

## SÖKANDE

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.  
28-32 Pembroke Street Upper, Dublin 2  
D02 EK 84 Ireland

## SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

## BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 1 december 2022 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer de alternativa försäljningspriserna till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Kalydeco	Filmdragerad tablett	150 mg ivakaftor	28 tabletter	393242	80 000,00	81 046,25
Kalydeco	Filmdragerad tablett	75 mg ivakaftor	28 tabletter	472653	80 000,00	81 046,25
Kalydeco	Filmdragerad tablett	150 mg ivakaftor	56 tabletter	492666	160 000,00	161 046,25
Kalydeco	Granulat	25 mg ivakaftor	56 dospåsar	538435	160 000,00	161 046,25
Kalydeco	Granulat	50 mg ivakaftor	56 dospåsar	088684	160 000,00	161 046,25
Kalydeco	Granulat	75 mg ivakaftor	56 dospåsar	505332	160 000,00	161 046,25

1913/2022

## ANSÖKAN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd. har ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Läkemedlet Kalydeco är godkänt som monoterapi samt som en kombinationsregim med elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (Kaftrio) respektive med tezakaftor/ivakaftor (Symkevi). Företagets ansöker om generell subvention, vilket i dagsläget inkluderar Kalydeco som monoterapi, Kalydeco i kombination med Kaftrio, samt Kalydeco i kombination med Symkevi. Företaget har även ansökt om att Kaftrio, dnr 1867/2022 och Symkevi, dnr 3631/2022 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

## UTREDNING I ÄRENDET

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

### **Kalydeco som monoterapi**

Företaget har inte kommit in med något uppdaterat kliniskt underlag för Kalydeco som monoterapi jämfört med tidigare ansökningstillfälle, dnr 1528/2021.

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

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

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

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

Ansökt pris för Kalydeco tabletter och dospåsar är 161 046,25 kronor (AUP), vilket motsvarar 28 dagars behandling. Den totala läkemedelskostnaden per patient och år uppgår därmed till 2 100 791 kronor (AUP) för Kalydeco tabletter.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som är baserad på en mikrosimuleringsmodell. I den hälsoekonomiska analysen utvärderas Kalydeco som tillägg till bästa understödande vård, jämfört med enbart bästa understödande vård, för patienter över sex års ålder med en G551D-mutation, som är den vanligaste Klass III-

1913/2022

regleringsmutationen. Företaget har inte kommit in med hälsoekonomiskt underlag som kan användas för att utvärdera användning av Kalydeco hos patienter med en R117H-mutation.

I företagets grundscenario för patienter med en Klass III-regleringsmutation vinner patienter som behandlas med Kalydeco 5,26 kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs), jämfört med patienter som får enbart bästa understödande behandling. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 3,1, miljoner kronor.

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

Den kombinerade effekten av Kalydeco och Kaftrio innebär ökad mängd samt förbättrad funktion av CFTR vid cellytan, vilket leder till ökad CFTR-aktivitet uppmätt som CFTR-medierad kloridtransport. Behandlingen är avsedd som tillägg till bästa understödande vård.

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

Företaget har redovisat fyra registreringsgrundande fas III-studier: studie 102 (24 veckor), studie 103 (fyra veckor), studie 104 (åtta veckor) och studie 106 (24 veckor). Företaget har även redovisat en långtidsstudie som indirekt jämför i vilken utsträckning behandling med Kalydeco i kombination med Kaftrio påverkar patienters lungfunktion, jämfört med naturalförloppsdata (CFTR modulator-obehandlade patienter). Studien baseras på resultat från upp till två års uppföljning från de registreringsgrundande studierna 102 och 103 som matchats mot CFTRm-obehandlade patienter utifrån det amerikanska CF-registret. Med hänvisning till dessa underlag hävdar företaget att Kalydeco i kombination med Kaftrio har bättre effekt än jämförelsealternativet för respektive patientpopulation.

Ansökt pris för Kalydeco, 28 tabletter för kombinationsbehandling, är 81 046,25 kr (AUP), oavsett styrka. Ansökt pris för Kaftrio är 103 951,25 kr (AUP) för 56 tabletter, vilket motsvarar 28 dagars behandling, oavsett styrka. Detta ger en årsbehandlingskostnad per patient på cirka 2,4 miljoner kronor.

TLV har tidigare utrett Kalydeco i kombinationsregim med Kaftrio, dnr 1491/2021 och 1749/2020. Till skillnad från tidigare inkluderas nu även patienter i åldern sex till elva år i ansökan. Detta eftersom Kalydeco i kombinationsbehandling med Kaftrio har fått en utökad indikation avseende denna åldersgrupp.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys för varje patientpopulation. Den första jämför Kalydeco i kombination med Kaftrio med Orkambi för F/F-populationen. De andra analyserna jämför Kalydeco i kombination med Kaftrio, med ingen behandling utöver bästa understödande vård (*best supportive care*, BSC) för F/MF-, F/RF-, och F/G-populationen. Företaget har även kommit in med kompletteringar avseende den kliniska effekten över tid jämfört med naturalförloppet samt modifierat ett antal parametrar i analyserna jämfört med tidigare ansökningar.

Företaget har redovisat en genomsnittlig kostnad per vunnet QALY för de fyra patientpopulationerna F/F, F/MF, F/RF, och F/G, vilken uppgår till cirka 2,1 miljoner kronor, baserat på ansökt AUP.

1913/2022

Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen), har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Kaftrio, Kalydeco, Symkevi, och Orkambi inom läkemedelsförmånerna från den 1 december 2022. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Kaftrio, Kalydeco, Symkevi, samt Orkambi till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

### **Kalydeco i kombination med Symkevi**

Behandling med Kalydeco i kombination med Kaftrio är avsedd för patienter sex år och äldre som är homozygota för mutationen F508del i CFTR-genen (F/F) eller heterozygota för F508del i kombination med en andra mutation förknippad med residualfunktion (viss kvarvarande funktion) i CFTR-proteinet (F/RF).

Symkevi innehåller en kombination av substanserna tezakaftor och ivakaftor. Kalydeco innehåller enbart ivakaftor. Tezakaftor ökar mängden CFTR och ivakaftor förbättrar funktionen av CFTR vid cellytan, vilket leder till ökad CFTR-aktivitet uppmätt som CFTR-medierad kloridtransport.

Eftersom indikationen för Kaftrio i kombination med Kalydeco delvis överlappar indikationen för Kalydeco i kombination med Symkevi, anser företaget att Symkevi enbart kommer att användas för patienter som av olika skäl inte tolererar Kalydeco i kombination med Kaftrio. Därför anser företaget att enbart bästa understödjande vård utgör relevant jämförelsealternativ.

Effekten av Kalydeco i kombination med Symkevi har påvisats i två dubbelblinda, kontrollerade fas III-studier av F/F-patienter (24 veckor) respektive av F/RF-patienter (åtta veckor) och en öppen förlängningsstudie (96 veckor) som inkluderade både F/F- och F/RF-patienter. Effekten hos den pediatrika populationen (F/F- och F/RF-patienter) har studerats i en dubbelblind, kontrollerad fas III-studie (åtta veckor).

Ansökt pris för Kalydeco, 28 tabletter för kombinationsbehandling, är 81 046,25 kr (AUP). Ansökt pris för Symkevi är 71 548,25 kronor (AUP) för 28 tabletter (vilket motsvarar 28 dagars behandling). Detta ger en årsbehandlingskostnad per patient på cirka 2,0 miljoner kronor.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys. Företaget noterar att patienter som är aktuella för behandling med Symkevi i kombination med Kalydeco är patienter med en F/F- eller F/RF-genotyp som av olika skäl inte tolererar behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco. Därför jämförs Symkevi i kombination med Kalydeco mot inget tillägg till bästa understödjande vård (BSC) för patienter med en F/F- eller F/RF-genotyp.

I företagets grundscenario vinner patienter med F/F-genotyp som behandlas med Kalydeco i kombination med Symkevi 4,12 kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs). Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 4,1 miljoner kronor.

1913/2022

I företagets grundscenario vinner patienter med F/RF-genotyp som behandlas med Kalydeco i kombination med Symkevi 3,87 kvalitetsjusterade levnadsår. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 4,6 miljoner kronor.

Inom ramen för möjligheten till överläggning som ges i förmånslagen, har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Kaftrio, Kalydeco, Symkevi, och Orkambi inom läkemedelsförmånerna från den 1 december 2022. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Kaftrio, Kalydeco, Symkevi samt Orkambi till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

## **SKÅLEN FÖR BESLUTET**

### **Tillämpliga bestämmelser m.m.**

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

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

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

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

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

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

### **TLV gör följande bedömning**

Cystisk fibros (CF) innebär att tjockt, segt slem produceras och ansamlas i slemproducerande organ i kroppen, bland annat i lungorna, bukspottkörteln, lever och svettkörtlar. Sjukdomen har allvarliga effekter på bland annat lungfunktion och matsmältning. Sjukdomen är livslång, fortskridande och innebär en försämrad livskvalitet och kraftigt förkortad livslängd för en

1913/2022

majoritet av patienterna. TLV bedömer att svårighetsgraden för CF generellt är mycket hög, även om det finns stor individuell variation.

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

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

Redovisade studier visar att Kalydeco har god klinisk effekt hos patienter med en Klass III-regleringsmutation. Hos patienter äldre än 6 år förbättrades ppFEV<sub>1</sub> med över 10 procentenheter i de kliniska studierna, vilket indikerar mycket god effekt på lungfunktionen. Företaget har också inkommit med data som tyder på att behandling med Kalydeco kan bromsa försämringstakten av lungfunktion hos CF-patienter. TLV bedömer dock att underlaget rymmer osäkerheter och att det är svårt att bedöma behandlingseffektens storlek bortom tiden för tillgängliga uppföljningsdata.

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

Antagande om prisreduktion vid patentutgång är en drivande parameter av resultatet i de hälsoekonomiska analyserna. TLV exkluderar liksom tidigare (exempelvis dnr 1552/2019) detta antagande i sina scenarioanalyser.

Med anledning av att flera parametrar i den hälsoekonomiska analysen är förknippade med mycket höga osäkerheter bedömer TLV att det inte är lämpligt att redovisa ett grundscenario. I stället presenterar TLV flera scenarioanalyser.

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

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

Inom ramen för möjligheten till överläggning som ges i förmånslagen, har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Kaftrio, Kalydeco, Symkevi, och Orkambi inom läkemedelsförmånerna från den 1 december 2022. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Kaftrio, Kalydeco, Symkevi, samt Orkambi till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

1913/2022

Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till mellan cirka 90 000 kronor och 104 000 kronor i TLV:s spann. Kostnaden per vunnet QALY ligger under det som TLV vanligtvis accepterar för sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

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

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

#### *Jämförelsealternativ för patienter som är homozygota för F508del-mutationen*

TLV bedömer liksom företaget att Orkambi är kliniskt relevant jämförelsealternativ till Kalydeco i kombinationsregim med Kaftrio vid behandling av patienter som är homozygota för F508del-mutationen (F/F-genotyp). Orkambi har ingått i läkemedelsförmånerna sedan år 2018, dnr 45/2018 och används av aktuell patientgrupp. Inom ramen för det ärendet ingick företaget och regionerna en sidoöverenskommelse, som utgjorde en del av underlaget när Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutade om pris och subvention. Sidoöverenskommelsen har inneburit att företaget har återbetalat en del av kostnaden för användningen av Orkambi till regionerna och var en förutsättning för att Orkambi skulle inkluderas i läkemedelsförmånerna. Den 30 juni 2022 löpte avtalstiden ut för denna sidoöverenskommelse utan att någon ny upprättades. Sedan den 1 juli 2022 är det därför det fastställda priset (AUP) som utgör faktisk kostnad för Orkambi. Med anledning av detta initierade TLV den 4 juli 2022 en omprövning av Orkambi, dnr 2198/2022. Syftet var att säkerställa att kostnaden för Orkambi är rimlig utifrån 15 § förmånslagen.

Trepartsöverläggningar har ägt rum inom ramen för aktuellt ärende. Överläggningarna har resulterat i att regionerna och företaget har enats om att teckna en sidoöverenskommelse. Utöver all användning av Kalydeco inkluderas även all användning av Kaftrio, Symkevi och Orkambi i sidoöverenskommelsen, vilket medför att kostnaden för att använda Orkambi minskar. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen kan kostnaderna för användning av Orkambi antas vara rimliga. I enlighet med tidigare utredningar av Kaftrio i kombination med Kalydeco, anser TLV därför att Orkambi utgör relevant jämförelsealternativ vid behandling av patienter med F/F-genotyp.

Det finns en subgrupp patienter med F/F-genotyp som tidigare behandlats med Orkambi, men som på grund av terapivikt eller biverkningar avbrutit behandling. För dessa patienter är Orkambi inte ett lämpligt behandlingsalternativ. TLV bedömer därför att ingen behandling utöver bästa understödande vård är relevant jämförelsealternativ till Kalydeco i kombinationsregim med Kaftrio vid behandling av denna patientsubgrupp.

#### *Jämförelsealternativ för patienter som är heterozygota för F508del-mutationen*

Det finns i dagsläget ingen annan CFTR-modulator godkänd för behandling av samtliga patienter som är heterozygota för F508del-mutationen (F/MF-, F/RF- och F/G-genotyper). Baserat på godkänd indikation utgör Kalydeco i kombinationsregim med Symkevi samt Kalydeco i monoterapi behandlingsalternativ för vissa patienter heterozygota för F508del-mutation. Användningen av dessa behandlingar är dock mycket begränsad. Mot denna bakgrund bedömer TLV i likhet med företaget att ingen behandling utöver bästa

1913/2022

understödjande vård är relevant jämförelsealternativ till Kalydeco i kombinationsregim med Kaftrio vid behandling av patienter som är heterozygota för F508del-mutationen.

#### *Bedömning av underlaget*

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

Utifrån verkningsmekanismen för Kalydeco i kombination med Kaftrio, de sammantaget goda resultat som sågs i de registreringsgrundande kliniska studierna samt de bibehållna effekterna som sågs i de öppna enarmade förlängningsstudierna, är det rimligt att anta att behandlingen har betydande långtidseffekter. Samtidigt är det svårt att bedöma i vilken utsträckning uppmätta effekter kvarstår under en hel livstid och hur mycket behandlingen påverkar lungfunktionen över tid, samt hur stor påverkan detta slutligen får i termer av vunna levnadsår. Företaget har i nu aktuell ansökan redovisat resultat från en långtidsstudie som undersöker i vilken utsträckning behandling med Kalydeco i kombination med Kaftrio påverkar patienters lungfunktion över tid, jämfört med en matchad kontrollgrupp baserad på registerdata. Resultaten visar att patienter som behandlas med Kalydeco i kombination med Kaftrio har en statistiskt signifikant mer stabil lungfunktion över en period på två år jämfört med den matchade kontrollgruppen. Även om TLV anser att resultaten avseende den relativa effektstorleken bör tolkas med försiktighet bedömer TLV att studien ger stöd till ett justerat antagande gällande förändring över tid av lungfunktion jämfört med i de tidigare besluten, dnr 1528/2021 och 2591/2020 .

TLV bedömer att det är osäkert om livskvalitetsvikterna som företaget tillämpar i sitt grundscenario och är kopplade till lungfunktion återspeglar sjukdomens sanna påverkan på den hälsorelaterade livskvaliteten. Med anledning av detta tillämpar TLV andra livskvalitetsvikter i sitt grundscenario, samt undersöker i känslighetsanalyser i vilken utsträckning olika livskvalitetsvikter som inte är kopplade till lungfunktion påverkar de hälsoekonomiska resultaten.

Företaget har till skillnad från tidigare ansökningar inkluderat behandlingens påverkan på anhörigas livskvalitet. TLV bedömer att företagets tillvägagångssätt sannolikt leder till en konservativ uppskattning av behandlingens påverkan på anhörigas livskvalitet. I enlighet med TLV rådande praxis exkluderar TLV påverkan på anhörigas livskvalitet i sitt grundscenario men undersöker i känslighetsanalyser vilket genomslag antagandet får på resultaten.

Företaget antar att följsamheten till behandlingen med Kaftrio och Kalydeco är lägre än vad som observerats i de kliniska studierna utan att detta påverkar den kliniska effekten som uppnåddes i dessa. I företagets analys påverkar följsamhet till behandling enbart läkemedelskostnader. Antagandet har stor påverkan på resultaten på grund av företagets höga ansökta pris. TLV har tagit fram nya data som visar att följsamheten till behandling med Orkambi är relativt hög i Sverige. TLV räknar därför med en högre följsamhet till Kalydeco och Kaftrio jämfört med företaget.



1913/2022

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

#### *Resultaten av TLV:s hälsoekonomiska analys*

TLV presenterar mot bakgrund av innehållet i sidoöverenskommelsen en genomsnittlig kostnad per vunnet QALY för de fyra patientpopulationerna aktuella för behandling med Kalydeco i kombination med Kaftrio samt Orkambi, F/F, F/MF, F/RF, och F/G. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 980 000 kronor. Sidoöverenskommelsens uppbyggnad medför att läkemedelskostnaden per patient förväntas bli lägre över tid. TLV har tagit fram ett flertal känslighetsanalyser som visar att resultaten är relativt robusta. En sammanvägd bedömning av resultaten visar att kostnaden per vunnet QALY ligger i linje med det som TLV vanligtvis accepterar för sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.

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

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

TLV bedömer liksom företaget att Kalydeco i kombination med Symkevi enbart är aktuellt för patienter som på grund av olika skäl inte kan behandlas med Kalydeco i kombination med Kaftrio. Därför bedömer TLV att inget tillägg till bästa understödjande vård utgör relevant jämförelsealternativ till Kalydeco i kombination med Symkevi.

Resultaten i de kliniska studierna visar att lungfunktionen, mätt som ppFEV<sub>1</sub>, förbättrades med i genomsnitt 2,0 till 3,4 procentenheter (F/F-populationen) respektive 6,5 till 7,5 procentenheter (F/RF-populationen) hos patienter som behandlades med Kalydeco i kombination med Symkevi. Sammantaget bedömer TLV att den kliniska effekten av Kalydeco i kombination med Symkevi hos patienter med en F/F-genotyp är måttlig. Den kliniska effekten hos patienter med en F/RF-genotyp bedöms som god och signifikant bättre än enbart bästa understödjande behandling. TLV bedömer också att det är rimligt att anta att behandling med Kalydeco i kombination med Symkevi har långtidseffekter, men konstaterar samtidigt att det är svårt att bedöma hur mycket den fortsatta försämringen av lungkapacitet kan bromsas under en livstid, samt hur stor påverkan detta slutligen får i termer av vunna levnadsår.

TLV har tidigare utrett Kalydeco i kombination med Symkevi och bedömde då att underlaget var förknippat med flera osäkerheter, dnr 2216/2018, och dnr 3500/2020, samt att kostnaden per vunnet QALY sannolikt skulle överstiga företagets estimat.

Inom ramen för möjligheten till överläggning som ges i förmånslagen, har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Kaftrio, Kalydeco, Symkevi, och Orkambi inom läkemedelsförmånerna från den 1 december 2022. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Kaftrio, Kalydeco, Symkevi, samt Orkambi till regionerna.

1913/2022

Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

TLV bedömer att den kliniska effekten av Kaftrio i kombination med Kalydeco är bättre än effekten av Symkevi i kombination med Kalydeco. TLV antar därför i likhet med företaget att Symkevi i kombination med Kalydeco enbart kommer att användas vid behandling av patienter som av olika skäl inte tolererar Kaftrio i kombination med Kalydeco. Antalet patienter som eventuellt kommer att behandlas med Symkevi i kombination med Kalydeco är därför mycket begränsat. TLV redovisar enbart analyser där Symkevi i kombination Kalydeco jämförs mot inget tillägg till BSC för patienter med en F/F- eller F/RF-genotyp.

TLV konstaterar att sidoöverenskommelsens uppbyggnad medför att kostnaderna för Symkevi i kombination med Kalydeco är lägre än kostnaderna för Kaftrio i kombination med Kalydeco.

Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Symkevi i kombination med Kalydeco dominant, jämfört med inget tillägg till bästa understödjande vård. Dominanta resultat innebär att behandling med Symkevi i kombination med Kalydeco antas leda till vinster i kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs), samt lägre kostnader i jämförelse med jämförelsealternativet.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Kalydeco är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

Sidoöverenskommelsen mellan regionerna och företaget börjar gälla den 1 december 2022, varför TLV finner att beslutet ska börja gälla först den 1 december 2022.

Se nedan hur man överklagar.

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

Staffan Bengtsson

Jonathan Lind Martinsson

## HUR MAN ÖVERKLAGAR

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