Denna mutationsform ger ofta en lindrig sjukdomsbild. I det svenska CF-registret förekommer 11 patienter med denna genetiska form av CF.

---

<sup>7</sup> Kvarstående funktion

<sup>8</sup> De vanligaste mutationerna är P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G och 3849+10kbC→T

<sup>9</sup> Exempel på övriga klass III-gatingmutationer är G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N och S549R

Observationsstudier<sup>10,11,12,13</sup> har visat att CF-patienter med residualfunktion samt patienter med R117H-mutation, på gruppnivå, ofta har en lindrigare sjukdomsbild, mindre årlig förlust av andningskapaciteten samt något bättre långtidsprognos. De interindividuella skillnaderna kan dock vara betydande och två patienter med samma mutation kan ibland uppvisa olika sjukdomssvårighetsgrad och prognos. Detta beror på att andra genetiska faktorer (exempelvis förekomst av kompenserande mutationer), omgivningsfaktorer och typ av behandling har stor betydelse för sjukdomens svårighetsgrad/prognos.

## 2.2 Läkemedlet

Symkevi tabletter är ett kombinationsläkemedel och innehåller de aktiva substanserna tezakaftor och ivakaftor. Läkemedlet är klassat som ett särläkemedel och fick marknadsgodkännande i oktober 2018 via den centraliserade proceduren.

Kalydeco tabletter och granulat innehåller den aktiva substansen ivakaftor. Kalydeco har varit godkänt i Europa sedan 2012.

### 2.2.1 Indikation

Symkevi är avsett för en *kombinationsregim med Kalydeco* tabletter för behandling av patienter med cystisk fibros från 12 år och äldre som är homozygota för F508del-mutationen eller är heterozygota för F508del-mutationen och har en av följande mutationer i CFTR genen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, och 3849+10kbC→T.

Kalydeco tabletter i *monoterapi* är indicerade för behandlingen av patienter med cystisk fibros i åldern 6 år och äldre som väger 25 kg eller mer och som har en av följande regleringsmutationer (klass III) i CFTR-genen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N eller S549R.

Kalydeco granulat i *monoterapi* är indicerade för behandling av barn med cystisk fibros (CF) i åldern 12 månader och äldre som väger från 7 kg upp till 25 kg och som har en av följande regleringsmutationer (klass III) i CFTR-genen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N eller S549R.

Kalydeco tabletter i *monoterapi* är också indicerade för behandling av patienter med cystisk fibros i åldern 18 år och äldre som har en R117H-mutation i CFTR-genen.

### 2.2.2 Verkningsmekanism

Tezakaftor 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 (gating) vid cellytan. Den kombinerade effekten av tezakaftor och ivakaftor blir då ökad mängd samt förbättrad funktion av CFTR vid cellytan. De exakta mekanismerna för hur tezakaftor och ivakaftor utövar sina effekter på CFTR-proteinet är emellertid inte kända.

<sup>10</sup> McKone E F et al. CFTR Genotype as a Predictor of Prognosis in Cystic Fibrosis. CHEST 2006; 130:1441–1447

<sup>11</sup> MacKenzie T et al. Longevity of Patients With Cystic Fibrosis in 2000 to 2010 and Beyond: Survival Analysis of the Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Ann Intern Med. 2014;161:233–241

<sup>12</sup> Sawicki G et al. RATE OF LUNG FUNCTION DECLINE IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS (CF) HAVING A RESIDUAL FUNCTION GENE MUTATION. 10.1136/thoraxjnl-2017-210983.397

<sup>13</sup> Wagener J S. Rate of Lung Function Decline in Patients With Cystic Fibrosis and the R117H-CFTR Gene Mutation. Poster 415. Presented at the 29th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, October 8-10, 2015, Phoenix, Arizona. [https://www.researchgate.net/publication/282670235\\_Rate\\_of\\_Lung\\_Function\\_Decline\\_in\\_Patients\\_With\\_Cystic\\_Fibrosis\\_and\\_the\\_R117H-CFTR\\_Gene\\_Mutation](https://www.researchgate.net/publication/282670235_Rate_of_Lung_Function_Decline_in_Patients_With_Cystic_Fibrosis_and_the_R117H-CFTR_Gene_Mutation)



### 2.2.3 Dosering/administrering

*Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco 150 mg tabletter för vuxna, ungdomar och barn från 12 år och äldre*

- Rekommenderad dos är en Symkevi (tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg) tablett som tas på morgonen och en Kalydeco 150 mg tablett som tas på kvällen, med ungefär 12 timmars mellanrum tillsammans med mat som innehåller fett.

*Kalydeco monoterapi*

- Rekommenderad dos för vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre som väger 25 kg eller mer är en Kalydeco tablett 150 mg som tas oralt var tolfte timme (300 mg total daglig dos) tillsammans med mat som innehåller fett.
- För patienter i åldern 12 månader och äldre och som väger  $\geq 14$  kg till  $< 25$  kg är rekommenderad dosering 75 mg granulat som tas oralt var tolfte timme (150 mg total daglig dos) tillsammans med mat som innehåller fett.
- För patienter i åldern 12 månader och äldre och som väger  $\geq 7$  kg till  $< 14$  kg är rekommenderad dosering 50 mg granulat som tas oralt var tolfte timme (100 mg total daglig dos) tillsammans med mat som innehåller fett.

## 2.3 Behandling och svårighetsgrad

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

I Sverige baseras behandling av CF på ett europeiskt konsensusdokument<sup>14</sup>. År 2011 översattes detta dokument till svenska av Svenska Läkaresällskapet<sup>15</sup>. 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)<sup>16</sup>. 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:

- **CFTR-modulerande läkemedel:** Orkambi (lumakaftor<sup>17</sup>+ivakaftor) används för behandling av patienter från två år och äldre som är homozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen. Monoterapi med Kalydeco används vid behandling av patienter i åldern 12 månader och äldre med CF och en Klass III-gatingmutation
- **Slemmobilisering:** Pulmozyme, bronkvidgare samt koksalt inandas, följt av andningsgymnastik med PEP-mask, eventuellt även ventilator. Bronkvidgare/kortison samt eventuellt slemlösningsläkemedel (exempelvis Bisolvon i tablettform).
- **Övrig medicinering:** Omeprazol vid refluxbesvär, Ursofalk 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.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H (2011) Vårdriktlinjer för patienter med Cystisk fibros: en europeisk konsensus.

<sup>16</sup> Socialstyrelsen, 2016

<sup>17</sup> Lumakaftor är också en CFTR-korrigerare på samma sätt som tezakaftor.

- **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 individualiserad 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 dock kurer nästan alltid i hemmet.

### 2.3.2 Jämförelsealternativ

Både Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco samt Kalydeco i monoterapi ges som tilläggsbehandling till bästa understödjande behandling (BSC).

Företaget anger att Orkambi är relevant jämförelsealternativ till Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco för patienter som är homozygota för F508del-mutationen.

För patienter med residualfunktion anger företaget att ingen behandling som tillägg till BSC är relevant jämförelsealternativ till Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco.

Både för patienter med klass III-gatingmutation samt R117H-mutation anger företaget att ingen behandling som tillägg till BSC är relevant jämförelsealternativ till monoterapi med Kalydeco.

**TLV:s bedömning:** I enlighet med företaget bedömer TLV att Orkambi är ett relevant jämförelsealternativ till Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco för patienter som är homozygota för F508del-mutationen.

För patienter med residualfunktion bedömer TLV, i enlighet med företaget, att ingen behandling är relevant jämförelsealternativ till Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco.

Vid både klass III-gatingmutation samt R117H-mutation bedömer TLV, i enlighet med företaget, att ingen behandling är relevant jämförelsealternativ till behandling med Kalydeco i monoterapi.

De olika jämförelsealternativen ges alltid som tillägg till BSC.

### 2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

#### TLV:s diskussion

Patienter homozygota för F508-mutationen samt patienter med klass III-gatingmutation uppvisar i regel en mycket svår sjukdomsbild med kraftigt förkortad livslängd. Den estimerade medianlivslängden för patienter homozygota för F508-mutationen ligger runt 50 år i Sverige, vilket innebär många förlorade levnadsår. Observationsstudier har däremot visat att patienter med residualfunktion samt patienter med R117H-mutation, på gruppnivå, ofta har en lindrigare sjukdomsbild och bättre långtidsprognos. TLV bedömer dock att bland patienter med residualfunktion samt patienter med R117H-mutation är det endast patienter med den svåraste

sjukdomsbilden (sett bland annat till graden av nedsättning av lungkapaciteten) som kommer att vara aktuella för behandling med Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco eller Kalydeco i monoterapi. Följaktligen bedöms sjukdomens svårighetsgrad som mycket hög även för dessa patientpopulationer.

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

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 2.4.1 Kliniska studier

De identifierade relevanta kliniska studierna för denna utvärdering är:

- EVOLVE<sup>18</sup>  
Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco hos patienter 12 år eller äldre som var homozygota för F508del-mutationen
- EXPAND<sup>19</sup>  
Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco hos CF-patienter 12 år eller äldre med residualfunktion
- STRIVE<sup>20</sup>  
Monoterapi med ivakaftor hos patienter 12 eller äldre och med en klass III-gatingmutation av typen G551D
- ENVISION<sup>21</sup>  
Samma upplägg som STRIVE men hos barn 6-11 år gamla
- PERSIST<sup>22</sup>  
Förlängningsstudie av deltagare i STRIVE och ENVISION
- KIWI<sup>23</sup>  
Studie hos 2-5 år gamla barn med klass III-gatingmutation av typen G551D
- ARRIVAL<sup>24</sup>  
Studie hos 2-5 år gamla barn med klass III-gatingmutation av typen G551D
- Davis J et al<sup>25</sup>  
Klinisk studie med ivakaftor hos patienter sex år eller äldre och med en klass III-gatingmutation av typen G551D och normal spirometri

---

<sup>18</sup> Taylor-Cousar JL et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017;377:2013-23.

<sup>19</sup> Rowe S M et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2017;377:2024-35.

<sup>20</sup> Ramsey B W. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. *N Engl J Med* 2011;365:1663-72.

<sup>21</sup> Davies J C et al. Efficacy and Safety of Ivacaftor in Patients Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis with a G551D Mutation. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 187, Iss. 11, pp 1219–1225, Jun 1, 2013

<sup>22</sup> McKone E F et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med* 2014; 2: 902–10

<sup>23</sup> Davies J C et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2–5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 107–15

<sup>24</sup> Rosenfeld M et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 545–53

<sup>25</sup> Davis J et al. Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D CFTR mutation and preserved spirometry: a randomized controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 630–38

- KONNECTION<sup>26</sup>  
Monoterapi med ivakaftor hos patienter sex år eller äldre och med andra klass III-gatingmutationer än G551D
- KONDUCT<sup>27</sup>  
Monoterapi med ivakaftor hos patienter sex år eller äldre och med en R117H-mutation

**Tabell 1:** Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Intervention	Studiepopulation	Primärt effektmått	Utfall
EVOLVE	Randomiserad, dubbelblind, 24 veckor	S+K* vs PL <sup>†</sup>	510 patienter homozygota för F508del-mutationen ≥ 12 år gamla	Absolut förändring i ppFEV1 från baslinjen	S+K: +3,4% PL: -0,6% Δ <sup>‡</sup> : 4,0% <sup>§</sup>
EXPAND	Randomiserad, dubbelblind, 8 veckor	S+K vs PL	248 patienter med residualfunktion ≥ 12 år gamla	Absolut förändring i ppFEV1 från baslinjen	S+K: 6,5% PL: -0,3% Δ: 6,8% <sup>§</sup>
STRIVE	Randomiserad, dubbelblind, 48 veckor	Ivakaftor vs PL	161 patienter med G551D - mutation ≥ 12 år gamla	Absolut förändring i ppFEV1 från baslinjen	Ivakaftor: 10,4% PL: -0,2% Δ: 10,6% <sup>§</sup>
ENVISION	Randomiserad, dubbelblind, 48 veckor	Ivakaftor vs PL	52 patienter med G551D - mutation 6 - 11 år gamla	Absolut förändring i ppFEV1 från baslinjen	Ivakaftor: 12,6% PL: 0,1% Δ: 12,5% <sup>§</sup>
KIWI	Öppen, okontrollerad, 24 veckor	Ivakaftor	34 patienter med G551D - gatingmutation 2 - 5 år gamla	Absolut förändring i svettkloridhalt från baslinjen <sup>  </sup>	-46,9 mmol/L
ARRIVAL	Öppen, okontrollerad, 24 veckor	Ivakaftor	19 patienter med G551D - gatingmutation 12 - 24 månader gamla	Absolut förändring i svettkloridhalt från baslinjen <sup>  </sup>	-73,5 mmol/L
Davis J et al	Randomiserad, dubbelblind, crossover 4 veckor	Ivakaftor	20 patienter med G551D - mutation med normal spirometri > 6 år gamla	Absolut förändring i LCI från baslinjen	-2,16
KONNECTION	Randomiserad, dubbelblind, crossover 8 veckor	Ivakaftor	39 patienter med andra klass III-gatingmutationer än G551D > 6 år gamla	Absolut förändring i ppFEV1 från baslinjen	Ivakaftor: 7,5% PL: -3,2% Δ: 10,7% <sup>§</sup>
KONDUCT	Randomiserad, dubbelblind, 24 veckor	Ivakaftor	69 patienter med R117H - mutation > 6 år gamla	Absolut förändring i ppFEV1 från baslinjen	Ivakaftor: 2,6% PL: 0,5% Δ: 2,1 <sup>§§</sup>

\* Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco †Placebo ‡Gruppskillnad §Signifikant skillnad mellan grupperna ||Sekundärt effektmått i studien Lung Clearance Index §§Skillnaden mellan grupperna var inte statistiskt signifikant

<sup>26</sup> De Boeck K et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. Journal of Cystic Fibrosis 13 (2014) 674–680

<sup>27</sup> Moss R B et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2015; 3: 524–33

## Patienter homozygota för F508del-mutationen

### EVOLVE

#### Metod

EVOLVE var en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad<sup>28</sup> fas 3-studie med en uppföljningstid på 24 veckor. De 510 inkluderade patienterna var 12 år eller äldre (snittålder 26,3 år, snitt-BMI cirka 21,0 kg/m<sup>2</sup>) och var homozygota för F508del-mutationen. Patienterna skulle ha stabil CF samt ppFEV<sub>1</sub> i intervallet 40-90 procent vid screeningstillfället (snittvärde 60 procent vid baslinjen). Svettkloridhalten<sup>29</sup> låg på 101 mmol/L.

Exkluderade var bland andra patienter med nedsatt lever- och njurfunktion, patienter med pågående luftvägsinfektion, patienter med pågående eller nyligen genomgången skov av akut pulmonell exacerbation<sup>30</sup>, organtransplanterade patienter och patienter med kronisk kolonisation med bakterier kända för att inducera en påtaglig försämring av lungfunktionen.

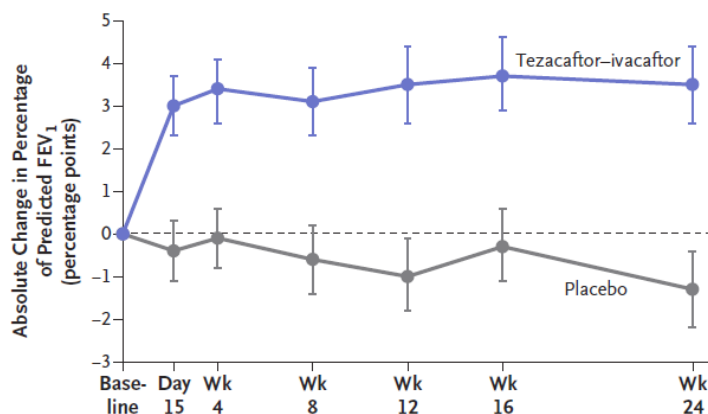
Randomisering av patienterna skedde i 1:1 förhållande till antingen placebo eller Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco. Denna regim bestod av en tablett Symkevi (tezakaftor 100 mg och ivakaftor 150 mg) på morgonen och en tablett Kalydeco (ivakaftor 150 mg) på kvällen. Randomiseringen stratifierades baserat på kön, ålder (< eller ≥ 18 år) och ppFEV<sub>1</sub> vid screeningen (< 70 eller ≥ 70 procent). Övrig medicinerings/vård (BSC<sup>31</sup>) vid CF gavs som vanligt.

Studiens *primära* effektmått var absolut förändring i ppFEV<sub>1</sub> från basvärdet. Studiens *huvudsakliga sekundära* effektmått var relativ förändring i ppFEV<sub>1</sub>, antalet pulmonella exacerbationer, absolut förändring i BMI och absolut förändring i CFQ-R-poäng<sup>32</sup>. Förändringar för samtliga effektparametrar gällde för tiden från randomisering till och med vecka 24.

#### Resultat

ppFEV<sub>1</sub> ökade med 3,4 procentenheter från basvärdet i behandlingsgruppen men sjönk med 0,6 procentenhet i placebogruppen (gruppskillnad 4,0 procentenheter; 95% KI 3,1-4,8; p<0,001). Ökningen av ppFEV<sub>1</sub> var påtaglig redan efter två veckor (figur 1).

Figur 1: Förändring av ppFEV<sub>1</sub> i absoluta termer över tid i EVOLVE



Resultatet av studien avseende det primära effektmåttet i samtliga undersökta patientsubgrupper låg i linje med hela den undersökta studiepopulationen.

<sup>28</sup> Vid tidpunkten för studiens start var Orkambi (lumakaftor+ivakaftor) inte kommersiellt tillgänglig.

<sup>29</sup> CF-patienter utvecklar ofta förhöjd kloridhalt i svett. Haltbestämning av svettklorid används därför i diagnostiskt syfte. Svettkloridvärde < 30 mmol/L klassas som normalt, 30-60 mmol/L som gränsvärde och > 60 mmol/L som förhöjt. Svettkloridhalten anses ha en direkt koppling till CFTR-aktiviteten och CFTR-modulerande läkemedel förväntas sänka halterna av svettklorid.

<sup>30</sup> Akut försämring av lungfunktionen som ofta kräver intravenös antibiotikabehandling

<sup>31</sup> Bästa understödande behandling

<sup>32</sup> 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 siffror betecknar bättre livskvalitet. En ökning på 4 poäng brukar betraktas som kliniskt signifikant effekt.

Cirka 9 procent av de inkluderade patienterna uppvisade ett ppFEV<sub>1</sub>-värde < 40 procent (svårt nedsatt lungkapacitet) vid behandlingsstart trots att ppFEV<sub>1</sub> skulle vara inom intervallet 40-90 procent vid screeningtillfället. För dessa patienter resulterade behandling med Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco i 3,5 procentenheter (95% KI 1,0–6,1) högre ppFEV<sub>1</sub> jämfört med placebobehandling.

Studiens resultat avseende de huvudsakliga sekundära effektmåten sammanfattas i tabell 2.

**Tabell 2:** EVOLVE - Sammanfattning över huvudsakliga sekundära effektmått

	Placebo	Symkevi + Kalydeco	Gruppskillnad
Relativ förändring i ppFEV <sub>1</sub> från baslinjen (%)	-0,5	+6,3	6,8*
Antal pulmonella exacerbationer (årlig frekvens)	122 (0,99)	78 (0,64)	Frekvenskvot 0,65*
Absolut förändring i BMI från baslinjen (kg/m <sup>2</sup> )	+0,12	+0,18	0,06**
Absolut förändring i CFQ-R från baslinjen	-0,1	+5,0	5,1***

\*Statistiskt signifikant skillnad till förmån för Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco

\*\* Ingen statistisk signifikant skillnad mellan grupperna

\*\*\*Ingen formell signifikanstest då effekten på BIM inte var signifikant (hierarkisk rangordning av effektmåten)

Risken för pulmonella exacerbationer som krävde sjukhusvård och/eller behandling med intravenösa antibiotika var också signifikant lägre i behandlingsgruppen jämfört med placebo-gruppen (årlig frekvens 0,29 vs 0,54; RR 0,53; 95% KI 0,34–0,82). Behandling med Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco resulterade i 9,9 mmol/L lägre halt av svettklorid jämfört med en ökning på 0,2 mmol/L i placebo-gruppen (gruppskillnad -10,1; 95% KI -11,4 till -8,8). Andelen patienter som uppvisade en ökning av CFQ-R på minst 4 poäng (minimal kliniskt betydelsefull skillnad) var 51,1 procent i behandlingsgruppen mot 35,7 procent i placebo-gruppen (oddskvot 2,17; 95% KI 1,47–3,21).

### EXTEND - förlängd uppföljning av patienter inkluderade i EVOLVE

459 av de ursprungligen randomiserade patienterna i EVOLVE har inkluderats i en 96 veckor lång pågående förlängningsstudie under vilken alla patienter får öppen behandling med Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco (oavsett tidigare behandling i moderstudien). En interimanalys som utförts till och med vecka 24 i denna uppföljning har offentliggjorts i abstrakt-form<sup>33</sup>. Den totala behandlingstiden för patienter ursprungligen randomiserade till aktiv behandling i EVOLVE var därmed 48 veckor. För patienter som fick placebo i EVOLVE blev den totala behandlingstiden 24 veckor (resultaten för denna grupp redovisas inte).

Patienter som hade fått aktiv behandling i EVOLVE uppvisade 3,1 procentenheter (95% KI 1,9–4,3; p<0,001) högre ppFEV<sub>1</sub> vid vecka 24 i EXTEND jämfört med baslinjen i EVOLVE. Motsvarande siffra för den relativa ppFEV<sub>1</sub>-ökningen var 5,9 procent (95% KI 3,7-8,0; p<0,0001).

Den uppskattade årliga frekvensen av pulmonella exacerbationer var 0,72 för patienter som hade aktiv behandling i EVOLVE. Denna siffra ska jämföras med den årliga frekvensen i EVOLVE-studiens placebo-grupp på 0,99.

Patienter som erhöll aktiv behandling i EVOLVE uppvisade 3,1 högre CFQ-R poäng vid vecka 24 i EXTEND jämfört med baslinjen i EVOLVE.

Patienter som erhöll aktiv behandling i EVOLVE uppvisade 0,26 kg/m<sup>2</sup> högre BMI vid vecka 24 i EXTEND jämfört med baslinjen i EVOLVE (ökningen under EVOLVE var 0,18 kg/m<sup>2</sup>).

<sup>33</sup> Flume P A. Long-term Safety and Efficacy of Tezacaftor/Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous for F508del CFTR or Heterozygous for F508del and a Residual Function Mutation: First Interim Analysis Results of a Phase 3, Open-label, Rollover Study. URL: [https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1\\_MeetingAbstracts.A7807](https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A7807)

## Patienter med residualfunktion

### EXPAND

#### Metod

EXPAND var en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad fas 3-studie med cross-over design och en uppföljningstid på 8 veckor. De 248 inkluderade patienterna var 12 år eller äldre (snittålder 34,8 år, snitt-BMI cirka 24,2 kg/m<sup>2</sup>) och var heterozygota för F508del-mutationen i kombination med en andra mutation<sup>34</sup> förknippad med residualfunktion i CFTR. Patienterna skulle ha stabil CF samt ppFEV<sub>1</sub> i intervallet 40-90 procent vid screeningstillfället (snittvärde 62,3 procent vid baslinjen). Det krävdes dessutom att deltagarnas svettkloridhalt skulle vara minst 60 mmol/L (snittvärde 70 mmol/L). Om svettklorid var under 60 ml/L krävdes tecken på förekomst av kronisk sjukdom i bihålor och luftvägar.

I studien tillämpades samma exklusionskriterier som i EVOLVE.

Randomisering av patienterna skedde i 1:1:1 förhållande till antingen placebo, monoterapi med Kalydeco 150 mg två gånger dagligen eller Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco. Den senaste regimen bestod av en tablett Symkevi (tezakaftor 100 mg och ivakaftor 150 mg) på morgonen och en tablett Kalydeco (ivakaftor 150 mg) på kvällen. Randomiseringen stratifierades baserat på kön, ålder (< eller ≥ 18 år), ppFEV<sub>1</sub> vid screeningen (< 70 eller ≥ 70 procent) och typ av mutation som orsak till residualfunktion. Övrig medicinerings/vård vid CF gavs som vanligt.

Studiens *primära* effektmått var absolut förändring i ppFEV<sub>1</sub> från basvärdet. Studiens *huvudsakliga sekundära* effektmått var absolut förändring i CFQ-R. *Övriga sekundära* effektmått var relativ förändring i ppFEV<sub>1</sub> och absolut förändring i svettkloridhalt. Förändringar för samtliga nämnda effektparametrar gällde för tiden från randomisering till medelvärdet för vecka 4 och 8.

Antalet pulmonella exacerbationer samt absolut förändring i BMI var studiens *explorativa/stödjande* effektmått då signifikant effekt på dessa parametrar var mindre trolig på grund av den korta studietiden.

#### Resultat

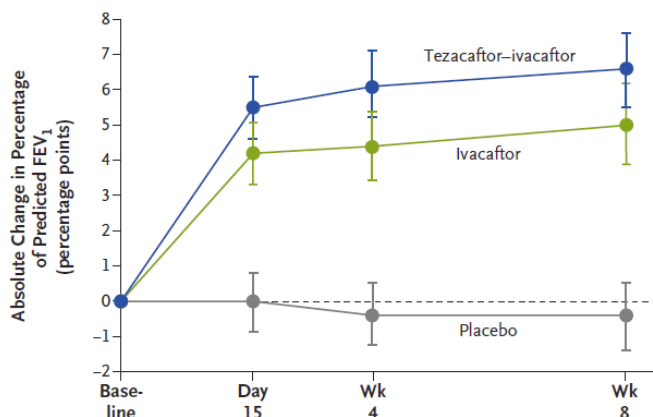
Då monoterapi med ivakaftor inte är godkänd för behandling vid CF med residualfunktion, ligger fokus i denna utvärdering endast på jämförelsen Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco versus placebo.

ppFEV<sub>1</sub> ökade med 6,5 procentenheter från basvärdet med Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco men sjönk med 0,3 procentenheter i placebogrupper (gruppskillnad 6,8 procentenheter; 95% KI 5,7-7,8; p<0,001). Ökningen i ppFEV<sub>1</sub> var påtaglig redan efter två veckor (figur 2).

---

<sup>34</sup> Mutationer som omfattas av det regulatoriska godkännandet är: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G och 3849+10kbC→T

**Figur 2:** Förändring av ppFEV1 i absoluta termer över tid i EVOLVE



Resultatet av studien avseende det primära effektmåttet i samtliga undersökta patientsubgrupper låg i linje med hela den undersökta studiepopulationen.

Skillnaden mellan Kalydeco och placebo i ppFEV1 var 4,7 procentenheter (95% KI 3,7-5,8;  $p < 0,001$ ) och skillnaden mellan Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco och monoterapi med Kalydeco var 2,1 procentenheter (95% KI 1,2-2,9;  $p < 0,001$ ).

Cirka 10 procent av de inkluderade patienterna uppvisade ett ppFEV1-värde  $< 40$  procent talande för svårt nedsatt lungkapacitet vid behandlingsstart (alla hade dock ppFEV1 i intervallet 40-90 procent vid screeningstillfället). Behandling med Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco resulterade i 4,4 procentenheter (95% KI 1,1-7,8) högre ppFEV1 hos dessa jämfört med placebo.

CFQ-R ökade 10,1 poäng i behandlingsgruppen men sjönk med 1,0 poäng i placebogruppen. Skillnaden mellan grupperna på 11,1 poäng var statistiskt signifikant (95% KI 8,7-13,6;  $p < 0,001$ ). Andelen patienter som uppvisade en ökning av CFQ-R på minst 4 poäng (minimal kliniskt betydelsefull skillnad) var 65 procent i behandlingsgruppen mot 33 procent i placebogruppen (oddskvot 7,42; 95% KI 3,65-15,08;  $p < 0,001$ ).

Effekten på övriga utfallsmått var enligt följande:

- relativ förändring i ppFEV1: 11,4 % (9,6-13,2) högre i behandlingsgruppen.
- absolut förändring i svettkloridhalt: 9,5 mmol/L (7,3-11,7) lägre i behandlingsgruppen.
- pulmonella exacerbationer: 11 händelser i behandlingsgruppen (årlig frekvens 0,34) versus 20 i placebogruppen (årlig frekvens 0,63). Frekvenskvoten var 0,54 (0,26-1,13).
- BMI ökade med 0,34 kg/m<sup>2</sup> i behandlingsgruppen och med 0,18 kg/m<sup>2</sup> i placebogruppen. Skillnaden mellan grupperna har inte analyserats statistiskt.

### **EXTEND - förlängd uppföljning av patienter inkluderade i EXPAND**

226 av de ursprungligen randomiserade patienterna i EXPAND har inkluderats i en 96 veckor lång pågående förlängningsstudie under vilken alla patienter får öppen behandling med Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco. En interimanalys som utförts till och med vecka 16 i denna uppföljning har offentliggjorts i abstrakt-form<sup>35</sup>. Den totala behandlingstiden för patienter ursprungligen randomiserade till aktiv behandling i EXPAND var därmed 24 veckor. För patienter som fick placebo i EXPAND blev den totala behandlingstiden 16 veckor (resultaten för denna grupp redovisas inte).

<sup>35</sup> Flume P A. Long-term Safety and Efficacy of Tezacaftor/Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous for F508del CFTR or Heterozygous for F508del and a Residual Function Mutation: First Interim Analysis Results of a Phase 3, Open-label, Rollover Study. URL: [www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1\\_MeetingAbstracts.A7807](http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A7807)



Patienter som hade fått aktiv behandling i EXPAND uppvisade 7,4 procentenheter (95% KI 5,6–4,3;  $p < 0,001$ ) högre ppFEV<sub>1</sub> vid vecka 16 i EXTEND jämfört med baslinjen i EXPAND. Motsvarande siffra för den relativa ppFEV<sub>1</sub>-ökningen var 12,6 procent (95% KI 9,7–15,5).

Patienter som erhöll aktiv behandling i EXPAND uppvisade 9,9 (95% KI 6,0–13,9) högre CFQ-R poäng jämfört med baslinjen i EXTEND.

Den estimerade årliga frekvensen av pulmonella exacerbationer var 0,20 för patienter som hade fått aktiv behandling i EXPAND vid vecka 16 i EXTEND. Denna siffra ska jämföras med den årliga frekvensen i EXPAND-studiens placebogrupp på 0,63.

BMI fortsatte att stiga hos patienter ursprungligen behandlade med Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco i EXPAND även under den förlängda uppföljningstiden. Vid vecka 16 i EXTEND hade BMI ökat med 0,74 kg/m<sup>2</sup> (95% KI 0,43–1,06) jämfört med baslinjen i EXPAND.

## Patienter med olika typer av klass III-gatingmutationer

### STRIVE

#### Metod

STRIVE var en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad fas 3-studie med en uppföljningstid på 48 veckor. De 161 inkluderade patienterna var 12 år eller äldre (snittålder 25,5 år, snitt-BMI och snitt-vikt 21,8 kg/m<sup>2</sup> respektive 61,5 kg) och hade minst en G551D-CFTR-mutation. Patienterna skulle ha ppFEV<sub>1</sub> i intervallet 40–90 procent vid baslinjen (snittvärde 63,6 procent). Svettkloridhalten låg på 100,2 mmol/L.

Randomisering av patienterna skedde i 1:1 förhållande till antingen placebo eller till Kalydeco (ivakaftor) 150 mg två gånger dagligen. Randomiseringen stratifierades baserat på ålder (< eller ≥ 18 år) och ppFEV<sub>1</sub> vid screeningen (< 70 eller ≥ 70 procent). Övrig medicinerings/vård vid CF gavs som vanligt med undantag för inhalationsbehandling med hyperton koksaltlösning<sup>36</sup> som tydligen inte var en godkänd behandlingsmetod vid tidpunkten i USA som bidrog med många deltagande studiecentra.

Studiens *primära* effektmått var absolut förändring i ppFEV<sub>1</sub> från basvärdet vid vecka 24. Studiens *sekundära* effektmått var absolut förändring i ppFEV<sub>1</sub> vid vecka 48, absolut förändring i CFQ-R-poäng, absolut förändring i svettklorid, risken för pulmonella exacerbationer och absolut förändring i kroppsvikt. Utvärderingen av de sekundära effektmåtten skedde både vid vecka 24 och 48. På grund av samstämmiga data återges endast 48 veckors data i denna sammanfattning. *Tertiära* effektmått var antalet samt durationen för pulmonella exacerbationer.

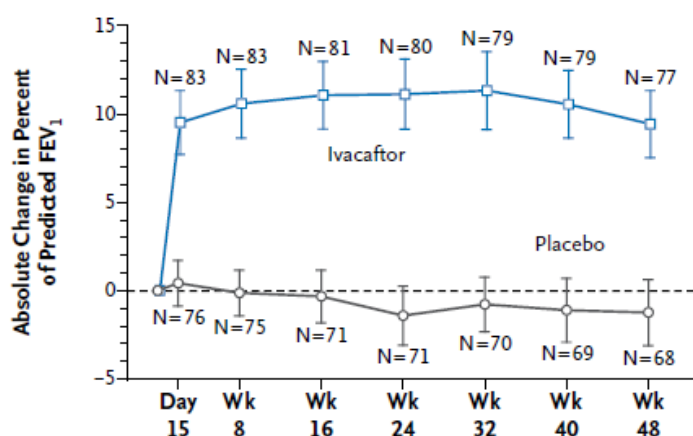
#### Resultat

ppFEV<sub>1</sub> ökade med 10,4 procentenheter från basvärdet med ivakaftor men sjönk med 0,2 procentenheter i placebogruppen efter 24 veckors behandling (gruppskillnad 10,6 procentenheter; 95% KI 8,6–12,6;  $p < 0,001$ ). I behandlingsgruppen var ökningen i ppFEV<sub>1</sub> påtaglig redan efter två veckor (figur 3). Analys av resultaten efter 48 veckors behandling visade på 10,5 procent högre ppFEV<sub>1</sub> i ivakaftor-gruppen ( $p < 0,001$  för skillnad) jämfört med placebo.

Resultatet av studien avseende det primära effektmåttet i samtliga undersökta patientsubgrupper låg i linje med hela den undersökta studiepopulationen.

<sup>36</sup> Inhalering av hyperton saltlösning används för att få bort slem (via osmotiska effekter) i de nedre luftvägarna hos patienter med t ex cystisk fibros.

**Figur 3:** Förändring av ppFEV1 i absoluta termer över tid i STRIVE



Studiens resultat avseende de sekundära effektmåten sammanfattas i tabell 3.

**Tabell 3:** STRIVE - Sammanfattning över sekundära effektmått. 48 veckors data

	Ivacaftor	Placebo	Gruppskillnad*
Absolut förändring i CFQ-R från baslinjen	+5,9	-2,7	8,6
Absolut förändring i svettkloridhalt (mmol/L)	-48,7	-0,8	47,9
Andel patienter utan pulmonella exacerbationer (%)	67	41	Hasardkvot 0,45
Absolut förändring i kroppsvikt (kg)	+3,1	+0,4	2,7

\*Skillnaderna mellan grupperna är statistiskt signifikanta ( $p < 0,001$  för alla jämförelser)

Totalt noterades 47 fall av pulmonella exacerbationer i ivacaftor-gruppen mot 99 i placebo-gruppen ( $p = 0,0003$  för skillnad). Patienterna i ivacaftor-gruppen tillbringade 13,5 dagar med pulmonella exacerbationer per patient mot 36,7 dagar i placebo-gruppen ( $p = 0,0007$ ). Motsvarande antal dagar med pulmonella exacerbationer som krävde sjukhusvård var 3,92 dagar versus 4,15 dagar ( $p = 0,0275$ ). Totalt noterades 21 fall av sjukhusvårdskrävande pulmonella exacerbationer hos 11 patienter i ivacaftor-gruppen mot 31 händelser hos 23 patienter i placebo-gruppen. Skillnaden mellan grupperna var dock inte statistiskt signifikant ( $p = 0,1948$ ).

## ENVISION

### Metod

ENVISION hade identisk design som STRIVE men genomfördes hos barn som var 6–11 år gamla. De 52 inkluderade patienterna i studien var i genomsnitt 8,9 år gamla och hade snitt-BMI/vikt på 17,0 kg/m<sup>2</sup> respektive 30,9 kg. Patienterna skulle ha ppFEV1 i intervallet 40–105 procent vid baslinjen (snittvärde 84,2 procent). Svettkloridhalten låg på 104,6 mmol/L.

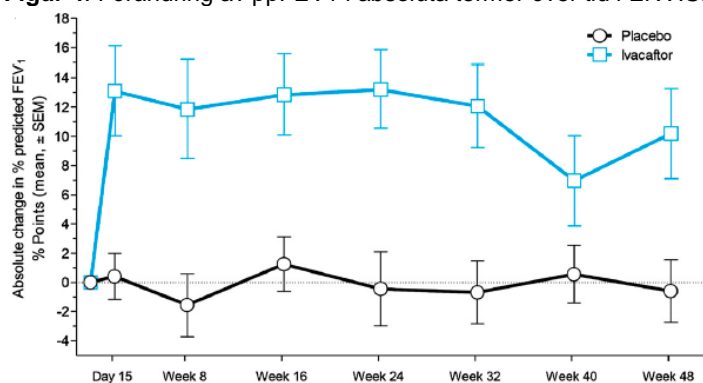
Randomisering av patienterna skedde i 1:1 förhållande till antingen placebo eller till Kalydeco (ivacaftor) 150 mg två gånger dagligen som tillägg till övrig medicinering vid CF (inhalationsbehandling med hyperton koksaltlösning fick dock inte användas) under 48 veckor.

De utvärderade effektmåten var desamma som i STRIVE förutom risken för pulmonella exacerbationer där antalet inträffade händelser dokumenterades men ingen statistisk analys av resultaten genomfördes på grund av fåtal inträffade händelser.

### Resultat

ppFEV1 ökade med 12,6 procentenheter från basvärdet med ivacaftor och med 0,1 procentenhet i placebo-gruppen efter 24 veckors behandling (gruppskillnad 12,5 procentenheter 95% KI 6,6–18,3;  $p < 0,001$ ). I behandlingsgruppen var ökningen i ppFEV1 påtaglig redan efter två veckor (figur 4). Analys av resultaten efter 48 veckors behandling visade på 10,0 procent högre ppFEV1 i ivacaftor-gruppen ( $p < 0,001$  för skillnad) jämfört med placebo.

**Figur 4:** Förändring av ppFEV1 i absoluta termer över tid i ENVISION



Resultatet av studien avseende det primära effektmåttet i samtliga undersökta patientsubgrupper låg i linje med hela den undersökta studiepopulationen.

Studiens resultat avseende de sekundära effektmåtten sammanfattas i tabell 4.

**Tabell 4:** ENVISION - Sammanfattning över sekundära effektmått. 48 veckors data

	Ivacaftor	Placebo	Gruppskillnad
Absolut förändring i CFQ-R från baslinjen (patient)	+6,1	+1,0	5,1*
Absolut förändring i CFQ-R från baslinjen (vårdnadshavare)	+3,7	-1,2	4,9*
Absolut förändring i svettkloridhalt (mmol/L)	-55,5	-1,2	54,3**
Absolut förändring i kroppsvikt (kg)	+5,9	+3,1	2,8**

\*Icke-signifikant skillnad mellan grupperna \*\*Signifikant skillnad mellan grupperna

Antalet dokumenterade pulmonella exacerbationer var fyra i ivacaftor-gruppen mot tre i placebo-gruppen.

## PERSIST

PERSIST var en förlängningsstudie av 144 patienter från STRIVE och 48 patienter från ENVISION. I studien gavs öppen behandling med ivacaftor 150 mg två gånger dagligen i ytterligare 96 veckor. Den totala behandlingstiden för patienter ursprungligen randomiserade till aktiv behandling i moderstudierna blev därmed 144 veckor.

### Resultat för patienter rekryterade från STRIVE

För patienter som erhöll aktiv behandling i STRIVE noterades fortsatt positiva behandlingseffekter i PERSIST. Jämfört med STRIVE-studiens baslinjevärden noterades 9,4 procentenheter högre ppFEV1, 4,1 kg högre kroppsvikt och 6,8 poäng högre CFQ-R efter ytterligare 96 veckors öppen behandling med ivacaftor. Den årliga incidensen av pulmonella exacerbationer i PERSIST var 0,8 vilket ska jämföras med den årliga incidensen på 1,3 i STRIVE-studiens placeboarm.

### Resultat för patienter rekryterade från ENVISION

För patienter som erhöll aktiv behandling i ENVISION noterades fortsatt positiva behandlingseffekter i PERSIST. Jämfört med ENVISION-studiens baslinjevärden noterades 10,3 procentenheter högre ppFEV1, 14,8 kg högre kroppsvikt och 10,6 poäng högre CFQ-R efter ytterligare 96 veckors öppen behandling med ivacaftor. Ingen statistisk analys av pulmonella händelser utfördes på grund av fåtal inträffade händelser.

### PERSIST-data versus registermaterial

Forskarna matchade 189 patienter inkluderade i PERSIST med 886 patienter homozygota för F508del-mutationen och som förekom i ett amerikanskt CF-registermaterial<sup>37</sup>. De homozygota patienterna i registret var inte behandlade med några CFTR-modulerande läkemedel och kunde därför utgöra kontrollgrupp till patienter behandlade i PERSIST. Matchningen av patientpopulationerna var baserad på ett flertal kända faktorer för försämring av lungkapacitet hos patienter med CF.

Den årliga försämringen i lungkapaciteten skattades till 0,91 procentenheter hos de ivakaftor-behandlade patienterna i PERSIST mot 1,72 procentenheter i registermaterialet. Skillnaden mellan grupperna motsvarade 47 procent i relativa termer. Efter tre års uppföljning var gruppskillnaden i ppFEV<sub>1</sub> 10,70 procentenheter ( $p < 0,001$ ) till förmån för de ivakaftor-behandlade patienterna i PERSIST.

### **KIWI**

KIWI-studiens primära syfte var att dokumentera säkerheten och effekten av ivakaftor hos barn 2–5 år gamla med minst en G551D-gatingmutation. Studien inkluderade 34 barn och var öppen och okontrollerad. Alla de inkluderade barnen behandlades med ivakaftor granulat (50 mg granulat två gånger dagligen vid kroppsvikt < 14 kg eller 75 mg granulat två gånger dagligen vid kroppsvikt  $\geq$  14 kg) under 24 veckor. Det primära syftet vara att studera säkerheten för behandlingen. Sekundära effektmått var förändringar av svettkloridhalten, BMI, vikt samt markörer för bukspottsfunction från baslinjen.

### Resultat

Svettkloridhalten (mått på CFTR-aktiviteten) sjönk från 97,9 mmol/L vid baslinjen med 46,9 mmol/L efter 24 veckors behandling. Behandlingen resulterade också i ökning av gängse tillväxtparametrar. Bland annat steg weight Z score och BMI Z score med 0,2 respektive 0,4<sup>38</sup> talande för normalisering av dessa tillväxtparametrar. Mätning av FEV<sub>1</sub> var möjlig hos endast tre patienter. Hos 96 procent av patienterna låg halterna av fekal elastas 1<sup>39</sup> < 200  $\mu\text{g/g}$  vid baslinjen. Efter 24 veckors behandling noterades en ökning av halten av fekal elastas 1 på 99,8  $\mu\text{g/g}$ . Andelen patienter med värden < 200  $\mu\text{g/g}$  var då 77 procent vid denna tidpunkt.

### **ARRIVAL**

ARRIVAL-studien hade i stort sett samma upplägg som KIWI-studien men inkluderade 19 barn som var 12–24 månader gamla med minst en G551D-gatingmutation. Alla de inkluderade barnen behandlades med ivakaftor granulat (50 mg granulat två gånger dagligen vid kroppsvikt < 14 kg eller 75 mg granulat två gånger dagligen vid kroppsvikt  $\geq$  14–25 kg) under 24 veckor. Studien var således öppen och okontrollerad. Det primära syftet vara att studera säkerheten för behandlingen. Sekundära effektmått var förändringar av svettkloridhalten, BMI, vikt samt markörer för bukspottsfunction från baslinjen.

### Resultat

Svettkloridhalten sjönk från 104,1 mmol/L vid baslinjen med 73,5 mmol/L efter 24 veckors behandling. Halterna av fekal elastas 1 ökade med 164,7  $\mu\text{g/g}$  från 182,2  $\mu\text{g/g}$  vid baslinjen. 67 procent av patienter som vid baslinjen bedömdes ha bristande bukspottskörtelsfunktion uppvisade nivåer av fekal elastas 1 på > 200  $\mu\text{g/g}$  som förknippas med normal funktion. De gängse tillväxtparametrarna var normala vid baslinjen och var fortsatt normala efter 24 veckors behandling med ivakaftor.

---

<sup>37</sup> Sawicki G S et al. Sustained Benefit from Ivacaftor Demonstrated by Combining Clinical Trial and Cystic Fibrosis Patient Registry Data. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 192 Number 7 | October 1 2015

<sup>38</sup> Dessa parametrar visar hur barns vikt eller BMI avviker från en normalfördelning. De observerade värdena för dessa parametrar jämförs med medianvärden i populationen samtidigt som man tar hänsyn till populationens standardavvikelse för den aktuella parametern.

<sup>39</sup> Fekal elastase 1 mäter halterna av enzymet elastas 1 i avföringen. Elastas 1 utsöndras från bukspottskörteln och är viktigt för proteinnedbrytningen i tarmen men själva enzymproteinet degraderas inte under tarmpassagen. Ett värde < 200  $\mu\text{g/g}$  indikerar bristande bukspottskörtelfunktion.

## Davis J et al - ivakaftor vid G551D-mutation och normal spirometri

Denna fas 2-studie inkluderade 20 patienter (> 6 år gamla och kroppsvikt > 15 kg) med minst en G551D-CFTR-mutation som uppvisade bevarad lungkapacitet (ppFEV<sub>1</sub> > 90 procent) vid mätning med sedvanlig spirometri. Studien hade dubbelblind, placebokontrollerad och crossover-design. Syftet med studien var att studera effekten av fyra veckors behandling med ivakaftor (tabletter 150 mg två gånger dagligen) på den tidiga lungsjukdomsutvecklingen mätt som Lung Clearance Index (LCI<sup>40</sup>). De inkluderade patienterna skulle ha ett LCI-värde på minst 7,4 vid baslinjen (snittvärdet låg på cirka 9,0).

### Resultat

Behandling med ivakaftor resulterade i 2,16 enheter (95% KI 1,44 - 2,88; p<0,0001) lägre LCI (= bättre lungfunktion) jämfört med placebo. Samtidigt noterades 8,67 procentenheter (95% KI 2,36-14,97; p=0,0103) högre ppFEV<sub>1</sub> i denna grupp. Svettkloridkoncentrationen (cirka 86 mmol/L vid baslinjen) var 47,51 mmol/L (95% KI 40,44-54,57; p<0,0001) lägre i ivakaftorgruppen jämfört med placebogruppen efter fyra veckors behandling.

## KONNECTION

Syftet med KONNECTION-studien var att dokumentera effekten av ivakaftor vid andra typer av klass III-gatingmutationer<sup>41</sup> än G551D. 39 patienter (≥ 6 år gamla och ppFEV<sub>1</sub> ≥ 40 procent) med en icke-G551D klass III-gatingmutation inkluderades. Studien var dubbelblind och placebokontrollerad med en crossover-design och som pågick under 8 veckor. Behandlingen skedde med antingen placebo eller ivakaftor tabletter 150 mg två gånger dagligen. Studiens primära effektmått var förändring av ppFEV<sub>1</sub> från baslinjen (78,4 procent).

### Resultat

Patienter behandlade med ivakaftor uppvisade 7,5 procentenheter högre ppFEV<sub>1</sub> mot 3,2 procentenheter lägre ppFEV<sub>1</sub> i placebogruppen. Gruppkillnaden på 10,7 procentenheter (95% KI 7,3-14,1; p<0,0001) var signifikant och till förmån för ivakaftor-behandling. Den aktiva behandlingen ledde även till 0,7 kg/m<sup>2</sup> högre BMI (p<0,0001), 49,2 mmol/L lägre svettkloridhalt (p<0,0001) och 9,6 poäng högre CFQ-R (p=0,0004) jämfört med placebo.

Efter den initiala studieperioden på 8 veckor erbjöds aktiv behandling till alla patienter under ytterligare 16 veckor. Jämfört med baslinjen noterades då 13,5 procentenheter högre ppFEV<sub>1</sub>, 1,3 kg/m<sup>2</sup> högre BMI, 59,2 mmol/L lägre svettklorid och slutligen 11,4 poäng högre CFQ-R i slutet av denna uppföljningsperiod.

## Patienter med R117H-mutation

### KONDUCT

KONDUCT var en dubbelblind och placebokontrollerad fas 3-studie hos 69 patienter med CF och R117H-mutation. De inkluderade patienterna skulle vara sex år eller äldre samt ha ett ppFEV<sub>1</sub>-värde på minst 40 procent vid baslinjen. Behandling skedde med ivakaftor tabletter 150 mg två gånger dagligen eller placebo under 24 veckor. Patienterna var i genomsnitt 31 år gamla med ett ppFEV<sub>1</sub>-värde på 72,9 procent vid baslinjen. 87 procent hade fungerande bukspottskörtel. Randomiseringen stratifierades bland annat baserat på ålder (50 av totalt 69 inkluderade patienter var 18 år eller äldre). Studiens primära effektmått var förändring av ppFEV<sub>1</sub> från baslinjen. Sekundära effektmått bestod av behandlingseffekterna på BMI, svettkloridhalt samt CFQ-R. Incidensen av pulmonella exacerbationer var tertiärt effektmått.

<sup>40</sup> 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. Ett LCI-värde över 7,0 - 7,5 anses vara förhöjt och tyder på obstruktion i de minsta luftvägarna samt ojämn lungventilation. Det är i dagsläget oklart hur stor sänkning av LCI är att betrakta som kliniskt relevant. Baserat på mätmetodens tillförlighet, rekommenderar nätverket för kliniska studier inom det europeiska läkarsällskapet för cystisk fibros (ECFS-CTN) en sänkning av LCI på minst 1,00.

<sup>41</sup> Dessa var G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D.

## Resultat

Patienter behandlade med ivakaftor uppvisade 2,6 procentenheter högre ppFEV<sub>1</sub> jämfört med en ökning på 0,5 procentenheter i placebogruppen. Gruppkillnaden på 2,1 procentenheter (-1,13–5,35) var inte statistiskt signifikant. En subgruppsanalys visade signifikant ökning av ppFEV<sub>1</sub> hos patienter 18 år eller äldre. Hos dessa var gruppkillnaden 5,0 procentenheter (95% KI 1,15–8,78; p=0,01) till förmån för behandling med ivakaftor.

Gruppkillnaden avseende ökning av BMI på 0,26 kg/m<sup>2</sup> till förmån för ivakaftor-behandling nådde inte gränsen för statistisk signifikans.

De ivakaftor-behandlade patienterna uppvisade signifikant lägre svettkloridhalt (gruppkillnad 24,0 mmol/L från basvärdet 97,3 mmol/L) samt signifikant högre CFQ-R med 8,4 poäng jämfört med placebogruppen. Det förekom inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna avseende risken för pulmonella exacerbationer. 11 patienter i ivakaftor-gruppen hade minst ett fall av pulmonell exacerbation jämfört med 13 patienter i placebogruppen. Det var inte någon skillnad mellan grupperna avseende tiden till den första pulmonella exacerbationen.

De inkluderade patienterna i studien har genomgått en fyra veckor lång behandlingsutsättning efter uppföljningens slut. Därefter har alla patienter påbörjat öppen behandling med ivakaftor som ska pågå i ytterligare 104 veckor. En interimanalys efter 12 veckor visade 5,1 procentenheter högre ppFEV<sub>1</sub> i hela gruppen jämfört med pp-FEV<sub>1</sub>-värdet i slutet av utsättningsperioden.

### TLV:s bedömning:

För CF-patienter homozygota för F508del-mutationen bedömer TLV effekten på lungkapaciteten av Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco som måttlig. Storleken på förbättringen av lungkapaciteten ligger i nivå med vad som brukar uppnås av enbart BSC<sup>42</sup>. Då BSC erbjuds till alla patienter, uppnås en tilläggs effekt av att behandla med Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco

För CF-patienter med residualfunktion bedöms den kliniska effekten på lungkapaciteten av Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco, jämfört med ingen behandling, som god.

För CF-patienter med klass III-gatingmutation bedöms den kliniska effekten på lungkapaciteten av monoterapi med ivakaftor, jämfört med ingen behandling, som god. Den kliniska effekten av ivakaftor vid de olika typerna av klass III-gatingmutationerna förefaller dessutom vara i nivå med varandra.

För CF-patienter 18 år eller äldre med R117H-mutation bedömer TLV den kliniska effekten på lungkapaciteten av monoterapi med ivakaftor som måttlig till god.

### 2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Läkemedlet Orkambi (lumakaftor + ivakaftor) är godkänt och ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna för behandling av patienter homozygota för F508del-mutationen och betraktas som ett relevant jämförelsealternativ till Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco både av företaget och av TLV. Det saknas dock direkt jämförande studie mellan Orkambi och Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco, varför företaget har inkommit med en indirekt jämförelse mellan alternativen.

<sup>42</sup> Bästa understödjande behandling

Då EVOLVE-studien med Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco samt de två studier som dokumenterat den kliniska effekten av Orkambi mot placebo (TRAFFIC/ TRANSPORT<sup>43</sup>), haft identiska upplägg har företaget genomfört en indirekt effektjämförelse mellan alternativen enligt den så kallade Bucher-metoden. Tabell 5 sammanfattar huvudresultaten i denna indirekta jämförelse.

**Tabell 5:** Indirekt jämförelse mellan Symkevi + Kalydeco och Orkambi

	Symkevi + Kalydeco vs placebo	Orkambi vs placebo	Symkevi + Kalydeco vs Orkambi
Absolut förändring i ppFEV1 (%)	+4,0	+2,8	+1,2 [-----]
Antal PEX* (riskkvot)	0,65	0,61	[-----]
Antal PEX som krävde sjukhusvård och/eller intravenösa antibiotika (riskkvot)	0,53	0,44	[-----]
Absolut förändring i BMI (kg/m <sup>2</sup> )	+0,06	+0,24	- 0,18 [-----]
Absolut förändring i CFQ-R	+5,1	+3,7	+1,4 [-----]

\* Pulmonella exacerbationer

Förutom en gränssignifikant effektfördel för Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco avseende effektmåttet absolut förändring i ppFEV1 från baslinjen, konstateras jämförbar effekt mellan alternativen avseende övriga utvärderade effektmått.

### Biverkningar

En naiv jämförelse av de rapporterade biverkningarna med Orkambi respektive Symkevi från de kliniska studieprogrammen visar, generellt sett, en bättre tolerabilitet för Symkevi. Incidensen av allvarliga biverkningar totalt, allvarliga biverkningar som krävde behandlingsuppehåll samt allvarliga biverkningar som resulterade i behandlingsutsättning var 20,1, 5,7 och 4,2 procent i Orkambi-studierna. Motsvarande siffror för Symkevi var 12,4, 0,8 och 2,8 procent. Likaså har risken för allvarliga andningsrelaterade biverkningar, numerärt sett, varit lägre med Symkevi jämfört med Orkambi.

I likhet med Orkambi har fall av icke medfödda linsgrumlingar hos pediatrika patienter rapporterats även med Symkevi. Oftalmologisk undersökning rekommenderas därför för pediatrika patienter vid behandlingsstart med Symkevi och som uppföljningskontroll.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att föreliggande dokumentation talar för en jämförbar effekt mellan Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco jämfört med Orkambi hos patienter homozygota för F508del-mutationen.

TLV bedömer att Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco har en gynnsammare biverkningsprofil jämfört med Orkambi.

<sup>43</sup> Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X et al. Lumakافتor-Ivakaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR (2015) N Engl J Med; 373(3):220-31.

### 3 Hälsoekonomi

TLV, regionerna och företaget har haft trepartsöverläggningar inom ramen för ärendena. Samtliga bedömningar i underlaget baseras på företagets ansökta pris (AUP).

Företaget har kommit in med hälsoekonomiskt underlag för nedanstående jämförelser:

1. *Symkevi+Kalydeco+bästa understödjande behandling (BSC)* jämfört med *Orkambi+BSC* för patienter som är homozygota för F508del-mutationen
2. *Symkevi+Kalydeco+BSC* jämfört med enbart *BSC* för patienter som är heterozygota för F508del-mutationen och har en andra mutation förknippad med residualfunktion i CFTR (residualfunktion).
3. *Kalydeco+BSC* jämfört med enbart *BSC* för patienter med klass III-gatingmutation av typen G551D.

För den *första* jämförelsen har företaget kommit in med en *kostnadsjämförelse* som studerar skillnader i läkemedelskostnad (i AUP) mellan behandlingarna (Symkevi+Kalydeco vs. Orkambi). En sådan jämförelse bygger på ett antagande om att de två alternativ som jämförs är effektmässigt jämförbara<sup>44</sup> och att inga andra skillnader i kostnader föreligger mellan behandlingarna, vilket inkluderar exempelvis kostnader för uppföljning av patienterna inom vården, hantering av biverkningar och administreringskostnader.

För den *andra* jämförelsen har företaget kommit in med en *mikrosimuleringsmodell*<sup>45</sup> för att skatta hur kostnaderna och nyttan vid behandling med Symkevi+Kalydeco+BSC förhåller sig till kostnaderna och nyttan vid behandling med enbart BSC.

Mikrosimuleringsmodellen är utformad för att estimerar kliniska utfall, hälsoutfall och kostnader för Symkevi+Kalydeco+BSC jämfört med enbart BSC för patienter som är heterozygota för F508del-mutationen och har en andra mutation förknippad med residualfunktion i CFTR-genen (residualfunktion). Modellen har en livstidshorisont och baslinjekaraktäristika bygger på uppgifter från den kliniska fas III-studien EXPAND för patienter med residualfunktion<sup>46</sup>. Genomsnittsåldern hos patienter vid simuleringens början är 35 år. En cykel i modellen motsvarar fyra veckor under de första två åren från simuleringens början och därefter ett år.

Under varje modellcykel följer modellen patientens lungkapacitet (mätt som ppFEV<sub>1</sub>), weight-for-age-z-score<sup>47</sup>, risk att drabbas av pulmonell exacerbation (försämringsperiod i lungfunktion), ålder, sannolikheten för lungtransplantation, sannolikhet att drabbas av biverkningar, diabetesstatus, infektionsstatus och sannolikheten för behandlingsavbrott. Beroende på om patienten får Symkevi+Kalydeco eller inte så antas dessa variabler utvecklas olika (utom ålder, infektionsstatus och diabetesstatus). Modellens struktur är i hög grad analog med den som företaget kom in med för Orkambi (dnr. 45/2018).

Utöver ovan jämförelser har företaget även kommit in med en ansökan för Kalydeco vid användning i monoterapi (klass III-gatingmutation och mutationsformen R117H). Det hälsoekonomiska underlag företaget kommit in med för Kalydeco i monoterapi beskrivs i avsnitt 3.3 *Hälsoekonomiskt underlag för Kalydeco i monoterapi*.

<sup>44</sup> Om ett läkemedel är förknippat med en bättre effekt än jämförelsealternativet kan även en kostnadsminimeringsanalys vara tillräckligt för att påvisa att kostnaden för läkemedlet är rimligt. Detta förutsätter att kostnaderna för läkemedlet i kostnadsminimeringsanalysen är lika stora eller lägre än kostnaden för jämförelsealternativet.

<sup>45</sup> I denna modell körs patienter två gånger genom modellen (en för respektive arm). Modellen bygger på data där olika parametrar kan ändras över tid, vilket denna modellstruktur fångar.

<sup>46</sup> S. M. Rowe, C. Daines, F. C. Ringshausen, E. Kerem, J. Wilson, E. Tullis, *et al.*, "Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis," *N Engl J Med*, vol. 377, pp. 2024-2035, Nov 23 2017.

<sup>47</sup> Ett mått på viktutveckling.



## TLV:s diskussion

TLV bedömer att det finns en osäkerhet kring hur representativ patientpopulationen i den kliniska studien EXPAND är för patienter i Sverige som är aktuella för behandling med Symkevi+Kalydeco med residualfunktion. Uppgifter baserat på svenska registerdata som tillförts ärendet tyder på att patienter i Sverige har bättre genomsnittslungkapacitet (mätt som ppFEV<sub>1</sub>) än vid baslinjen i EXPAND. TLV bedömer att inte samtliga patienter med residualfunktion kommer att behandlas med Symkevi+Kalydeco utan att det främst är patienter med en svårare sjukdomsbild som kommer att behandlas. Det är därför tänkbart att den patientgrupp som faktiskt får behandlingen i rimlig grad överensstämmer med den som ingått i den kliniska studien.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att företagets kostnadsjämförelse mellan Symkevi+Kalydeco och Orkambi är rimlig. Det finns en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna för Orkambi som innebär att den faktiska kostnaden för användning av Orkambi är lägre än kostnaden beräknad utifrån AUP. Därmed överstiger kostnaden för användning av Symkevi i kombination med Kalydeco kostnaden för användning av Orkambi.

## 3.1 Effektmått i företagets mikrosimuleringsmodell för Symkevi+Kalydeco+BSC vs BSC vid residualfunktion

### 3.1.1 Klinisk effekt

Effektmåtten som inkluderas i modellen är *lungkapacitet* (ppFEV<sub>1</sub>), *lungexacerbationer* (pneumona exacerbationer), *weight-for-age-z-score*, *diabetes*, *lungtransplantation* och *överlevnad*. Effektmåtten bygger huvudsakligen på uppgifter från den kliniska studien EXPAND under uppföljningstiden (första åtta veckorna i modellen). Företaget har gjort antaganden kring hur dessa effektmått utvecklas efter den tid då kliniska studiedata finns att tillgå.

### Lungkapacitet (mätt som ppFEV<sub>1</sub>)

Observerade värden för lungkapacitet används direkt i modellen från den kliniska studien EXPAND över de första åtta veckorna för behandlingsarmen (Symkevi+Kalydeco). Detta innebär att en genomsnittlig förbättring på 6,8 procentenheter i lungkapacitet (ppFEV<sub>1</sub>) antas över de första åtta veckorna från behandlingsstart vid behandling med Symkevi+Kalydeco (jämfört med nivån vid baslinjen).

Efter åtta veckor antas att försämringstakten i lungkapacitet är långsammare för patienter i behandlingsarmen än för patienter i jämförelsearmen. Företaget antar att den årliga försämringstakten i lungkapacitet är 47,1 procent långsammare för patienter i behandlingsarmen än i jämförelsearmen efter åtta veckor. Detta antagande baseras på uppgifter från en publicerad studie för Kalydeco i monoterapi vid G551D-mutation<sup>48</sup>, det vill säga en annan patientpopulation än den nu aktuella. I studien har patienter som behandlats med Kalydeco i monoterapi matchats mot kontrollpatienter som är homozygota för F508del-mutationen med patientregisterdata från USA. Företaget har som stöd för sitt antagande även hänvisat till att Symkevi+Kalydeco visat bättre effekt avseende lungkapacitet än Kalydeco i monoterapi i EXPAND-studien (4,7 procentenheters förbättring i ppFEV<sub>1</sub>).

Ingen förändring i lungkapacitet antas för jämförelsearmen (BSC) från baslinjen och över de första åtta veckorna i modellen. Därefter har företaget för BSC antagit sjukdomsprogression i

---

<sup>48</sup> G. S. Sawicki, E. F. McKone, D. J. Pasta, S. J. Millar, J. S. Wagener, C. A. Johnson, et al., "Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 192, pp. 836-42, Oct 1 2015.

enlighet uppgifter som redovisas i en poster av Sawicki et al<sup>49</sup>. Studien bygger på patientregisterdata från ett amerikanskt CF-register från år 2006 till 2017 och inkluderar 1 232 patienter med residualfunktion.

**Tabell 6:** Årlig åldersrelaterad försämringstakt (i procentenheter) i lungkapacitet (mätt som ppFEV1) för jämförelsearmen (BSC) i företagets hälsoekonomiska modell<sup>50</sup>

Ålder	Försämringstakt i ppFEV1 vid BSC
6–12	-0,80
13–17	-0,57
18–24	-1,85
25-	-1,06

Företaget antar i modellen att lungkapacitet mätt med ppFEV1 inte går under 15 procent.

### TLV:s diskussion

Företagets metod för att uppskatta hur behandling med Symkevi+Kalydeco påverkar patienternas lungkapacitet bortom uppföljningstiden i den kliniska studien förefaller mycket osäker. Detta beror på att modellen bygger på studiedata avseende detta effektmått enbart över de första åtta veckorna. Därefter används data för annan population än den nu utvärderade.

Effekten, avseende ppFEV1 (lungkapacitet), var större i kliniska studier för Kalydeco vid G551D-mutationen än den som visats i kliniska studier för Symkevi+Kalydeco vid residualfunktion (10,6-12,5 procentenheters ökning visades i STRIVE/ENVISION jämfört med 6,8 procentenheters ökning i EXPAND).

TLV har i tidigare utvärdering av Orkambi antagit en 42 procents långsammare försämringstakt än försämringstakten i naturalförloppet, vilket byggde på uppföljningsdata för den då relevanta patientpopulationen. Den förbättring i lungkapacitet som sågs i studierna för Orkambi vid homozygot sjukdom var dock lägre än effekten som visats för Symkevi+Kalydeco vid residualfunktion. Oavsett om försämringstakten i lungkapacitet på lång sikt antas vara samma som för Orkambi (enligt dnr. 45/2018) eller inte så är båda metoderna baserade på data från annan patientgrupp än den nu utvärderade. TLV saknar samtidigt uppgifter kring hur behandling med Symkevi+Kalydeco påverkar försämringstakten i lungkapacitet på lång sikt (efter åtta veckor).

**TLV:s bedömning:** TLV antar i sitt grundscenario att den årliga försämringstakten i lungkapacitet är 42 procent långsammare än försämringstakten vid BSC (snarare än 47,1 procent som företaget antagit). TLV bedömer att antagandet är konservativt. Samma antagande om långtidseffekt gjordes i TLV:s utvärdering av Orkambi.

### Lungexacerbationer (pulmonella exacerbationer)

De lungexacerbationer (försämringstakten i lungfunktion eller pulmonella exacerbationer) som inkluderas i modellen är de som antingen kräver inläggning på sjukhus och/eller behandling med intravenösa antibiotika. För jämförelsearmen skattas den årliga incidensen av lungexacerbationer baserat på patientens lungkapacitet och ålder. Det samband som antas mellan förekomsten av lungexacerbationer och lungkapacitet baseras på uppgifter från två

<sup>49</sup> Sawicki, G. S., Konstan, M. W., McKone, E. F., Moss, R. B., Lubarsky, B., et al. (2017). Rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis (CF) having a residual function gene mutation (poster). American Thoracic Society International Conference, Washington, DC.

<sup>50</sup> Sawicki, G. S., Konstan, M. W., McKone, E. F., Moss, R. B., Lubarsky, B., et al. (2017). Rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis (CF) having a residual function gene mutation (poster). American Thoracic Society International Conference, Washington, DC.

publicerade studier<sup>51,52</sup> och är i enlighet med antaganden som gjordes i TLV:s utvärdering av Orkambi.

Med hjälp av resultaten från den kliniska studien EXPAND har företaget beräknat en riskkvot på 0,55 för lungexacerbationer för patienter som behandlas med Symkevi+Kalydeco jämfört med jämförelsearmen. Denna riskkvot används för att beräkna förekomsten av lungexacerbationer för patienter i behandlingsarmen (Symkevi+Kalydeco). Företaget har även hänvisat till interimspanalys från uppföljningsstudien EXTEND<sup>53</sup> (96 veckor lång öppen studie) som stöd sitt antagande om att behandling minskar förekomsten av lungexacerbationer.

### **Weight-for-age-z-score (mått på viktutveckling)**

För behandlingsarmen antas en förbättring på motsvarande [----] under uppföljningstiden (8 veckor) baserat på data från EXPAND. Denna ökning antas bibehållas över hela tidshorisonten.

För jämförelsearmen antas weight-for-age-z-score vara konstant från baslinjen och över modellens tidshorisont.

### **Diabetes**

Under en cykel kan en patient drabbas av diabetes och samma risk antas för båda behandlingsarmarna i modellen.

### **Lungtransplantation**

De patienter som har en lungkapacitet lägre än 30 procent än det förväntade (ppFEV<sub>1</sub> under 30 procent) antas vara aktuella för lungtransplantation<sup>54</sup>. Av dessa patienter antas cirka 21 procent genomgå en lungtransplantation<sup>55</sup>. Detta bygger på uppgifter från brittiska registerdata och brittiska behandlingsriktlinjer.

Lungtransplantation påverkar patienternas livskvalitet, innebär ökade vårdkostnader, behandlingsavbrott vid behandling med CFTR-modulatorer (Symkevi och Kalydeco är exempel på sådana) samt innebär en förändrad mortalitetsrisk.

### **Överlevnad (mortalitet)**

I modellen predikterar företaget hur mortaliteten för patienterna förändras vid behandling med Symkevi+Kalydeco. Detta görs i två steg:

1. För att skatta hur genomsnittlig mortalitet förändras med åldern används överlevnadskurvor som bygger på data från ett brittiskt register för obehandlade CF-patienter.
2. Från Liou et al<sup>54</sup> får man sedan information om hur mortaliteten påverkas av lungkapacitet (ppFEV<sub>1</sub>), kön, weight-for-age-z-score, diabetesstatus och infektionsstatus.

Med ovan steg (1 och 2) skattas mortalitet för patienter i den hälsoekonomiska modellen (baserat på EXPAND-studien) där mortalitetsrisk beror på ålder, lungkapacitet, kön etcetera. Den individspecifika mortalitetsrisken justeras vartefter tiden går och åldern samt sjukdomsbilden förändras. Eftersom behandling med Symkevi+Kalydeco antas leda till bland annat förbättrad

<sup>51</sup> 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.

<sup>52</sup> C. H. Goss and J. L. Burns, "Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis," *Thorax*, vol. 62, pp. 360-7, Apr 2007.

<sup>53</sup> Flume, P. A. (2018). Long-term Safety and Efficacy of Tezacaftor/Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR or Heterozygous for F508del and a Residual Function Mutation: First Interim Analysis Results of a Phase 3, Open-label, Rollover Study. American Thoracic Society.

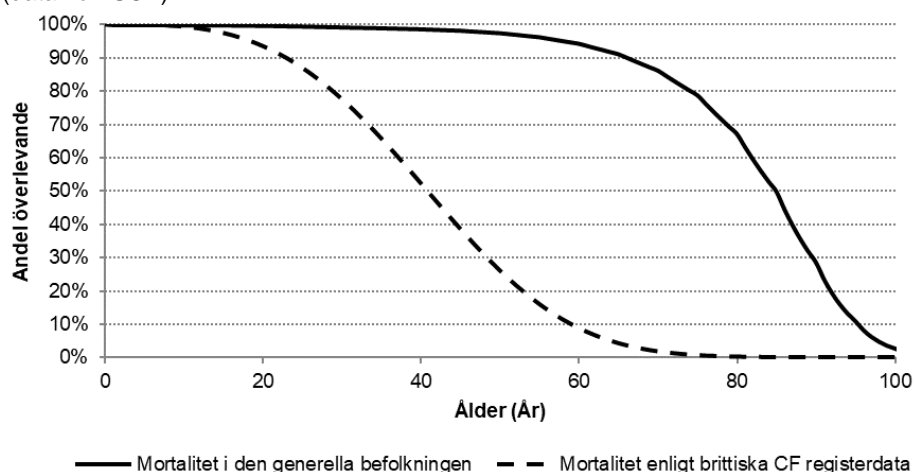
<sup>54</sup> American Thoracic Society (1998). International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 335-339.

<sup>55</sup> Carr, S., Cosgriff, R., Rajabzadeh-Heshejin, V. and Cystic Fibrosis Foundation (2016). UK Cystic Fibrosis Registry Annual Data Report 2015. August.

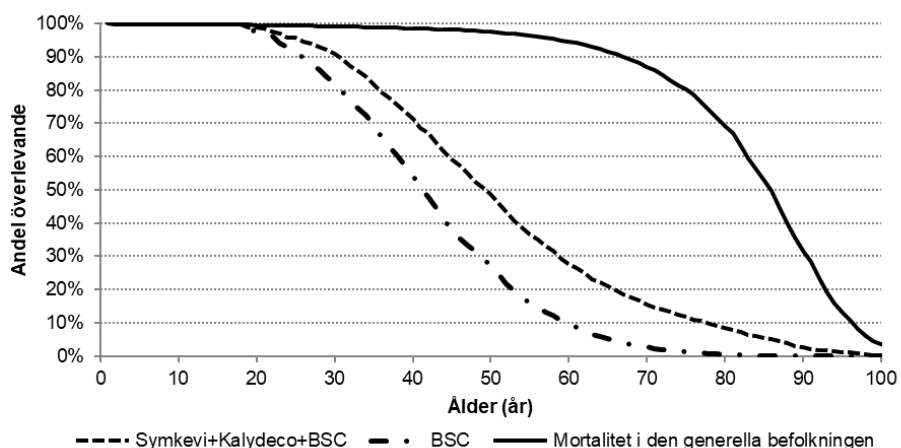
lungkapacitet predikteras en lägre mortalitet när patienten får denna behandling än för jämförelsealternativet.

Vad gäller steg 1 ovan, det brittiska CF-registret innehåller en generell CF-population och inte enbart patienter med residualfunktion. Företaget har extrapolerat data med den parametriska sannolikhetsfördelningen Weibull. Det finns en uppsättning av parametriska funktioner som kan användas för att extrapolera överlevnad i en modell. Företagets val att använda Weibull, snarare än andra sannolikhetsfördelningar, baseras på statistiska tester där passformen mellan underliggande data och modellerade data utvärderas. Därutöver har företaget studerat hur utfallen vid de olika statistiska fördelningarna förhåller sig till vad som kan förväntas för CF-patienter.

**Figur 5:** Extrapolering av överlevnad för CF-population (brittiska CF-data) i förhållande till en generell population (data från SCB)



**Figur 6:** Företagets predicerade överlevnad för CF-patienter för patienter som behandlas med Symkevi+Kalydeco, enbart BSC och i den generella populationen



### TLV:s diskussion

Flera av de antaganden som görs rörande de olika effektmåten i den hälsoekonomiska modellen är enlighet med de antaganden som gjordes för Orkambi (dnr. 45/2018). De data som företaget använder förefaller robusta utifrån nuvarande kunskapsläge, även om den korta uppföljningstiden i den kliniska fas III-studien är en svaghet. Det kan tänkas att TLV genom restriktiva antaganden om försämringstakt relativt BSC avseende lungkapacitet till viss grad hanterar rådande osäkerheter.

Företagets modell prognosticerar överlevnadsfördelar jämfört med ingen behandling (BSC) över hela modellens tidshorisont, vilket är en osäkerhet.

### 3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitetsvikterna i modellen är främst beroende av patienternas lungkapacitet och förekomsten av lungexacerbationer. Patientens livskvalitet är även beroende av om patienterna genomgått en lungtransplantation.

#### Livskvalitet beroende av lungkapacitet (ppFEV1) och pulmonella exacerbationer

Företaget har använt data från den kliniska studien EVOLVE för Symkevi och Kalydeco vid homozygot sjukdom för att uppskatta hur sjukdomen påverkar patienternas livskvalitet. Företaget har använt det generiska livskvalitetsinstrumentet SF-12 (Short Form-12). SF-12 är ett frågeformulär bestående av tolv frågor och svaren från dessa används för att uppskatta hälsorelaterad livskvalitet hos patienter. Med en algoritm omvandlas SF-12 till SF-6D som sedan används för att uppskatta patienternas livskvalitet<sup>56,57</sup>. SF-6D mäter livskvalitet över sex olika dimensioner (som inkluderar fysisk funktion, social funktion, smärta, psykiskt välbefinnande, vitalitet och begränsning i rollfunktion). Företaget har hänvisat till att patienternas livskvalitet beror på sjukdomsstatus (så som ppFEV1 och förekomsten av lungexacerbation) snarare än genotyp. Detta i kombination med att studien EXPAND (den kliniska studien för Symkevi+Kalydeco vid residualfunktion) hade en begränsad uppföljningstid medför att det enligt företaget är mer lämpligt att använda data från EVOLVE där uppföljningstiden var 24 veckor.

Företaget har angett att den kliniska studien inte uppmätt livskvalitet med andra livskvalitetsinstrument (till exempel EQ-5D). Företaget har även angett att i tidigare kliniska studier för Kalydeco och Orkambi, där EQ-5D användes, var nyttovikterna som uppskattades vid baslinjen höga (över [---] jämfört med [---] i nuvarande utvärdering). Detta har inte bedömts rimligt, varför företaget nu använt SF-6D. Företaget har även angett det kan tänkas att hälsodomäner som EQ-5D inkluderar inte tillräckligt väl fångar hur olika nivåer i lungkapacitet påverkar patienternas livskvalitet.

Företaget har genomfört en multivariat regressionanalys<sup>58</sup> för att prognosticera relationen mellan förekomsten av lungexacerbation, lungfunktion samt livskvalitet (SF-6D). Nyttovikterna varierar i modellen över tid eftersom sjukdomen varierar över tid. I modellen antas att behandling med Symkevi+Kalydeco påverkar patienternas lungkapacitet samt förekomsten av lungexacerbationer och främst därigenom påverkas patienternas livskvalitet. Företaget har i sin dialog med TLV angivit att lungkapacitet var statistiskt signifikant i regressionen på en fem procent signifikansnivå (p-värde [-----]). Lungexacerbationer var [-----].

Företaget inkluderar även en livskvalitetsökning vid behandlingsregimen Symkevi+Kalydeco på [-----]. Detta bygger på data över det sjukdomsspecifika måttet CFQ-R<sup>59</sup> för icke-andningsrelaterade besvär (mappning har gjorts av CFQ-R resultaten till EQ-5D<sup>60</sup>).

#### Nyttovikterna beroende av lungtransplantation

Nyttovikterna efter lungtransplantation är hämtade från en studie av Whiting et al<sup>61</sup>. Dessa är oberoende av patienternas sjukdom och behandling före transplantation. EQ-5D användes för att uppskatta livskvalitet i studien. Den livskvalitetsvikt som antas efter lungtransplantation i modellen är 0,81.

<sup>56</sup> Brazier, J., J. Roberts and M. Deverill (2002). "The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36." *Journal of health economics* 21(2): 271-292.

<sup>57</sup> Brazier, J., T. Usherwood, R. Harper and K. Thomas (1997). "Deriving a single index value for health from the UK SF-36 health survey." *Journal of Clinical Epidemiology*.

<sup>58</sup> [-----]

<sup>59</sup> Cystic Fibrosis Questionnaire Revised

<sup>60</sup> Acaster, S., Pinder, B., Mukuria, C. and Copans, A. (2015). Mapping the EQ-5D index from the cystic fibrosis questionnaire-revised using multiple modelling approaches. *Health Qual Life Outcomes* 13: 33.

<sup>61</sup> 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 diskussion

Företagets resonemang kring att EQ-5D gett orimligt höga livskvalitetsvärden vid baslinjen förefaller rimligt utifrån det resonemang företaget presenterat. Det bör dock noteras att uppföljningstiden i den kliniska studien företaget använder för att uppskatta livskvalitet är mycket begränsad i förhållande till den livstidshorisont som antas i modellen.

En svaghet med analysen är att livskvalitet uppskattats med olika instrument bland annat om patienterna genomgått en lungtransplantation eller inte (EQ-5D vs. SF-6D). Detta beror på att olika instrument för att mäta livskvalitet kan ge väldigt olika resultat och hur överförbara dessa resultat är i detta fall förefaller inte helt klarlagt. Justeringar av nyttovikt efter lungtransplantation förefaller dock ha en liten påverkan på resultaten.

Företaget antar att en lungexacerbation pågår under [---] dagar, vilket förefaller högt. Av den anledningen har TLV efterfrågat information rörande hur väl detta överensstämmer med hur länge en lungexacerbation kan antas pågå i Sverige. Företaget har i sin dialog med TLV anført att 14 dagar kan vara relevant med hänvisning till utlåtande från TLV:s anlitate klinisk expert i tidigare utvärdering av Orkambi (dnr. 1135/2016).

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att längden för en pulmonell exacerbation i företagets modell är för lång och antar 14 dagar istället för [---] dagar.

### 3.1.3 Behandlingsavbrott och följsamhet till behandling

Företaget antar att [---] procent av patienterna avbryter behandling per år och räknar enbart med behandlingsavbrott under de första åtta veckorna i simuleringen. Företagets antagande om behandlingsavbrott baseras på resultat från EXPAND. Därefter antar företaget inga behandlingsavbrott över resterande del av modellens tidshorisont utan patienten behandlas under resterande del av sitt liv. Företaget har angett att inga behandlingsavbrott till följd av biverkningar observerades i EXPAND.

Företaget har i sin modell för (Symkevi+Kalydeco vid residualfunktion) antagit en följsamhet till baserat på uppgifter från den kliniska studien över de första åtta veckorna från simuleringens början ([-----]). Därefter antar företaget en följsamhet på 80 procent och detta antagande gör att kostnaden per vunnet QALY sjunker betydligt. Antagandet motiveras av uppskattningar av följsamhet enligt registerdata i en retrospektiv studie av Suthoff et al<sup>62</sup>. Enligt studien var följsamheten i genomsnitt 0,8 (80 procent) vid behandling med Kalydeco. Enligt företaget visade resultat från studien en bibehållen effekt vid behandling med Kalydeco i monoterapi även vid den lägre doseringen.

## TLV:s diskussion

Företagets antagande om behandlingsavbrott är inte rimligt och att samtliga patienter som står på behandling efter åtta veckor också kommer göra det över hela simuleringens tidshorisont är ett starkt antagande som det saknas stöd för. Företaget har i dialog med TLV angett att långtidsdata (96 veckor) kommer att finnas tillgängligt i framtiden från en pågående studie för patienter med residualfunktion. Om behandlingsavbrott antas även efter åtta veckor sjunker kostnaden per vunnet QALY, vilket illustreras i känslighetsanalyser.

Företagets antagande om följsamhet till behandling bortom studietiden förefaller svagt underbyggda. Detta beror bland annat på att det antagande om följsamhet till behandling som görs bortom studietiden baseras på resultat för en annan patientpopulation än den nu utvärderade och med en annan behandlingsregim. Därutöver påverkar inte den förändrade följsamheten den nytta patienterna får av behandlingen och något sådant antagande finns inte stöd för i de kliniska studierna för Symkevi+Kalydeco vid residualfunktion. TLV bedömer att antagandet

<sup>62</sup> Suthoff, E. D., Bonafede, M., Limone, B., O'Callaghan, L., Sawicki, G. S., et al. (2016). Healthcare resource utilization associated with ivacaftor use in patients with cystic fibrosis. *J Med Econ* 19(9): 845-851.

av dessa anledningar inte är rimligt. Justeringen har också en mycket stor påverkan på de hälsoekonomiska resultaten. Samtidigt är det rimligt att anta att följsamheten kan variera över tid och det är inte ovanligt att patienter inte följer den rekommenderade doseringen och exempelvis glömmet vissa doser.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att företagets antagande om behandlingsavbrott är mycket osäkert och detta antagande testas för i känslighetsanalyser. Att inga behandlingsavbrott sker efter åtta veckor bedöms inte vara ett rimligt antagande och resultaten bör förstås utifrån den osäkerhet som finns i denna parameter.

TLV bedömer att stödet för företagets antagande om 80 procents följsamhet efter åtta veckor är svagt. TLV antar en följsamhet som varierar mellan 80 procent efter åtta veckor till att patienter behandlas i enlighet med följsamheten i den kliniska studien över hela modellens tids-horisont.

## 3.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Med ansökt AUP kostar en förpackning 28 tabletter (100 mg/150 mg) Symkevi 71 548 kronor och en förpackning Kalydeco 28 tabletter (150 mg) kostar 71 548 kronor. Med ansökt AUP uppgår läkemedelskostnaden för Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco till cirka 143 000 kronor per fyra veckor. Detta innebär en läkemedelskostnad per år på cirka 1 867 000 kronor (ansökt AUP) och en läkemedelskostnad per månad motsvarande cirka 156 000 kronor (ansökt AUP).

Läkemedelskostnaden för Orkambi (som används för patienter som är homozygota för F508del-mutationen) uppgår till cirka 117 000 kronor för fyra veckors behandling med fastställt AUP. Detta innebär en läkemedelskostnad per månad på cirka 126 000 kronor (fastställt AUP) och en läkemedelskostnad per år motsvarande cirka 1 520 000 kronor (fastställt AUP). Det finns en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna som medför att läkemedelskostnaden för Orkambi minskar.

Läkemedelskostnaden för Kalydeco vid användning i monoterapi uppgår till cirka 175 000 kronor med ansökt AUP per månad och cirka 2,1 miljoner kronor per år med ansökt AUP. Detta avser samtliga förpackningsstorlekar och styrkor för Kalydeco i ansökan som är avsedda enbart för monoterapibehandling (varje förpackning motsvarar 28 dagars behandling). Den förpackningsstorlek som motsvarar 28 tabletter kan användas i monoterapi men då krävs två förpackningar för 28 dagars behandling, vilket ger en läkemedelskostnad per månad motsvarande cirka 156 000 kronor AUP.

**Tabell 7:** Läkemedelskostnader för Symkevi, Kalydeco och Orkambi. Alla läkemedelskostnader är angivna i AUP.

Läkemedel	Läkemedelskostnad per fyra veckor	Läkemedelskostnad per månad	Läkemedelskostnad per år
Symkevi (ansökt AUP)	71 548	77 777	933 324
Kalydeco (ansökt AUP)*	71 548	77 777	933 324
Symkevi+Kalydeco (ansökt AUP)	143 097	155 554	1 866 648
Orkambi (fastställt AUP)	116 652	126 665	1 519 978
Kalydeco (ansökt AUP)**	161 046	175 066	2 100 791

\*Avser Kalydeco 150 mg, 28 tabletter, \*\*Avser behandling med Kalydeco i monoterapi. Detta omfattar samtliga förpackningar och styrkor för Kalydeco förutom Kalydeco 150 mg 28 tabletter.

### 3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget inkluderar kostnader för *läkemedelsuppföljning, hantering av sjukdomsförloppet inom vården* samt *kostnader för lungtransplantation*. Därutöver inkluderar företaget även kostnader för *hantering av biverkningar inom vården*.

### Läkemedelsuppföljning

För patienter som behandlas med CFTR-modulatorer (så som Symkevi och Kalydeco) inkluderar företaget kostnader för uppföljning hos läkare, tester av leverstatus och besök hos oftalmolog (inklusive ett uppföljningsbesök). Enhetskostnader kommer från svensk prislista<sup>63</sup>.

### Hantering av sjukdomsförloppet

Företaget har använt vårdkostnader för omhändertagandet av patienter som varierar beroende på patientens ppFEV<sub>1</sub>-status (lungkapacitet). Detta inkluderar både kostnader och resursförbrukning av antibiotika (vid lungexacerbation), vårdbesök och diagnostik.

Företaget har angett att svenska data saknas som kan användas till att estimerar kostnader och resursförbrukning inom vården. Företaget har därför utgått från en brittisk publicerad studie<sup>64</sup> som redovisar kostnader uppdelat på olika ppFEV<sub>1</sub>-nivåer (lungkapacitet). Dessa har sedan använts i den hälsoekonomiska modellen (efter att ha omvandlats till svenska kronor).

### Lungtransplantation

Kostnad för lungtransplantation kommer från en svensk prislista<sup>65</sup>. För uppföljning av patienter som genomgått en lungtransplantation används kostnader från en publicerad retrospektiv studie där brittiska kostnadsuppgifter publicerats<sup>66</sup>. Dessa har sedan använts i den hälsoekonomiska modellen (efter att ha omvandlats till svenska kronor).

### Biverkningar

Företaget inkluderar kostnader för hantering av biverkningar baserat på uppgifter från en svensk prislista<sup>67</sup>. Andelen som antas drabbas av dessa biverkningar bygger på uppgifter från den kliniska studien (EXPAND).

### TLV:s diskussion

Användningen av kostnader och resursförbrukning från Storbritannien är en svaghet i företags analys. Metoden förutsätter både att kostnaderna för respektive resursförbrukning och att frekvenserna av dessa är samma i Sverige som i Storbritannien. Företaget har i sin dialog med TLV även hänvisat till att behandlingsriktlinjer i Sverige och i Storbritannien i hög grad överensstämmer. Företaget har även angett att användningen av svenska enhetskostnader har en liten påverkan på resultaten. Företaget har även hänvisat till beslut för Orkambi (dnr. 45/2018) där företaget gjorde samma antaganden rörande enhetskostnader och resursförbrukning. TLV gör därför samma bedömning här som i tidigare ärende (Orkambi, dnr. 45/2018).

#### 3.2.3 Indirekta kostnader

Företaget inkluderar inga indirekta kostnader i sitt hälsoekonomiska underlag.

### 3.3 Hälsoekonomiskt underlag för Kalydeco i monoterapi vid G551D-mutation

Företaget har kommit in med en mikrosimuleringsmodell som jämför *Kalydeco som tillägg till BSC* med enbart *BSC* för patienter över 6 års ålder vid klass III-gatingmutation av typen G551D.

Den hälsoekonomiska modellen för Kalydeco i monoterapi som företaget kommit in med följer samma struktur som den som företaget kommit in med för Symkevi i kombination med Ka-

<sup>63</sup> Södra sjukvårdsregionen, "Södra sjukvårdsregionens prislista 2018," 2018.

<sup>64</sup> Ramagopalan (2014). European Meeting at the Society for Medical Decision Making, converted and inflated to 2018 SEK.

<sup>65</sup> Södra sjukvårdsregionen, "Södra sjukvårdsregionens prislista 2018," 2018.

<sup>66</sup> Anyanwu, A. C., McGuire, A., Rogers, C. A. and Murday, A. J. (2002). An economic evaluation of lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123(3): 411-418; discussion 418-420.

<sup>67</sup> Södra sjukvårdsregionen, "Södra sjukvårdsregionens prislista 2018," 2018



lydeco vid residualfunktion. Modellen presenteras därför enbart kortfattat i detta avsnitt. Kostnader och effekter har diskonterats tre procent årligen och modellen följer patienter över en livstidshorisont.

Modellen bygger på baslinjekarakteristika (ålder, kön, weight-for-age-z-score och ppFEV1) från kliniska studier för patienter som är homozygota för F508del-mutationen (studie 011B, studie 109, TRAFFIC och TRANSPORT). Inga patienter med klass III-gatingmutation av typen G551D ingår i den baslinjepopulation modellen bygger på. Företaget har angett att baslinjekarakteristika för patienter som är homozygota för F508del-mutation överensstämmer med den för patienter med gatingmutation. Genomsnittsåldern hos patienter vid simuleringens början är 22 år.

### TLV:s diskussion

Den kliniska effekten av Kalydeco vid de olika klass III-gatingmutationerna förefaller vara i nivå med varandra (se även avsnitt: 2.4.1 Kliniska studier). TLV anser därför att resultaten i denna utvärdering kan tänkas omfatta alla klass III-gatingmutationer. Det finns dock en viss osäkerhet i om resultaten från modellen kan extrapoleras till att även omfatta barn under 6 år.

Företagets resonemang om att patienter med klass III-gatingmutation har en liknande sjukdomsprofil som patienter som är homozygota för F508del-mutation bedöms av TLV vara rimligt. Trots detta förefaller det mycket osäkert att använda baslinjedata för patientgrupper som saknar indikation för Kalydeco vid monoterapi. Företaget har i sin dialog med TLV noterat att enbart 213 patienter ingick i de kliniska studierna för Kalydeco vid G551D-mutation. Det finns enligt företaget därför en risk för att enskilda observationer påverkar resultaten. TLV har vid två tillfällen efterfrågat en justering i modellen så att resultat kan visas baserat på baslinjedata från de kliniska studierna för Kalydeco i monoterapi. Företaget har dock inte kommit in med någon sådan justering. Eftersom de effektmått företagets modell bygger på baseras på observerade värden från studier för Kalydeco vid monoterapi anser TLV att det är rimligt att även studera resultat när baslinjedata kommer från dessa studier (STRIVE/ENVISION). Som en följd av detta bedömer TLV att det inte är rimligt att ta fram ett grundscenario för Kalydeco vid klass III-gatingmutation utan enbart scenarioanalyser som bör förstås utifrån denna osäkerhet. Det är inte ovanligt att basera hälsoekonomiska modeller och baslinjedata på kliniska studier med få patienter. TLV är osäkra på hur skattad kostnad per vunnet QALY skulle påverkas ifall baslinjedata från de kliniska studierna för Kalydeco i monoterapi (STRIVE/ENVISION) användes i modellen.

Därutöver har företaget inte kommit in med underlag för Kalydeco vid R117h-mutation. TLV kan inte, utifrån det underlag som tillförts ärendet, bedöma om kostnaden för behandling med Kalydeco i monoterapi vid R117h-mutation är rimlig.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det finns en osäkerhet kring baslinjepopulationen i den hälsoekonomiska modellen och har därför valt att inte ta fram ett grundscenario för Kalydeco vid klass III-gatingmutation. TLV presenterar därför enbart scenarioanalyser för jämförelsen där olika antaganden varieras.

TLV bedömer att företaget inte kommit in med underlag som kan användas i en bedömning av om kostnaden för användning av Kalydeco vid R117h-mutation är rimlig.

#### 3.3.1 Effektmått

Effektmåtten som inkluderas i modellen är *lungkapacitet* (ppFEV1), *lungexacerbationer* (pulmonella exacerbationer), *weight-for-age-z-score*, *diabetes*, *lungtransplantation* och *överlevnad*. Företaget använder huvudsakligen uppgifter från de kliniska studierna STRIVE och ENVISION för dessa effektmått. Företaget har även gjort antaganden kring behandlingseffekt avseende de inkluderade effektmåttet efter den tid då kliniska studiedata finns att tillgå.

## Lungkapacitet (mätt som ppFEV1)

I företagets modell antas att patienter vid behandling med Kalydeco förbättras i lungkapacitet (ppFEV1) i enlighet med resultaten från de kliniska studierna. Företaget använder observerade värden över förbättring från baslinjen vid vecka 24 baserat på uppgifter från de kliniska studierna ENVISION och STRIVE.

**Tabell 8:** Observerade värden avseende förändring i lungkapacitet från baslinjen från de kliniska studierna

	Ålder 6-11*	Ålder 12+**
Förändring ppFEV1 från baslinjen vid 24 veckor	12,5 %	10,6 %
Förändring ppFEV1 från baslinjen vid 48 veckor	10 %	10,5 %

\*Från den kliniska studien ENVISION \*\*Från den kliniska studien STRIVE

Efter 24 veckor antar företaget att patienter vid behandling med Kalydeco försämras långsammare i lungkapacitet än vid behandling med enbart BSC. Företaget gör samma antaganden kring försämringstakt som i den hälsoekonomiska modellen för behandlingsregimen Symkevi+Kalydeco vid residualfunktion (se avsnitt: 3.1.1 Klinisk effekt). Detta innebär 47,1 procent långsammare försämringstakt vid behandling med Kalydeco i antas jämfört med enbart BSC.

Ingen förändring i lungkapacitet antas för jämförelsearmen (BSC) från baslinjen och över de första 24 veckorna i modellen. Därefter har företaget för BSC antagit sjukdomsprogression i enlighet med uppgifter som redovisas i två publicerade artiklar<sup>68,69</sup>. Studierna omfattar generella CF-populationer (oavsett genotyp).

Företaget antar i modellen att lungkapacitet mätt med ppFEV1 inte går under 15 procent

## TLV:s diskussion

Det finns en osäkerhet kring företagets modellering av hur behandling påverkar patienternas lungkapacitet (ppFEV1). Det primära effektmåttet i den kliniska studien var förändring i lungkapacitet (ppFEV1) från baslinjen vid vecka 24. TLV anser att det därför kan vara rimligt att utgå från förändring från baslinjen vid vecka 24 i den hälsoekonomiska modellen. Samtidigt innebär användningen av data över förändring från baslinjen vid vecka 48 en dubbelt så lång uppföljning och det är således relevant att även studera resultat när dessa data används. Den hälsoekonomiska modellen är dock inte utformad för att studera resultat när data över förändring från baslinjen vid vecka 48 används (utan enbart vid 24 veckor). Resultat när data över förändring från baslinjen vid vecka 48 bör därför tolkas med viss försiktighet.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det finns en osäkerhet kring om det är mest lämpligt att använda data för förändring (från baslinjen) i lungkapacitet vid vecka 24 eller vecka 48 och testar därför för båda i scenarioanalyser.

## Lungexacerbationer (pulmonell exacerbationer)

Företaget antar att behandling med Kalydeco minskar sannolikheten att en patient drabbas av lungexacerbationer. Detta har gjorts med en riskkvot relativt placebo som bygger på data från den kliniska studien STRIVE i kombination med förlängningsstudien PERSIST (totalt 144 veckors data). Riskkvoten motsvarar 0,558 och antas vara konstant över hela modellens tids-horisont. För barn mellan 6 till 11 år antas inte Kalydeco påverka risken för lungexacerbationer och detta är i linje med resultat från den kliniska studien ENVISION.

För jämförelsearmen skattas den årliga incidensen av lungexacerbationer baserat på patientens lungkapacitet och ålder i enlighet med vad som gjorts för Symkevi+Kalydeco vid residualfunktion (se avsnitt: 3.1.1 Klinisk effekt).

<sup>68</sup> Konstan, M. W., Morgan, W. J., Butler, S. M., Pasta, D. J., Craib, M. L., et al. (2007). Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 151(2): 134-139, 139.e131.

<sup>69</sup> Konstan, M. W., Wagener, J. S., Vandevanter, D. R., Pasta, D. J., Yegin, A., et al. (2012). Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 11(5): 405-411.

### Weight-for-age-z-score (mått på viktutveckling)

Företaget använder data över förändring från baslinjen vid vecka 24 för weight-to-age-z-score i sin hälsoekonomiska modell. Data från den kliniska studien vid vecka 24 respektive 48 redovisas nedan.

**Tabell 9:** Observerade värden avseende förändring i weight-for-age-z-score från baslinjen i de kliniska studierna. Avrundat till två decimaler.

	Ålder 6-11*	Ålder 12+**
Förändring ppFEV1 från baslinjen vid 24 veckor	0,27	0,32
Förändring ppFEV1 från baslinjen vid 48 veckor	0,39	0,33

\*Från den kliniska studien ENVISION \*\*Från den kliniska studien STRIVE

För jämförelsearmen antas weight-for-age-z-score vara konstant från baslinjen och över modellens tidshorisont.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det finns en osäkerhet kring om det är mest lämpligt att använda data i den hälsoekonomiska modellen över förändring (från baslinjen) i weight-for-age-z-score vid vecka 24 eller vid vecka 48 och testar därför för båda i scenarioanalyser.

### Diabetes

Under en cykel kan en patient drabbas av diabetes och samma risk antas för båda behandlingsarmarna i modellen.

### Lungtransplantation

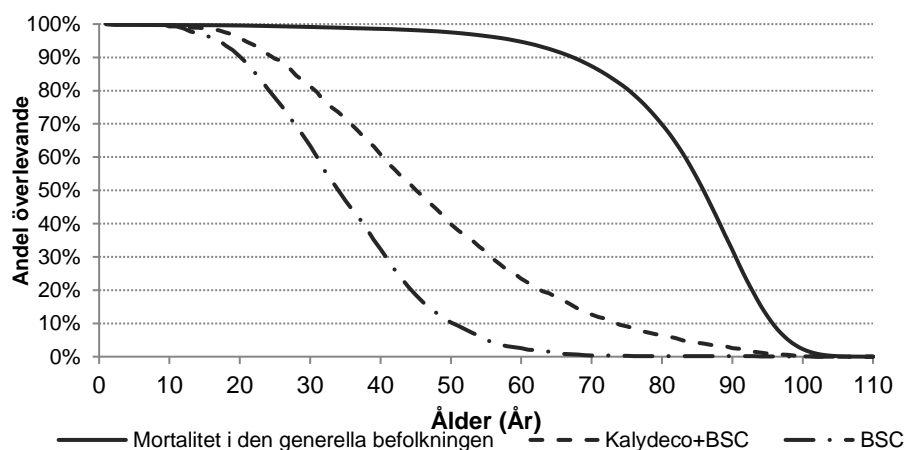
Företaget gör samma antaganden kring sannolikhet för lungtransplantation som i modellen för behandlingsregimen Symkevi+Kalydeco vid residualfunktion.

### Överlevnad (mortalitet)

Företaget har modellerat överlevnad på liknande sätt som i modellen för Symkevi och Kalydeco vid residualfunktion. Till skillnad från i den modellen utgår företaget från överlevnadsdata från irländska CF-register snarare än data från brittiska CF-register.

Företaget har extrapolerat överlevnad med den parametriska sannolikhetsfördelningen Gompertz i sitt grundscenario. Företagets val att använda Gompertz, snarare än andra sannolikhetsfördelningar, baseras på statistiska tester där passformen mellan underliggande data och extrapolerade data utvärderats. Företaget har även angett att Gompertz ger realistiska utfall avseende medianöverlevnad (cirka 40 år) samt långtidsöverlevnad (går mot 0 procent vid 75 års ålder).

**Figur 7:** Företagets modellerade överlevnad för CF-patienter som behandlas med Kalydeco, enbart BSC och i den generella populationen (data från SCB)



### TLV:s diskussion

Företagets val att utgå från annan datakälla för modellering av överlevnad än i tidigare utvärderingar är en osäkerhet. I sin dialog med TLV har företaget angett att när brittiska överlevnadsdata används så överskattas överlevnaden för yngre patienter i åldrarna 6-11 år. Det saknas uppgifter kring hur den modellerade överlevnaden förhåller sig till vad som är att förvänta för patienter i svensk klinisk praxis. Därutöver bygger det brittiska dataregistret på betydligt större dataunderlag än det irländska (8 513 patienter vs. 1 027 patienter). TLV saknar uppgifter kring hur väl patientgrupperna i de olika dataregistren överensstämmer i sjukdomskaraktäristika med svenska CF-patienter.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det är svårt att dra slutsatser kring om det är mest rimligt att utgå från brittiska eller irländska överlevnadsdata och redovisar därför för resultat vid olika antaganden om överlevnad i scenarionalyser.

### 3.3.2 Livskvalitetsvikter

Företaget har utgått en multivariat regressionanalys för att prognosticera relationen mellan förekomsten av livskvalitet och lungexacerbation samt lungfunktion<sup>70</sup>. Företaget har med livskvalitetsinstrumentet EQ-5D-3L uppskattat hälsorelaterad livskvalitet baserat på data från den kliniska studien STRIVE (161 respondenter). Nyttovikterna varierar över tid i den hälsoekonomiska modellen eftersom sjukdomen varierar över tid. Kalydeco antas förbättra patienternas lungkapacitet samt minska förekomsten av lungexacerbationer och främst därigenom påverkas patienternas livskvalitet. Enligt företaget hade både lungkapacitet och lungexacerbationer en statistiskt signifikant påverkan på livskvalitet på fem procents signifikansnivå (p-värde <0,05 för både lungkapacitet och lungexacerbationer).

Utöver detta har företaget även inkluderat en livskvalitetsökning vid behandling med Kalydeco i monoterapi (motsvarande [-----]). Detta baseras på resultat för behandlingsregimen Symkevi+Kalydeco vid residualfunktion och beror inte på andningsrelaterade besvär.

Företaget gör samma antaganden kring patienternas livskvalitet efter lungtransplantation som i den hälsoekonomiska modellen för Symkevi+Kalydeco vid residualfunktion (nyttovikt motsvarande 0,81).

### TLV:s diskussion

Företagets antagande om en livskvalitetsökning (på [-----]) vid behandling med Kalydeco i monoterapi bygger på resultat från den kliniska studien EXPAND för behandlingsregimen Symkevi+Kalydeco för patienter som är heterozygota för F508del-mutation (residualfunktion). TLV bedömer att huruvida resultaten avseende denna parameter kan överföras mellan dessa olika patientgrupper är en osäkerhet som dessutom har stor påverkan på de hälsoekonomiska resultaten.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det finns en osäkerhet i företagets antagande om livskvalitetsökning vid behandling med Kalydeco för icke-lungrelaterade besvär. TLV presenterar därför resultat både med och utan denna livskvalitetsökning.

### 3.3.3 Behandlingsavbrott och följsamhet till behandling

Företaget antar att en andel patienterna avbryter behandling fram till vecka 96 och därefter antas inga behandlingsavbrott över hela modellens tidshorisont. Andelen som avbryter behandling bygger på uppgifter från ENVISION, STRIVE och PERSIST.

<sup>70</sup> Solem, C. T., Vera-Llonch, M., Liu, S., Botteman, M. and Castiglione, B. (2016). Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. *Health Qual Life Outcomes* 14: 63.

**Tabell 10:** Behandlingsavbrott i företagets hälsoekonomiska modell för Kalydeco vid klass III-gatingmutation

Behandlingsavbrott per år (per person och år)	Ålder när behandling initieras	
	Ålder: 6-11	Ålder: 12+
Kalydeco, ≤ 24 veckor	[-----]	[-----]
Kalydeco, 25 - 96 veckor	[-----]	[-----]
Kalydeco, > 96 veckor	[-----]	[-----]

Företaget har i sin modell antagit följsamhet till behandling i enlighet med utfall från PERSIST över hela modellens tidshorisont ([-----]).

### TLV:s diskussion

TLV anser att det saknas stöd för företagets antagande om inga behandlingsavbrott efter 96 veckor.

#### 3.3.4 Kostnader och resursutnyttjande

##### Kostnader för läkemedlet

Kostnad för behandling med Kalydeco i monoterapi vid klass III-gatingmutation framgår i avsnitt 3.2.1 *Kostnader för läkemedlet*.

##### Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget inkluderar kostnader för *läkemedelsuppföljning, hantering av sjukdomsförloppet inom vården* samt *kostnader för lungtransplantation*. Därutöver inkluderar företaget även kostnader för *hantering av biverkningar inom vården*.

##### Läkemedelsuppföljning

För patienter som behandlas med Kalydeco inkluderar företaget kostnader för uppföljning hos tester av leverstatus och besök hos oftalmolog (inklusive ett uppföljningsbesök). Enhetskostnader kommer från svensk prislista<sup>71</sup>.

##### Hantering av sjukdomsförloppet

Företaget har använt vårdkostnader för omhändertagandet av patienter som varierar beroende på patientens ppFEV<sub>1</sub>-status (lungkapacitet). De kostnader som företaget antar skiljer sig från vad som antagits i modellen för Symkevi+Kalydeco vid residualfunktion. Detta beror på att företaget använt amerikanska datakällor (företagets egna data). Företaget har därefter angett att de enhetskostnader som tagits fram har omvandlats till svenska kronor och inflationsjusterats.

Företaget antar vidare [---] procent lägre kostnader för hantering av sjukdomsförloppet vid behandling med Kalydeco i monoterapi för patienter över 12 års ålder. Detta motiverar företaget med att en minskning i försämringsperioder i luftvägarna på motsvarande [-----].

### TLV:s diskussion

Företaget har använt olika källor för samma enhetskostnader jämfört med vad företaget använt i den hälsoekonomiska analysen för behandlingsregimen Symkevi+Kalydeco vid residualfunktion. Företaget har inte justerat modellen så att samma enhetskostnader kan användas i båda modellerna efter förfrågan av TLV. Enligt företaget spelar val av enhetskostnader mindre roll för de hälsoekonomiska resultaten.

De kliniska studierna för Kalydeco vid klass III-gatingmutationen G551D visade ingen statistiskt signifikant minskning i lungexacerbationer som krävde hospitalisering (p-värde 0,1948).

<sup>71</sup> Södra sjukvårdsregionen, "Södra sjukvårdsregionens prislista 2018," 2018.

## Lungtransplantation

Företaget antar samma kostnader för lungtransplantation som i modellen för Symkevi och Kalydeco vid heterozygot sjukdom.

## Biverkningar

Företaget inkluderar kostnader för hantering av biverkningar baserat på uppgifter från en svensk prislista<sup>72</sup>. Resursförbrukning inom vården för hantering av biverkningar baseras på utfall från intervjuer med svenska kliniska experter som genomfördes år 2015. Andelen som antas drabbas av dessa biverkningar baseras på uppgifter från de kliniska studierna (ENVISION/STRIVE).

## Indirekta kostnader

I företagens modell är det möjligt att inkludera indirekta kostnader för arbetsfrånvaro som följer av lungexacerbationer. Företaget antar att [---] procent av alla patienter i åldrarna 19 till 65 arbetar. Uppgifter från en publicerad studie<sup>73</sup> har använts för antaganden om hur lång arbetsfrånvaro som en lungexacerbation antas medföra (30 dagar).

För barn i åldrarna 6-11 år antas kostnader för arbetsfrånvaro för en förälder motsvarande vad företaget antar för patienter i åldrarna 19 till 65 år. Företaget har dock inte inkluderat indirekta kostnader i sitt grundscenario.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det saknas robust stöd för företagens antagande om att Kalydeco i monoterapi medför en minskning av sjukhuskrävande lungexacerbationer. TLV antar därför ingen minskning i sjukhuskrävande lungexacerbationer vid behandling med Kalydeco i sina scenarioanalyser.

TLV använder även samma enhetskostnader för hantering av sjukdomsförloppet som i utvärderingen av behandlingsregimen Symkevi+Kalydeco vid residualfunktion.

<sup>72</sup> Södra sjukvårdsregionen, "Södra sjukvårdsregionens prislista 2018," 2018

<sup>73</sup> Solem, C. T., Vera-Llonch, M., Liu, S., Botteman, M. and Castiglione, B. (2016). Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. Health Qual Life Outcomes 14: 63.

## 4 Resultat

Läkemedelskostnaden vid behandling med Symkevi+Kalydeco överstiger läkemedelskostnaden vid behandling med Orkambi.

TLV:s uppskattning är att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för Symkevi+Kalydeco+BSC i jämförelse med BSC uppgår till mellan 5,7 – 7 miljoner kronor vid residualfunktion. Variationen i grundscenario beror på antaganden om följsamheten till behandlingen.

TLV uppskattar att kostnaden per vunnet QALY för Kalydeco+BSC överstiger cirka 5,6 miljoner kronor i jämförelse med BSC vid klass III-gatingmutation. I TLV:s scenarioanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY från 5,6 till 7 miljoner kronor.

### 4.1 Företagets grundscenario för *Symkevi+Kalydeco+BSC* vs *Orkambi+BSC* vid homozygot sjukdom

Företaget har enbart redogjort för skillnader i kostnader mellan behandling med Symkevi+Kalydeco och Orkambi, se nedanstående tabell. Läkemedelskostnaden för Symkevi+Kalydeco (ansökt AUP) är högre än läkemedelskostnaden för Orkambi (fastställt AUP).

**Tabell 11:** Läkemedelskostnader för Symkevi, Kalydeco och Orkambi. Alla läkemedelskostnader är angivna i AUP.

Läkemedel	Läkemedelskostnad per fyra veckor	Läkemedelskostnad per månad	Läkemedelskostnad per år
Orkambi (fastställt AUP)	116 652	126 665	1 519 978
Symkevi+Kalydeco (ansökt AUP)	143 097	155 554	1 866 648

### 4.2 Företagets grundscenario för *Symkevi+Kalydeco+BSC* vs *BSC* vid residualfunktion (RF/F)

#### 4.2.1 Antaganden i företagets grundscenario

Nedan anges de viktigaste antagandena i företagets grundscenario:

- Företaget antar baslinjedata i enlighet med patientpopulationen i EXPAND
- Effektmåttet lungkapacitet (ppFEV<sub>1</sub>):
  - Företaget använder data från kliniska studien EXPAND över de första åtta veckorna i modellen
  - Efter åtta veckor antar företaget att försämringstakten i lungkapacitet är 47,1 procent långsamma än för patienter som inte får någon aktiv sjukdomsmodifierande behandling (BSC)
- Mortalitetsdata bygger på uppgifter från registerdata över en generell CF-population (från brittiskt CF-register). Därefter antas ett samband mellan mortalitet och flera förklarande variabler inklusive lungkapacitet (ppFEV<sub>1</sub>) och ålder.
- Livskvalitet uppskattas genom ett förhållande (regressionsanalys) där en patients livskvalitet främst förklaras av lungkapacitet (ppFEV<sub>1</sub>) och förekomst av lungexacerbationer.
- Följsamhet till behandling bygger på uppgifter från den kliniska studien EXPAND över de första åtta veckorna. Därefter antas 80 procents följsamhet baserat på resultat från en registerstudie för Kalydeco vid användning i monoterapi.
- Behandlingsavbrott bygger på uppgifter från EXPAND under de första åtta veckorna i simuleringen. Efter åtta veckor antas inga behandlingsavbrott i modellen. Det innebär

att om patienten inte avslutat behandlas efter de första åtta veckorna, så förväntas de fortsätta behandlas cirka [---] år.

Övriga antaganden diskuteras löpande i avsnitt 3. *Hälsoekonomi*.

#### 4.2.2 Resultatet i företagets grundscenario

Nedan visas resultat i företagets grundscenario där kostnaden per vunnet QALY uppskattas till cirka [-----] kronor. Det som driver resultaten är kostnaderna för läkemedlet och den höga QALY-vinsten (motsvarande cirka [----] QALYs i genomsnitt över hela modellens tidshorisont). QALY-vinsten drivs i hög grad av läkemedlets effekt på lungkapacitet som påverkar livskvalitet och överlevnad.

**Tabell 12:** Resultat i företagets grundscenario

	Symkevi+Kalydeco+BSC	BSC	Ökning/ Minskning
Läkemedelskostnader (AUP)	[-----]	[-----]	[-----]
Direkta kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Indirekta kostnader	0	0	0
<b>Kostnader, totalt</b>	[-----]	[-----]	[-----]
Genomsnittlig total förändring i ppFEV1	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (odiskonterat)	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår	[-----]	[-----]	[-----]
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet levnadsår			[-----]
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			[-----]

#### 4.2.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har kommit in med flera känslighetsanalyser som visar hur kostnaden per vunnet QALY påverkas vid olika antaganden. I en majoritet av dessa känslighetsanalyser som företaget kommit in med överstiger kostnaden per vunnet QALY [-----] kronor för Symkevi+Kalydeco+BSC jämfört med enbart BSC.

I nedanstående tabell redovisas ett urval av företagets känslighetsanalyser.

**Tabell 13:** Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (antagande i grundscenariot)		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Förändring ppFEV1 från baslinjen över de första åtta veckorna (6,8 procentenheter)	5,7	[-----]	[-----]	[-----]
	7,8	[-----]	[-----]	[-----]
Antagande om pulmonella exacerbationer vid behandling med Symkevi+Kalydeco efter åtta veckor (modellen är anpassad för antagande om riskkvot på 0,55)	0,29	[-----]	[-----]	[-----]
	1,27	[-----]	[-----]	[-----]
Antagande om hur lungkapacitet påverkas efter 8 veckor (47,1 procent långsammare progression än i naturalförloppet)	0,32	[-----]	[-----]	[-----]
	0,70	[-----]	[-----]	[-----]
Diskontering (3%)	0 %	[-----]	[-----]	[-----]
	5 %	[-----]	[-----]	[-----]
	3% kostnad 0% effekt	[-----]	[-----]	[-----]



### 4.3 Företagets grundscenariö för *Kalydeco+BSC* vs *BSC* vid klass III-gatingmutation

#### 4.3.1 Antaganden i företagets grundscenariö

Nedan anges de viktigaste antagandena i företagets grundscenariö:

- Företaget antar baslinjedata i enlighet med patientpopulationen i studier som inkluderar patienter som är homozygota för F508del-mutationen.
- Effektmåttet lungkapacitet (ppFEV<sub>1</sub>):
  - Företaget använder data från kliniska studierna ENVISION och STRIVE över de första 24 veckorna i modellen
  - Efter 24 veckor antar företaget att försämringstakten i lungkapacitet är 47,1 procent långsammare än för patienter som inte får någon aktiv sjukdomsmodifierande behandling (BSC)
- Mortalitätsdata bygger på uppgifter från registerdata över en generell CF-population (från irländskt CF-register). Därefter antas ett samband mellan mortalitet och flera förklarande variabler inklusive lungkapacitet (ppFEV<sub>1</sub>) och ålder.
- Livskvalitet uppskattas genom ett förhållande (regressionsanalys) där en patients livskvalitet förklaras främst av lungkapacitet (ppFEV<sub>1</sub>) och förekomst av lungexacerbationer.
- Följsamhet till behandling bygger på uppgifter från den kliniska studien PERSIST över hela modellens tidshorisont (cirka [--] procent).
- Behandlingsavbrott bygger på uppgifter från de kliniska studierna STRIVE och ENVISION samt förlängningsstudien PERSIST under de första 96 veckorna i simuleringen. Efter 96 veckor antas inga behandlingsavbrott i modellen.

Övriga antaganden diskuteras löpande i avsnitt 3. *Hälsoekonomi*.

#### 4.3.2 Resultatet i företagets grundscenariö

Enligt företagets grundscenariö uppgår kostnaden per vunnet QALY till [-----] kronor och i genomsnitt vinner patienter [---] QALYs. Resultaten drivs i hög grad av kostnaderna för läkemedlet och den höga QALY-vinsten som i sin tur i hög grad beror på antaganden om läkemedlets effekt på lungkapacitet och överlevnad.

**Tabell 14:** Resultat i företagets grundscenariö för *Kalydeco+BSC* vs *Kalydeco*

	<b>Kalydeco+BSC</b>	<b>BSC</b>	<b>Ökning/ Minskning</b>
Läkemedelskostnader (AUP)	[-----]	[--]	[-----]
Direkta kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Indirekta kostnader	0	0	0
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Genomsnittlig total förändring i ppFEV <sub>1</sub>	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (odiskonterat)	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår	[-----]	[-----]	[-----]
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet levnadsår			[-----]
Kostnad per vunnet QALY			[-----]

#### 4.4 TLV grundscenario för Symkevi+Kalydeco+BSC vs Orkambi+BSC vid homozygot sjukdom

Företagets kostnadsjämförelse mellan Symkevi+Kalydeco för patienter som är homozygota för F508del mutation visar att läkemedelskostnaden vid behandling med Orkambi överstiger läkemedelskostnaden vid behandling med Symkevi+Kalydeco.

Det finns dessutom en sidoöverenskommelse mellan regionerna och företaget för Orkambi som minskar kostnaden för behandling med Orkambi. Därmed överstiger kostnaden för användning av Symkevi i kombination med Kalydeco kostnaden för användning av Orkambi.

#### 4.5 TLV:s grundscenario för Symkevi+Kalydeco+BSC vs BSC vid residualfunktion

I TLV:s grundscenario uppskattas kostnaden per vunnet QALY till mellan 5,7 – 7 miljoner kronor för Symkevi+Kalydeco

##### 4.5.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

Nedan presenteras skillnaderna mellan antaganden i företagets grundscenario och TLV:s grundscenario.

- Försämringstakten i lungkapacitet (ppFEV<sub>1</sub>) vid behandling med Symkevi+Kalydeco antas vara 42 procent långsammare än försämringstakten för jämförelsearmen (BSC). Detta kan jämföras med företagets antagande om 47,1 procent långsammare försämringstakt.
  - Detta beror huvudsakligen på att företagets antagande om försämringstakt bygger på en annan population än den nu utvärderade och att det saknas underlag som visar hur behandling påverkar sjukdomsförloppet på lång sikt. Justeringen kan även tänkas ta höjd för andra föreliggande osäkerheter i modellen och innebär att samma antaganden kring behandlingens påverkan på lungkapacitet på lång sikt görs som i TLV:s grundscenario för Orkambi (dnr. 45/2018).
- En lungexacerbation antas pågå under 14 dagar, snarare än [---] dagar som företaget antar.
  - Detta baseras huvudsakligen på uppgifter från klinisk expertis som företaget tillfört ärendet gällande hur länge en lungexacerbation pågår i svensk klinisk praxis.
- TLV antar följsamhet till behandling med Symkevi+Kalydeco som varierar mellan den observerade i EXPAND och 80 procent
  - Företagets antagande om följsamhet bygger på annan population än den nu utvärderade och förefaller därför mycket osäker. Justeringen påverkar inte heller effekten av läkemedlet. Det kan dock vara rimligt att anta att lägre följsamhet än den som observerades under de första åtta veckorna, varför TLV presenterar resultat över ett spann där denna faktor varierar (80% till [-----]).

I övrigt kvarstår de antaganden som görs i företagets grundscenario även i TLV:s.

##### 4.5.2 Resultat i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till mellan 5,7 och 7 miljoner kronor. Spannet beror på antaganden kring följsamhet till behandling. Resultaten drivs i hög grad av läkemedelskostnad samt antaganden om behandlingseffekt på överlevnad och livskvalitet.

Skillnaden från företagets grundscenario avseende antalet vunna QALYs (cirka [----]) beror på att TLV gör andra antaganden än företaget kring behandlingens påverkan på lungkapacitet efter åtta veckor och hur länge en lungexacerbation pågår.

**Tabell 15:** Resultat i TLV:s grundscenario med följsamhet till behandling motsvarande 80 procent efter åtta veckor. Kostnader och effekter har diskonterats tre procent årligen

	Symkevi+Ka-lydeco+BSC	BSC	Ökning/ Minskning
Läkemedelskostnader (AUP)	19 845 146 kr	0 kr	19 845 146 kr
Direkta kostnader	3 681 943 kr	3 437 925 kr	244 018 kr
Indirekta kostnader	0	0	0
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>23 527 088 kr</b>	<b>3 437 925 kr</b>	<b>20 089 163 kr</b>
Genomsnittlig total förändring i ppFEV1	-6,65	-15,08	8,43
Levnadsår (odiskonterat)	21,86	14,63	7,22
Levnadsår	13,44	10,24	3,20
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	10,78	7,24	3,54
Kostnad per vunnet levnadsår			6 284 773 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>5 675 522 kr</b>

**Tabell 16:** Resultat i TLV:s grundscenario med följsamhet till behandling enligt resultaten från EXPAND över modellens hela tidshorisont. Kostnader och effekter har diskonterats tre procent årligen

	Symkevi+Ka-lydeco+BSC	BSC	Ökning/ Minskning
Läkemedelskostnader (AUP)	24 657 525 kr	0 kr	24 657 525 kr
Direkta kostnader	3 681 943 kr	3 437 925 kr	244 018 kr
Indirekta kostnader	0	0	0
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>28 339 468 kr</b>	<b>3 437 925 kr</b>	<b>24 901 543 kr</b>
Genomsnittlig total förändring i ppFEV1	-6,65	-15,08	8,43
Levnadsår (odiskonterat)	21,86	14,63	7,22
Levnadsår	13,44	10,24	3,20
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	10,78	7,24	3,54
Kostnad per vunnet levnadsår			7 790 297 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>7 035 099 kr</b>

### 4.5.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalyser visar att resultaten är känsliga för olika antaganden om tidshorisont, behandlingsavbrott och följsamhet till behandling (det vill säga den utsträckning som patienter behandlas i enlighet med rekommenderad dosering).

**Tabell 17:** TLV:s känslighetsanalyser med antagande om samma följsamhet till behandling som i den kliniska studien (EXPAND) över hela tidshorisonten

Känslighetsanalyser (antagande i grundscenariot)		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Tidshorisont	50 år (livstidshorisont)	24 302 433	3,40	7 141 458
	30 år (livstidshorisont)	21 878 211	2,76	7 916 146
Livskvalitet	Utifrån ppFEV1 status*	24 901 543	2,70	9 220 377
Behandlingseffekt på ppFEV1 efter uppföljningstiden (42%)	45%	25 080 453	3,62	6 919 855
	47,1%	25 221 876	3,68	6 852 171
Behandlingsavbrott ([---] % per år över hela modellens tidshorisont)		11 658 359	2,02	5 770 858
Följsamhet ([-----])	95%	23 731 227	3,54	6 704 466
Diskontering	0%	41 226 752	7,01	5 876 980
	5%	19 608 198	2,50	7 832 340
	3% för kostnad och 0% för effekt	24 901 543	7,01	3 549 779

\*I denna analys antas livskvalitetsvikter som tagits utifrån olika nivåer av lungkapacitet. Detta kan jämföras med i företagets grundscenario där företaget antar att livskvalitet varierar med patienternas lungkapacitet och förekomsten av pulmonella exacerbationer.

**Tabell 18:** TLV:s känslighetsanalyser med antagande om 80 procent följsamhet efter vecka 8

Känslighetsanalyser (antagande i grundscenariot)		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Tidshorisont	50 år (livstidshorisont)	19 593 069	3,40	5 757 575
	30 år (livstidshorisont)	17 617 866	2,76	6 374 633
Livskvalitet	Utifrån ppFEV1 status*	20 089 163	2,70	7 438 481
Behandlingseffekt på ppFEV1 efter uppföljningstiden (42%)	45%	20 234 180	3,62	5 582 736
	47,1%	20 348 180	3,68	5 528 277
Behandlingsavbrott ([---] % per år över hela modellens tidshorisont)		9 462 104	2,02	4 683 717
Diskontering	0%	33 347 085	7,01	4 753 713
	5%	15 810 679	2,50	6 315 451
	3% för kostnad och 0% för effekt	20 089 163	7,01	2 863 762

\*I denna analys antas livskvalitetsvikter som tagits utifrån olika nivåer av lungkapacitet. Detta kan jämföras med i företagets grundscenario där företaget antar att livskvalitet varierar med patienternas lungkapacitet och förekomsten av pulmonell exacerbation.

### 4.6 TLV:s resultat för Kalydeco+BSC vs BSC vid klass III-gatingmutation

I TLV:s analyser för Kalydeco i monoterapi vid klass III-gatingmutation uppskattas kostnaden per vunnet QALY överstiga 5,6 miljoner kronor. TLV presenterar resultat från scenarioanalyser där kostnaden per vunnet QALY varierar från 5,6 till 7 miljoner kronor. Resultaten bör tolkas med viss försiktighet eftersom baslinjepopulationen bygger på uppgifter för en annan population än den som företagets modell utvärderar (klass III-gatingmutation).

I samtliga scenarioanalyser antas samma enhetskostnader för vårdkostnader som följer av hantering av sjukdomsförloppet som i utvärderingen av Symkevi+Kalydeco vid residualfunktion. Därutöver antas inte Kalydeco innebära en minskning i sjukhuskrävande lungexacerbationer. Dessa justeringar har en liten påverkan på de hälsoekonomiska resultaten (kostnad per vunnet QALY ökar med cirka [-----] kronor från företagets grundscenario). De övriga parametrar som varierar i scenarioanalyserna diskuteras löpande i avsnitt 3.3 *Hälsoekonomiskt underlag för Kalydeco i monoterapi vid G551D-mutation*. I scenarioanalyserna inkluderas inte indirekta kostnader.

**Tabell 19:** TLV:s resultat för Kalydeco+BSC jämfört med BSC

Scenarioanalyser		+/- Kostnader (SEK)	+/- QALYs	Kostnad/ QALY (SEK)
Skillnader i antaganden från företagets grundscenario				
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Samma enhetskostnader för sjukhusinläggningar för båda behandlingsarmarna och med enhetskostnader från utvärderingen av Symkevi+Kalydeco vid residualfunktion</li> </ul>	29 407 767	5,29	5 556 831
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalitetsdata för generell CF-population från Storbritannien**</li> <li>• Samma enhetskostnader för sjukhusinläggningar för båda behandlingsarmarna och med enhetskostnader från utvärderingen av Symkevi+Kalydeco vid residualfunktion</li> </ul>	31 684 815	5,27	6 008 989
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalitetsdata för generell CF-population från Storbritannien**</li> <li>• Utan livskvalitetsökning vid Kalydeco baserat på resultat från S+K vid residualfunktion</li> <li>• Samma enhetskostnader för sjukhusinläggningar för båda behandlingsarmarna och med enhetskostnader från utvärderingen av Symkevi+Kalydeco vid residualfunktion</li> </ul>	31 984 815	4,56	6 948 896
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 48 veckors data för ppFEV1 och weight-for-age-z-score*</li> <li>• Mortalitetsdata för generell CF-population från Storbritannien**</li> <li>• Utan livskvalitetsökning vid Kalydeco baserat på resultat från S+K vid residualfunktion</li> <li>• Samma enhetskostnader för sjukhusinläggningar för båda behandlingsarmarna och med enhetskostnader från utvärderingen av Symkevi+Kalydeco vid residualfunktion</li> </ul>	31 626 452	4,51	7 005 198

\*Uppgifter från ENVISION/STRIVE \*\*Sannolikhetsfördelningen weibull antas i enlighet med antaganden i modellen för Symkevi+Kalydeco vid residualfunktion.

Om behandlingsavbrott inkluderas i beräkningarna efter vecka 96 sjunker kostnaden per vunnet QALY. I den *fyjärde* scenarioanalysen (mest konservativa scenariot) ovan innebär ett antagande om samma behandlingsavbrott efter vecka 96 som mellan vecka 25-96 en kostnad per vunnet QALY på cirka 5,1 miljoner kronor och i genomsnitt vinner patienter 3,18 QALYs. Med motsvarande antagande i TLV:s *första* scenarioanalys (det minst konservativa scenariot) uppgår kostnaden per vunnet QALY till 4,2 miljoner kronor och i genomsnitt vinner patienter 3,76 QALYs.

#### 4.7 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheterna redovisas separat för de olika hälsoekonomiska analyserna företaget kommit in med resultat för.

##### **Symkevi+Kalydeco för patienter som är homozygota för F508del-mutationen**

Osäkerheterna i de hälsoekonomiska resultaten bedöms vara låg.

Det finns en viss osäkerhet rörande relativ behandlingseffekt mellan Symkevi+Kalydeco och Orkambi. Företagets indirekta jämförelse tyder på gränssignifikant fördel för Symkevi+Kalydeco. Utifrån det nu tillförda underlaget kan TLV inte bedöma att effektskillnad föreligger mellan behandlingarna. Behandlingsregimen Symkevi+Kalydeco bedöms dock ha en något gynnsammare biverkningsprofil (se avsnitt: 2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser) som inte fångas i företagets hälsoekonomiska jämförelse.

##### **Symkevi+Kalydeco för patienter som är heterozygota för F508del-mutationen (residualfunktion)**

Osäkerheterna i de hälsoekonomiska resultaten för Symkevi+Kalydeco bedöms vara mycket höga. Detta beror på följande:

- *Långsiktig effektskillnad mellan Symkevi+Kalydeco och BSC*
  - Uppföljningstiden i den kliniska studien som de hälsoekonomiska resultaten bygger på är kort (8 veckor) i förhållande till den livslånga tidshorisont som antas. Modellen antar livslånga behandlingsfördelar vid behandling med Kalydeco bland annat avseende lungkapacitet, förekomsten av lungexacerbationer och överlevnad. Dessa antaganden bedöms vara förknippade med mycket hög osäkerhet eftersom långsiktiga data som stödjer detta över hela modellens tidshorisont saknas.
- *Livskvalitetsvikter*
  - Dessa bygger på kort uppföljningsdata och [-----].
- *Strukturen i den hälsoekonomiska modellen*
  - Företagets hälsoekonomiska modell är en mikrosimuleringsmodell med hög komplexitet och detta medför en större svårighet att granska modellen och underliggande antaganden.
- *Population i den kliniska studien jämfört med i svensk klinisk praxis*
  - Det finns skillnader i sjukdomsstatus mellan patientpopulationen som ingick i den kliniska studien och patientpopulationen som är aktuell för behandlingen i Sverige. TLV bedömer dock att inte samtliga patienter med residualfunktion kommer behandlas med Symkevi+Kalydeco och att de patienter som kommer att behandlas i svensk klinisk praxis kan tänkas överensstämma med den som ingår i den hälsoekonomiska modellen.
- *Behandlingsavbrott*
  - Företaget antar inga behandlingsavbrott efter 8 veckor. Att i klinisk praxis anta att ingen avbryter behandling efter 8 veckor är ett mycket starkt antagande som det saknas stöd för.

Mot bakgrund av ovan osäkerheter har TLV i flera känslighetsanalyser testat hur olika justeringar i TLV:s grundscenario kan påverka resultaten (kostnaden per vunnet QALY). Trots att osäkerheterna i modellen bedöms vara mycket höga är osäkerheten låg rörande att kostnaden per vunnet QALY är mycket hög och överstiger den kostnad per vunnet QALY som TLV tidigare accepterat vid sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

### **Kalydeco i monoterapi**

Osäkerheterna i de hälsoekonomiska resultaten för Kalydeco bedöms vara mycket höga. Dessa osäkerheter är i hög grad analoga med de som beskrivits för den hälsoekonomiska utvärderingen av Symkevi+Kalydeco vid residualfunktion. Osäkerheterna beror främst i följande:

- *Långsiktig effektskillnad mellan Kalydeco och BSC*
  - Modellen antar livslånga behandlingsfördelar vid behandling med Kalydeco bland annat avseende lungkapacitet, förekomsten av lungexacerbationer och överlevnad. Dessa antaganden bedöms vara förknippade med mycket hög osäkerhet eftersom långsiktiga data som stödjer detta över hela modellens tidshorisont saknas. Företaget har dock även kommit in med underlag som bygger på användning i klinisk vardag som kan stödja ett antagande om behandlingens gynnsamma effekter (upp till fem år).
- *Strukturen i den hälsoekonomiska modellen*
  - Företagets hälsoekonomiska modell är en mikrosimuleringsmodell med hög komplexitet och detta medför en större svårighet att granska modellen och underliggande antaganden.
- *Baslinjepopulation*
  - Företaget använder baslinjedata för en patientpopulation som skiljer sig från den nu utvärderade (patienter som är homozygota för F508del-mutationen ingår i baslinjedatan).

- *Behandlingsavbrott*
  - Företaget antar inga behandlingsavbrott efter 96 veckor. Att i klinisk praxis anta att ingen avbryter behandling efter 96 veckor är ett starkt antagande.

Mot bakgrund av ovan osäkerheter har TLV inte kunnat ta fram ett grundscenario utan enbart scenarioanalyser där flera olika parametrar ändras samtidigt för att illustrera kostnaden per vunnet QALY vid olika antaganden. Trots att osäkerheterna i modellen bedöms vara mycket höga är osäkerheten låg rörande att kostnaden per vunnet QALY är mycket hög och överstiger den kostnad per vunnet QALY som TLV tidigare accepterat vid sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

#### 4.8 Budgetpåverkan

Företaget har uppskattat att cirka [----] patienter har homozygot sjukdom. Av dessa uppskattar företaget att [----] patienter ingår i gruppen som omfattas av den godkända indikationen för Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco.

Företaget har angett att [-----] som är heterozygota för F508del-mutationen (residualfunktion) kommer att behandlas med Symkevi+Kalydeco.

Företaget har uppskattat den totala försäljningen till [-----] kronor (AIP) för Symkevi respektive Kalydeco (totalt cirka [-----] kronor, AIP).

Företaget har uppskattat den totala försäljningen av Kalydeco för de förpackningar som används i monoterapi till cirka [-----] kronor (AIP).

#### TLV:s diskussion

Om samtliga patienter som företaget prognosticerar är aktuella för Symkevi och Kalydeco skulle behandlas med dessa behandlingar uppgår den totala försäljningen till cirka [-----] kronor (med ansökt AUP).

Företagets antagande om att drygt [---] patienter med residualfunktion kommer att behandlas med Symkevi+Kalydeco bygger på uppgifter från svenska CF-registret över hur många som ingår i patientgruppen. TLV har varit i dialog med en kliniker i landstingens förhandlingsgrupp som angivit att totalt uppskattas att 12-13 patienter bör pröva Symkevi+Kalydeco vid residualfunktion och att ytterligare 3-5 kan kanske komma att pröva behandlingen, resterande bedöms dock vara så pass friska att de sannolikt inte kommer att erbjudas Symkevi+Kalydeco. Uppgiften har delgetts företaget som bland annat angett det finns en stor patientefterfrågan som bör tas i beaktande och att erfarenheten från Orkambi är att upptaget av behandlingen var större än det som ursprungligen estimerades. TLV anser att det är svårt att utifrån nuvarande kunskapsläge dra säkra slutsatser rörande nuvarande och framtida användning av Symkevi+Kalydeco. Utifrån uppgifter som tillförts ärendet gör TLV bedömningen att en andel av patienterna med residualfunktion inte kommer att behandlas med Symkevi och Kalydeco. Samtidigt kan nya patienter tillkomma över tid.

Företaget har i sin dialog med TLV angett att [-----] som enligt svenska CF-register är indicerade för Kalydeco vid klass III-gatingmutation kommer att behandlas med Kalydeco (totalt [---] patienter).

Därutöver finns ytterligare 10 patienter i Sverige med R117h-mutation som är aktuella för behandling med Kalydeco. TLV anser att det är rimligt att anta att inte samtliga 10 patienter med R117h-mutation är aktuella för behandling med Kalydeco. Detta beror på att patienter med R117h-mutation har en varierad sjukdomsprofil och har en mildare sjukdomsbild.

Det finns ett mindre antal patienter i Sverige, framförallt med klass III-gatingmutation, som idag behandlas med Kalydeco i monoterapi trots att läkemedlet inte ingår i läkemedelsförmanerna.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det är mycket svårt att dra slutsatser kring hur många patienter som kan vara aktuella för behandlingsregimen Symkevi+Kalydeco i klinisk praxis. Under utredningen har företaget angett att nu [-----] patienter som är homozygota för F508del-mutationen och som är aktuella för behandling med Symkevi+Kalydeco (istället för [----] som företaget utgår ifrån i sina beräkningar). Givet att Symkevi+Kalydeco tycks ha en något mildare biverkningsprofil än Orkambi kan det vara rimligt att anta att upp till [---] patienter kan vara aktuella för behandling på lång sikt, vilket skulle innebära [-----] baserat på ansökt AUP. För dessa patienter finns [-----].

TLV bedömer att det är rimligt att anta att upp till 20 patienter som är heterozygota för F508del-mutationen (residualfunktion) kommer att behandlas med Symkevi+Kalydeco. Detta skulle innebära en total försäljning på motsvarande cirka 37 miljoner kronor per år för Symkevi+Kalydeco för patienter som är heterozygota för F508del-mutationen med ansökt AUP.

TLV bedömer att upp till 11 patienter med klass III-gatingmutation är aktuella för behandling med Kalydeco i monoterapi. Detta skulle innebära en total försäljning på cirka 23 miljoner kronor för Kalydeco i monoterapi vid klass III-gatingmutation med ansökt AUP.

TLV bedömer även att ett mindre antal patienter (färre än tio) med mutationsformen R117h skulle kunna vara aktuella för behandling med Kalydeco i monoterapi.

#### 4.9 Samlad bedömning av resultaten

TLV har tagit fram egna grundscenarier för Symkevi+Kalydeco för patienter som är homozygota för F508del-mutationen samt för patienter som är heterozygota för F508del-mutationen (residualfunktion). För Kalydeco vid klass III-gatingmutation presenterar TLV resultat från scenarioanalyser där kostnaden per vunnet QALY varierar från 5,6 till 7 miljoner kronor.

##### **Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco vid homozygot sjukdom**

TLV och företaget har enbart presenterat kostnadsjämförelser mellan Symkevi+Kalydeco och Orkambi. Analysen bygger på ett antagande om att behandlingarna ger samma nytta till patienterna och att inga övriga skillnader i kostnader föreligger mellan behandlingarna för exempelvis administrering och hantering av biverkningar. Läkemedelskostnaden vid behandling med Symkevi+Kalydeco överstiger läkemedelskostnaderna vid behandling med Orkambi. Det finns även en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna för Orkambi som medför att kostnaderna för den behandlingen minskar.

Osäkerheterna kring de hälsoekonomiska resultaten bedöms vara låga. TLV ser ingen osäkerhet i att läkemedelskostnaden för Symkevi+Kalydeco till AUP, med beaktande av sidoöverenskommelsen, överstiger läkemedelskostnaden för Orkambi. Däremot finns viss osäkerhet gällande den relativa effekten mellan behandlingarna eftersom antagandet om effektmässig jämförbarhet enbart baseras på en indirekt jämförelse.

##### **Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco vid heterozygot sjukdom (residualfunktion)**

TLV uppskattar kostnaden per vunnet QALY till mellan 5,7 och 7 miljoner kronor för Symkevi+Kalydeco jämfört med BSC. Det som gör att kostnaden per vunnet QALY varierar mellan dessa scenarier är antagande om följsamhet till behandling bortom uppföljningstiden i den kliniska studien (efter vecka 8 från behandlingsstart).



Osäkerheterna i de hälsoekonomiska resultaten har bedömts vara mycket höga. Detta beror i hög grad på osäkerheter kring hur behandlingen påverkar sjukdomsförloppet över tid. Det finns även en osäkerhet kring de antaganden om behandlingsavbrott som görs i modellen.

### Kalydeco i monoterapi

TLV presenterar resultat från olika scenarioanalyser där kostnaden per vunnet QALY varierar från 5,7 till 7 miljoner kronor. Det som gör att kostnaden per vunnet QALY varierar i dessa scenarier är olika antaganden om behandlingens påverkan på hälsorelaterad livskvalitet, överlevnadsdata samt behandlingens påverkan på patienternas lungkapacitet och weight-age-z-score.

Osäkerheterna i de hälsoekonomiska resultaten bedöms vara mycket höga. Detta beror bland annat på osäkerhet kring baslinjepopulationen och osäkerheter kring hur behandlingen påverkar sjukdomsförloppet på lång sikt.

## 5 Subvention och prisnivåer i andra länder

### 5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

TLV känner inte till några andra länder där kostnadseffektivitetsanalyser tagits fram för behandlingsregimen Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco. För Kalydeco i monoterapi inom de godkända indikationerna finns däremot flera hälsoekonomiska värderingar och rekommendationer från ett flertal HTA-myndigheter bland andra i Kanada, Irland, Skottland och England.

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

Vi har bitt 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 den 15 januari 2019. Dessa avser [-----  
-----.]

Country	Reimb. Status	Price Publicly Listed	AIP motsvarande	
			Kalydeco 28	Symkevi 28
			Pack (LC)	Pack (LC)
[---]	[---]	[---]	[-----]	[-----]
[---]	[---]	[---]	[-----]	[-----]
[---]	[---]	[---]	[-----]	[-----]

## 6 Regler och praxis

### 6.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att värden 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.

## 6.2 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.

## 6.3 Praxis

### **Orkambi (lumakaftor och ivakaftor) dnr 45/2018**

TLV beslutade att Orkambi som används för behandling av cystisk fibros (CF) ska ingå i läkemedelsförmånerna. TLV bedömde att svårighetsgraden för cystisk fibros är mycket hög. Jämförelsealternativet är standardbehandling vid cystisk fibros. Orkambi har visats ha en måttlig effekt, men vissa patienter har haft en relativt bättre effekt av behandlingen TLV bedömde att osäkerheterna i de hälsoekonomiska resultaten är mycket höga, främst beroende på att de patienter som har relativt bättre effekt av behandlingen inte går att identifiera innan behandlingen startar, samt att det är osäkerheter kring behandlingens längd. Det är 245 patienter som kan vara aktuella för behandling med Orkambi men endast omkring 40 patienter som skulle ha relativt bättre effekt och kvarstå på behandling.

TLV konstaterade att behovet av ny sjukdomsmodifierande behandling är stort och att det också är en begränsad patientgrupp som kommer att vara aktuella för behandling med Orkambi. Sidoöverenskommelsen som har tecknats mellan företaget och landstingen har tillförts ärendet och innebär att kostnaden för användning av Orkambi minskar och är mellan 1 540 000 kr och 1 650 000 kr per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår.

I TLV:s grundscenario vinner patienter som behandlas med Orkambi 1,65 QALY jämfört med de som behandlas med jämförelsealternativet. Vid en samlad bedömning av ärendet ansåg TLV att det var rimligt att acceptera en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Orkambi än vad TLV vanligtvis gör vid mycket svåra tillstånd.

## 7 Sammanvägning

---

Sammanvägning redovisas separat för Symkevi och Kalydeco i bilaga 2 och bilaga 3. Detta beror på att underlaget omfattar förslag till beslut i två olika ärenden.

## 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.

## **Bilaga 2 – Sammanvägning för Symkevi (dnr. 2216/2018)**

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. Sjukdomen orsakas av olika mutationer i CFTR-genen och är ärftlig.

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

Symkevi innehåller de aktiva substanserna tezakaftor och ivakaftor. Tezakaftor är en CFTR-korrigerare och ivakaftor är en CFTR-förstärkare. Tillsammans återställer de delvis mängden samt funktionen av CFTR.

Symkevi är avsett för en kombinationsregim med Kalydeco (tabletter 150 mg) för behandling av patienter med cystisk fibros från tolv år som är homozygota för F508del-mutationen eller heterozygota för F508del-mutationen i kombination med en andra mutation förknippad med residualfunktion i CFTR.

Priset för Symkevi som används i de hälsoekonomiska modellerna är 2 555 kronor per dag (med ansökt AUP). Läkemedlet administreras i kombination med Kalydeco och den totala läkemedelskostnaden per år för behandlingsregimen uppgår till cirka 1 867 000 kronor.

### **Symkevi i kombination med Kalydeco för patienter som är homozygota för F508del-mutationen**

Den kliniska studien EVOLVE visar att behandling med Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco (som tillägg till bästa understödjande behandling, BSC) medför en måttlig ökning av lungkapaciteten, jämfört med placebo, hos patienter som är homozygota för F508del-mutationen.

För patienter som är homozygota för F508del-mutationen finns idag det sjukdomsmodifierande behandlingsalternativet Orkambi som ingår i läkemedelsförmånerna sedan år 2018 (dnr 45/2018). TLV bedömer därför att det mest relevanta jämförelsealternativet till Symkevi i kombination med Kalydeco är Orkambi för patienter som är homozygota för F508del-mutationen.

För Symkevi i kombination med Kalydeco för patienter som är homozygota för F508del-mutation har företaget kommit in med en kostnadsjämförelse mot Orkambi. Denna kostnadsjämförelse bygger på ansökt AUP för Kalydeco och fastställt AUP för Orkambi. Företagets kostnadsjämförelse bygger på ett antagande om att dessa behandlingar är effektmässigt jämförbara och att inga andra skillnader i kostnader föreligger mellan behandlingarna för exempelvis hantering av biverkningar.

TLV bedömer att Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco och Orkambi är effektmässigt jämförbara vid behandling av patienter som är homozygota för F508del-mutationen. Data från de kliniska studierna tyder dessutom på att Symkevi+Kalydeco har en gynnsammare biverkningsprofil jämfört med Orkambi. TLV bedömer därför att företagets kostnadsjämförelse som studerar skillnad i läkemedelskostnad mellan Symkevi i kombination med Kalydeco mot Orkambi för patienter som är homozygota för F508del-mutation är rimlig. Denna kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden med ansökt AUP vid behandling med Symkevi i kombination med Kalydeco överstiger läkemedelskostnaderna med fastställt AUP vid behandling med Orkambi. Det finns även en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna för Orkambi (dnr. 45/2018) som medför att kostnaderna för den behandlingen minskar ytterligare. Även med beaktande av sidoöverenskommelsen bedöms inte kostnaden vara rimlig.

## **Symkevi i kombination Kalydeco för patienter som är heterozygota för F508del-mutationen i kombination med en andra mutation förknippad med residualfunktion i CFTR**

Den kliniska studien EXPAND visar att behandling med Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco (som tillägg till BSC) medför en kliniskt relevant ökning av lungkapaciteten, jämfört med placebo, hos patienter som är heterozygota för F508del-mutationen i kombination med en andra mutation förknippad med residualfunktion i CFTR. Det har även visats en kliniskt relevant förbättring av CF-specifik livskvalitet hos dessa patienter.

För patienter med cystisk fibros som är heterozygota för F508del-mutationen och har en residualfunktion saknas idag sjukdomsmodifierande behandlingsalternativ. Den behandling som finns idag behandlar endast symptomen av den underliggande sjukdomen. TLV bedömer därför att det mest relevanta jämförelsealternativet till Symkevi i kombination med Kalydeco är bästa understödjande behandling (BSC) för patienter som är heterozygota för F508del-mutationen i kombination med en andra mutation förknippad med residualfunktion i CFTR.

Företaget har kommit in med en mikrosimuleringsmodell där Symkevi i kombination med Kalydeco och BSC jämförs med enbart BSC. De viktigaste effektmått som används i modellen är lungkapacitet mätt med ppFEV1 samt pulmonella exacerbationer (försämringsperiod i lungfunktion). I modellen får patienter som behandlas med Symkevi en initialt ökad lungkapacitet följt av en långsammare försämringstakt av lungkapaciteten, samt färre perioder med försämrad lungfunktion (pulmonella exacerbationer).

TLV bedömer att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för Symkevi i kombination med Kalydeco uppgår till mellan 5,7 och 7,1 miljoner kronor jämfört med BSC för patienter som är heterozygota för F508del-mutation (residualfunktion). I genomsnitt vinner patienten 3,5 QALYs. TLV gör andra antaganden än företaget rörande följsamhet till behandling, hur lång tid en försämringsperiod i lungfunktion pågår och hur patienternas lungkapacitet utvecklas bortom den tid då data från den kliniska studien finns att tillgå. Spannet i TLV:s grundscenari beror på vilken följsamhet som antas till behandlingen efter 8 veckor från behandlingsstart. Kostnaden för den nytta patienten erhåller är mycket hög och ligger över vad myndigheten i liknande fall har bedömt som rimligt.

### **TLV:s sammantagna bedömning**

TLV, regionerna och företaget har haft trepartsöverläggningar inom ramen för ärendet.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda för att Symkevi ska ingå i läkemedelsförmånerna.

### **Bilaga 3 – Sammanvägning för Kalydeco (dnr. 2217/2018)**

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. Sjukdomen orsakas av olika mutationer i CFTR-genen och är ärftlig.

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

Kalydeco innehåller den aktiva substansen ivakaftor. Substansen kan, delvis, återställa den bristande kanalfunktionen hos CFTR-proteinet.

Kalydeco kan användas för olika patientgrupper beroende på om läkemedlet används i monoterapi eller i kombinationsregim med Symkevi. Kalydeco kan både användas i monoterapi för patienter med klass III-gatingmutation och R117h-mutation och i kombinationsregim med Symkevi för patienter som är homozygota eller heterozygota för F508del mutationen. Därför har det bedömts vara relevant att ta hänsyn till tre olika jämförelsealternativ.

Priset för Kalydeco som används i de hälsoekonomiska modellerna är 2 555 kronor per dag (med ansökt AUP) för den förpackning som är avsedd för användning i kombination med Symkevi (28 tablett, 150 mg). Läkemedlet administreras i kombination med Kalydeco och den totala läkemedelskostnaden per år för behandlingsregimen uppgår till cirka 1 867 000 kronor.

Priset för Kalydeco för resterande förpackningar som denna ansökan omfattar och som är avsedda för behandling i monoterapi är 5 752 per dag kronor enligt den rekommenderade doseringen (med ansökt AUP). Läkemedelskostnaden per år för Kalydeco vid användning i monoterapi uppgår till cirka 2 101 000 kronor.

#### **Symkevi i kombination med Kalydeco för patienter som är homozygota för F508del-mutationen**

Den kliniska studien EVOLVE visar att behandling med Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco (som tillägg till bästa understödjande behandling, BSC) medför en måttlig ökning av lungkapaciteten, jämfört med placebo, hos patienter som är homozygota för F508del-mutationen.

För patienter som är homozygota för F508del-mutationen finns idag det sjukdomsmodifierande behandlingsalternativet Orkambi som ingår i läkemedelsförmånerna sedan år 2018 (dnr 45/2018). TLV bedömer därför att det mest relevanta jämförelsealternativet till Symkevi i kombination med Kalydeco är Orkambi för patienter som är homozygota för F508del-mutationen.

För Symkevi i kombination med Kalydeco för patienter som är homozygota för F508del-mutation har företaget kommit in med en kostnadsjämförelse mot Orkambi. Denna kostnadsjämförelse bygger på ansökt AUP för Kalydeco och fastställt AUP för Orkambi. Företagets kostnadsjämförelse bygger på ett antagande om att dessa behandlingar är effektmässigt jämförbara och att inga andra skillnader i kostnader föreligger mellan behandlingarna för exempelvis hantering av biverkningar.

TLV bedömer att Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco och Orkambi är effektmässigt jämförbara vid behandling av patienter som är homozygota för F508del-mutationen. Data från

de kliniska studierna tyder dessutom på att Symkevi+Kalydeco har en gynnsammare biverkningsprofil jämfört med Orkambi. TLV bedömer därför att företagets kostnadsjämförelse som studerar skillnad i läkemedelskostnad mellan Symkevi i kombination med Kalydeco mot Orkambi för patienter som är homozygota för F508del-mutation är rimlig. Denna kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden med ansökt AUP vid behandling med Symkevi i kombination med Kalydeco överstiger läkemedelskostnaderna med fastställt AUP vid behandling med Orkambi. Det finns även en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna för Orkambi (dnr. 45/2018) som medför att kostnaderna för den behandlingen minskar ytterligare. Även med beaktande av sidoöverenskommelsen bedöms inte kostnaden vara rimlig.

### **Symkevi i kombination Kalydeco för patienter som är heterozygota för F508del-mutationen i kombination med en andra mutation förknippad med residualfunktion i CFTR**

Den kliniska studien EXPAND visar att behandling med Symkevi i kombinationsregim med Kalydeco (som tillägg till BSC) medför en kliniskt relevant ökning av lungkapaciteten, jämfört med placebo, hos patienter som är heterozygota för F508del-mutationen i kombination med en andra mutation förknippad med residualfunktion i CFTR. Det har även visats en kliniskt relevant förbättring av CF-specifik livskvalitet hos dessa patienter.

För patienter med cystisk fibros som är heterozygota för F508del-mutationen och har en residualfunktion saknas idag sjukdomsmodifierande behandlingsalternativ. Den behandling som finns idag behandlar endast symptomen av den underliggande sjukdomen. TLV bedömer därför att det mest relevanta jämförelsealternativet till Symkevi i kombination med Kalydeco är bästa understödjande behandling (BSC) för patienter som är heterozygota för F508del-mutationen i kombination med en andra mutation förknippad med residualfunktion i CFTR.

Företaget har kommit in med en mikrosimuleringsmodell där Symkevi i kombination med Kalydeco och BSC jämförs med enbart BSC. De viktigaste effektmåtten som används i modellen är lungkapacitet mätt med ppFEV<sub>1</sub> samt pulmonella exacerbationer (försämringsperiod i lungfunktion). I modellen får patienter som behandlas med Symkevi en initialt ökad lungkapacitet följt av en långsammare försämringstakt av lungkapaciteten, samt färre perioder med försämrad lungfunktion (pulmonella exacerbationer).

TLV bedömer att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för Symkevi i kombination med Kalydeco uppgår till mellan 5,7 och 7,1 miljoner kronor jämfört med BSC för patienter som är heterozygota för F508del-mutation (residualfunktion). I genomsnitt vinner patienten 3,5 QALYs. TLV gör andra antaganden än företaget rörande följsamhet till behandling, hur lång tid en försämringsperiod i lungfunktion pågår och hur patienternas lungkapacitet utvecklas bortom den tid då data från den kliniska studien finns att tillgå. Spannet i TLV:s grundscenario beror på vilken följsamhet som antas till behandlingen efter 8 veckor från behandlingsstart. Kostnaden för den nytta patienten erhåller är mycket hög och ligger över vad myndigheten i liknande fall har bedömt som rimligt.

### **Kalydeco i monoterapi**

För patienter som med cystisk fibros och som är aktuella för Kalydeco i monoterapi saknas det idag sjukdomsmodifierande behandlingsalternativ inom läkemedelsförmånerna. Den behandling som finns idag behandlar endast symptomen av den underliggande sjukdomen. TLV bedömer därför att det mest relevanta jämförelsealternativet för Kalydeco för användning i monoterapi är BSC för patienter med klass III-gatingmutation och R117H-mutation. Det finns dock ett mindre antal patienter i Sverige med klass III-gatingmutation som behandlas med Kalydeco i monoterapi idag, trots att läkemedlet inte ingår i läkemedelsförmånerna.

Kliniska studier med Kalydeco i monoterapi hos patienter i olika åldrar samt med olika typer av klass III-gatingmutationer har visat kliniskt relevanta effekter av Kalydeco på lungkapaciteten. För CF-patienter 18 år eller äldre med R117H-mutation bedömer TLV den kliniska effekten av monoterapi med Kalydeco på lungkapaciteten som måttlig till god. Flertalet av de genomförda studierna har även visat kliniskt relevanta förbättringar av CF-specifik livskvalitet hos patienterna.

Företaget har kommit in med hälsoekonomiskt underlag avseende enbart Kalydeco tabletter 150 mg vid behandling av patienter med klass III-gatingmutation G551D. TLV bedömer att de hälsoekonomiska resultaten kan tänkas omfatta all användning av Kalydeco vid klass III-gatingmutation.

Företaget har inte kommit in med något underlag som kan användas i en bedömning av om kostnaden för användning av Kalydeco vid R117h-mutation är rimlig.

Den hälsoekonomiska modellen som tillförts ärendet är en mikrosimuleringsmodell där Kalydeco jämförs med enbart BSC. De viktigaste effektmåtten som används i modellen är lungkapacitet mätt med ppFEV<sub>1</sub> samt pulmonella exacerbationer (försämringsperiod i lungfunktion). I modellen får patienter som behandlas med Kalydeco en initialt ökad lungkapacitet följt av en långsammare försämringsstakt av lungkapaciteten, samt färre perioder med försämrad lungfunktion (pulmonella exacerbationer).

TLV har inte kunnat ta fram någon tillförlitlig uppskattning av kostnaden per vunnet QALY för Kalydeco som tillägg till bästa understödjande behandling mot enbart bästa understödjande behandling baserat tillgängligt underlag. Detta beror på osäkerhet kring de baslinjedata som den hälsoekonomiska modellen bygger på. TLV presenterar enbart resultat från scenarioanalyser där olika parametrar varieras. I dessa scenarioanalyser varieras kostnaden per vunnet QALY mellan 5,6 – 7 miljoner kronor Kalydeco i jämförelse med enbart standardbehandling. I genomsnitt vinner patienter i dessa analyser mellan 4,5 – 5,3 QALYs. TLV antar i samtliga scenarioanalyser att Kalydeco inte innebär en minskning i sjukhuskrävande försämringsperioder i lungfunktion. TLV varierar därutöver i scenarioanalyserna antaganden om behandlingens påverkan på hälsorelaterad livskvalitet, vilka överlevnadsdata modellen bygger på samt behandlingens påverkan på patienternas lungkapacitet och vikt (weight-age-z-score). Kostnaden för den nytta patienten erhåller är mycket hög och ligger över vad myndigheten i liknande fall har bedömt som rimligt.

### **TLV:s sammantagna bedömning**

TLV, regionerna och företaget har haft trepartsöverläggningar inom ramen för ärendet.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda för att Kalydeco ska ingå i läkemedelsförmånerna.