

SÖKANDE

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 1 mars 2026 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer dealalternativa försäljningspriserna till samma belopp som AIP (apotekens inköpspris).

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP1 (SEK)
Alyftrek	Filmdragerad tablett	50 mg/20 mg/4 mg	84 tabletter	452429	163 474 ,00	164 774 ,00
Alyftrek	Filmdragerad tablett	125 mg/50 mg/10 mg	56 tabletter	145820	163 474 ,00	164 774 ,00

Upplysning

Beslutet kan komma att ändras eller upphävas med stöd av 10 eller 13 §§ lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. om förutsättningarna för subventionen ändras eller om det framkommer nya uppgifter.

¹ Apotekens utförsäljningspris

ANSÖKAN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd (företaget) har den 7 juli 2025 ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Företaget har ansökt om en generell subvention för Alyftrek.

Till stöd för sin ansökan har företaget kommit in med en medicinsk dossier som beskriver produkten, dess effekt och användning i klinisk praxis. Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys i form av [-----] där kostnaden för Alyftrek jämförs mot kostnaden för kombinationsbehandling bestående av Kaftrio och Kalydeco.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) bedömer att ansökan ska beviljas av följande skäl:

- Företaget har visat att Alyftrek har en jämförbar effekt med det relevanta jämförelsealternativet som är Kaftrio i kombination med Kalydeco.
- Kostnaden för Alyftrek är [-----] motsvarande kostnad för relevant jämförelsealternativ. TLV har vid denna bedömning tagit hänsyn till innehållet i Alyftreks respektive Kaftio och Kalydecos sidoöverenskommelser.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) är uppfyllda till det ansökta priset.

Tillämpliga bestämmelser framgår av bilagan till detta beslut.

Läkemedlet Alyftrek

Alyftrek är ett läkemedel som ges till personer med cystisk fibros som är 6 år eller äldre och som har minst en icke-klass I-mutation i cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-genen. Läkemedlet är en så kallad CFTR-modulator (CFTRm), det vill säga ett läkemedel med förmågan att modulera effekten av det defekta proteinet. Cystisk fibros är en ärftlig sjukdom som leder till allvarliga effekter på lungorna, matsmältningssystemet och andra organ. Sjukdomen kan orsakas av olika mutationer (förändringar) i en gen som innehåller instruktioner för att tillverka proteinet CFTR.

Mutationer i CFTR-genen grupperas i fem olika klasser (klass I till klass V) utifrån deras påverkan på tillverkningen av CFTR-proteinet. I klass I handlar det om mutationer som gör att inget fungerande CFTR-protein bildas. Klass II omfattar mutationer som leder till att proteinet veckas fel och därför bryts ned innan det når cellmembranet; den vanligaste här är *F508del*-mutationen. I klass III når proteinet visserligen membranet, men jonkanalen fungerar inte eftersom den inte kan öppnas korrekt. Klass IV innebär att CFTR-proteinet finns på plats och kan öppnas, men jonflödet är nedsatt eftersom kanalen leder kloridjoner sämre. Slutligen innebär klass V att mängden bildat CFTR-protein är reducerad men det protein som bildas fungerar i princip normalt. Sammanfattningsvis ger klass I–III allvarlig sjukdom eftersom kloridtransporten i princip uteblir, medan klass IV–V ofta leder till mildare symtom eftersom viss funktion finns kvar.

Denna indelning är viktig både för att förstå sjukdomens variation och för att kunna rikta behandling med moderna CFTRm mot specifika mutationstyper. Alyftrek ges till personer med cystisk fibros vars sjukdom orsakas av minst en icke-klass I-mutation. Detta på grund av att läkemedlet behöver någon form av genuttryck från CFTR-genen för att vara verksamt.

Alyftrek är en trippelkombination av tre aktiva substanser vanzakaftor, tezakaftor och deutivakaftor med olika funktioner. Eftersom de binder till olika delar av CFTR-proteinet förstärker de varandras effekt. Två av de aktiva substanserna i Alyftrek, vanzakaftor och tezakaftor, ökar antalet CFTR-proteiner på cellytan, medan den tredje, deutivakaftor, förbättrar aktiviteten hos det defekta CFTR-proteinet. Effekterna av detta är att lungsllemmet och magsafterna blir mindre tjocka, vilket hjälper till att lindra symtomen på sjukdomen.

Cystisk fibros är sällsynt och Alyftrek klassificerades som sär-läkemedel (ett läkemedel som används vid sällsynta sjukdomar) den 12 november 2021.

Kaftrio i kombination med Kalydeco är relevant jämförelsealternativ till Alyftrek

Kombinationsbehandlingen Kaftrio och Kalydeco är det behandlingsalternativ som utgör relevant jämförelsealternativ till Alyftrek. Båda behandlingarna är avsedda att behandla samma patientpopulation och Kaftrio i kombination med Kalydeco utgör det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet av de kliniskt relevanta behandlingsalternativ som finns för aktuell patientgrupp.

Enligt 15 § förmånslagen kan ett läkemedel endast omfattas av läkemedelsförmånerna om 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. Det innebär att kostnaden för det utvärderade läkemedlet måste ställas i relation till ett jämförelsealternativ.

Enligt TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ.

Företaget anger att behandling med Kaftrio i kombination med Kalydeco är det mest relevanta jämförelsealternativet till Alyftrek. Det motiveras av att indikationen för Alyftrek överlappar med den för Kaftrio i kombination med Kalydeco. De patienter som förväntas behandlas med Alyftrek är de som idag får kombinationsbehandling med Kaftrio och Kalydeco.

TLV instämmer med företaget i att de patienter med cystisk fibros som är 6 år eller äldre och har minst en icke-klass I-mutation i CFTR-genen och som är aktuella för behandling med Alyftrek är de patienter som idag behandlas med kombinationsbehandlingen Kaftrio och Kalydeco. TLV konstaterar att den godkända indikationen för Alyftrek helt överlappar den för Kaftrio och Kalydeco för patienter från 6 års ålder. Kombinationsbehandlingen med Kaftrio och Kalydeco har tidigare bedömts av TLV vara ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ för den patientgruppen (dnr 1867/2022) och Kaftrio och Kalydeco utgör därav det mest relevanta jämförelsealternativet till Alyftrek.

Företaget har visat att Alyftrek har en jämförbar effekt med Kaftrio och Kalydeco

TLV bedömer att den kliniska effekten av Alyftrek är jämförbar med den för kombinationsbehandlingen Kaftrio och Kalydeco.

Företaget hävdar att Alyftrek har bättre effekt än kombinationsbehandlingen Kaftrio och Kalydeco avseende det sekundära effektmåttet återställande av CFTR-funktion (svettklorid) [-----] i sin hälsoekonomiska analys. Som stöd för den relativa effekten mellan Alyftrek och jämförelsealternativet har företaget kommit in med underlag i form av direkt jämförande kliniska studier där Alyftrek har jämförts mot kombinationsbehandlingen i relevanta patientgrupper, patienter 12 år eller äldre samt barn 6-11 år.

Studierna SKYLINE 102 och 103 var två 52-veckors dubbelblinda randomiserade studier med patienter 12 år eller äldre. I båda studierna fick patienter behandling med Kaftrio och Kalydeco i fyra veckor och därefter antingen Alyftrek eller fortsatt behandling med kombinationsbehandlingen. Det primära effektmåttet i båda studierna var förändringen i ppFEV₁, som är den maximala mängd luft som en person kan andas ut på en sekund jämfört med värden från en genomsnittlig person med liknande egenskaper (till exempel ålder, längd och kön). Resultaten visar att behandlingen med Alyftrek inte är sämre än den redan etablerade behandlingen med Kaftrio i kombination med Kalydeco under de förutsättningar och gränser man satt upp innan studiestart (*non-inferiority*) avseende förbättrad lungfunktion (ppFEV₁). Studieresultaten uppvisade bättre effekt (*superiority*) för Alyftrek än för jämförelsealternativet gällande det sekundära effektmåttet återställande av CFTR-funktion (svettklorid).

Studien RIDGELINE 105 var en öppen enarmad fas 3-studie med patienter under 12 år. I patientgruppen 6–11 år visar studieresultaten att patienterna behöll sin lungfunktion (ppFEV₁) från baslinjen till vecka 24. Vad gäller svettklorid förbättrades den genomsnittliga nivån från baslinjen till vecka 24. Data från studien visade att Alyftrek verkar på samma sätt hos barn i åldern 6–11 år som hos äldre barn och vuxna. Dessutom var Alyftreks effekt på lungfunktionen hos barn i åldern 6–11 år generellt sett förenlig med den som sågs hos äldre barn och vuxna i de två huvudstudierna SKYLINE 102 och 103.

Företaget har kommit in med en [-----] för behandling med Alyftrek i jämförelse med behandling med kombinationsbehandlingen Kaftrio och Kalydeco och TLV har därför utrett förutsättningarna för jämförbar effekt mellan behandlingarna.

Baserat på det kliniska underlag som företaget har kommit in med avseende den relativa effekten mellan Alyftrek och kombinationsbehandlingen Kaftrio och Kalydeco, bedömer TLV att en jämförbar effekt är visad eftersom de direkt jämförande studierna visar att Alyftrek inte är sämre än behandlingen med Kaftrio i kombination med Kalydeco avseende det primära effektmåttet ppFEV₁. Effekten är visad i en relevant patientpopulation som speglar de patienter som förväntas behandlas med Alyftrek i svensk klinisk praxis.

Kostnaderna för Alyftrek är [-----] motsvarande kostnader för Kaftrio och Kalydeco

[-----]

-----].

Kostnadseffektivitetsprincipen innebär att en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet, bör eftersträvas vid val mellan olika verksamheter och åtgärder (prop. 2001/02:63 s. 44).

TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) beskriver hur TLV anser att en hälsoekonomisk analys bör utformas. Av de allmänna råden framgår att den rekommenderade analysmetoden är kostnadseffektivitetsanalys, främst kostnadsnyttoanalyser med kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) som effektmått. Vid behandlingar som påverkar överlevnaden bör både livskvalitetsvinst och vunna levnadsår redovisas. Vidare framgår att om läkemedlet som ansökan avser har samma hälsoeffekt som jämförelsealternativet kan en kostnadsminimeringsanalys vara tillräcklig.

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar för Alyftrek och Kaftrio och Kalydeco, baseras TLV:s hälsoekonomiska analys på en [-----]. [-----]
-----].

Ansökt pris för Alyftrek är 164 774 kronor per förpackning. Detta motsvarar en läkemedelskostnad på 2 149 418 kronor per patient och år. Fastställt AUP för Kaftrio uppgår till 97 159 kronor per förpackning. Fastställt AUP för Kalydeco uppgår till 61 125 kronor per förpackning. Detta motsvarar en läkemedelskostnad för kombinationsbehandling på 2 063 345 kronor per patient och år.

Regionerna och företaget som marknadsför Kaftrio och Kalydeco har tecknat en sidoöverenskommelse (dnr 1867/2022, dnr 1913/2022). Sidoöverenskommelsen innebär att kostnaderna för användning av Kaftrio och Kalydeco inom läkemedelsförmånerna minskar.

TLV har tillfört sidoöverenskommelsen för Kaftrio och Kalydeco till detta ärende. Av sidoöverenskommelsen framgår att företaget ska betala en återbäring till regionerna motsvarande skillnaden mellan AUP och läkemedlets kostnad efter återbäring.

Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m., 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 Alyftrek inom läkemedelsförmånerna från den 1 mars 2026. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Alyftrek till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende. TLV kan konstatera att sidoöverenskommelsen som träffats avseende Alyftrek innebär att kostnaden för användning av Alyftrek inom läkemedelsförmånerna minskar.

Den hälsoekonomiska analysen baseras på de faktiska kostnaderna för både Alyftrek och Kaftrio och Kalydeco. TLV:s [-----]
-----]för Kaftrio och Kalydeco med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelserna för respektive läkemedel. Sidoöverenskommelsen mellan regionerna och företaget börjar gälla den 1 mars 2026 och TLV anser därför att beslutet ska börja gälla först den 1 mars 2026.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Professorn Sofia Kälvemark Sporrang (ordförande), docenten Emelie Heintz, överläkaren Inge Eriksson, läkemedelschefen Maria Landgren, verksamhetschefen Maria Palmetun Ekbäck, överläkaren Maria Strandberg, professorn Mats Bergman, forskningsansvariga Monica Persson. Ärendet har föredragits av hälsoekonomen Petros

Nousios. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Marie Löfling och juristen Patricia Isakson Rivas medverkat.

Sofia Kälve­mark Sporrong

Petros Nousios

BILAGA

Tillämpliga bestämmelser

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar om ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § ska ingå i läkemedelsförmånerna och fastställer inköpspris och försäljningspris som, med de undantag som anges i 7 a och 7 b §§, ska tillämpas av öppenvårdsapoteken. (7 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen)).

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § förmånslagen får 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. (8 § första stycket förmånslagen).

Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga. (15 § förmånslagen).

Målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen. Vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet. Den som har det största behovet av hälso- och sjukvård ska ges företräde till vården. (3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30))

Ett läkemedel ska vara av god kvalitet och ändamålsenligt. Läkemedlet är ändamålsenligt om det är verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte har skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten. (4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315))

TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas. (27 § förmånslagen)

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer ett alternativt försäljningspris, som ska vara lika med inköpspriset, för alla läkemedel i läkemedelsförmånerna. (4 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter och allmänna råd (TLVFS 2009:4) om prissättning av utbytbara läkemedel och utbyte av läkemedel m.m.)

Ett beslut om att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna tillämpas på öppenvårdsapoteken tidigast från och med dagen efter den då beslutet meddelades. (19 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter och allmänna råd (TLVFS 2008:2) om ansökan och beslut om läkemedel och varor som förskrivs i födelsekontrollerande syfte)