

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_029

Eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor (Kaftrio) til kombinasjonsbehandling av cystisk fibrose hos pasienter ≥ 12 år som har minst én F508del-mutasjon i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet, uavhengig av mutasjonsstatus i det andre allelet

Vurdering av innsendt dokumentasjon

10-12-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

VURDERING AV KAFTRIO

Hva er Kaftrio?

Kaftrio er et legemiddel som kan føre til bedre lungefunksjon og bremse tapet av lungefunksjon hos pasienter med cystisk fibrose (CF) med en spesiell mutasjon. Kaftrio øker mengden og effektiviteten av et protein kalt CFTR (cystisk fibrose transmembran konduktansregulator) som sitter på celleoverflaten. Personer med CF har mutasjoner som fører til at de ikke produserer dette proteinet eller at det ikke fungerer som det skal. Kaftrio brukes i kombinasjon med et annet legemiddel som heter Kalydeco.

Hvor alvorlig er sykdommen?

CF er en svært alvorlig sykdom. Pasientene opplever et gradvis tap av lungefunksjon over tid, og vil i tillegg ofte oppleve komplikasjoner som kroniske luftveisinfeksjoner, perioder med forverring, redusert funksjon i bukspyttkjertelen, diabetes, behov for jevnlig sykehusinnleggelse m.m. Pasienter med CF har betydelig kortere forventet levetid enn den øvrige befolkningen.

Hvem kan få behandling med Kaftrio?

For å kunne få behandling med Kaftrio må man ha en spesiell mutasjon som kalles F508del og være 12 år eller eldre. Dette utgjør rundt 250 pasienter i Norge.

Hvilken nytte har Kaftrio?

Kaftrio gjør at lungecellene fungerer bedre hos noen personer med CF. Dette kan både føre til at de opplever at lungefunksjonen blir bedre av behandlingen, og at det gradvise tapet av lungefunksjon som er typisk for CF, bremses. Kaftrio kan i tillegg føre til at pasienter med CF opplever færre episoder med forverring som krever innleggelse på sykehus. For de fleste pasienter som lever med CF i Norge i dag finnes det ingen legemidler som behandler de underliggende årsakene til sykdommen, kun behandling som kan lindre symptomer, såkalt støttebehandling. Denne støttebehandlingen er sammenligningsgrunnlag når vi vurderer nytten av Kaftrio.

Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten av og risikoen ved behandling med Kaftrio i kombinasjon med Kalydeco er undersøkt i flere kliniske studier. I hver studie ble Kaftrio undersøkt hos pasienter med spesielle typer mutasjoner som fører til CF. I én av studiene ble pasientene trukket ut til å få behandling med enten Kaftrio og Kalydeco eller placebo (juksemisin). Etter 24 uker var lungefunksjonen bedre hos pasientene som hadde fått behandling med Kaftrio og Kalydeco enn hos pasientene som hadde fått placebo. I andre kliniske studier av Kaftrio har pasienter blitt trukket ut til å få behandling med enten Kaftrio og Kalydeco, Symkevi eller bare Kalydeco. Resultater fra disse studiene viser at pasientene som fikk behandling med Kaftrio i kombinasjon med Kalydeco fikk bedre lungefunksjon enn pasientene som fikk behandling med Symkevi eller Kalydeco. Noen pasienter i de kliniske studiene har fått behandling med Kaftrio i opptil 2 år, og lungefunksjonen deres har vært stabil gjennom denne oppfølgingsperioden.

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva meiner vi med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva vi mener med et godt leveår [her](#).

Hva er cystisk fibrose? Du kan lese om cystisk fibrose på [helsenorge.no](#)

<https://www.helsenorge.no/sykdom/sjeldne-diagnoser/cystisk-fibrose>

Legemiddelfirmaet Vertex har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Kaftrio og Kalydeco påvirker lungefunksjonen, levetid og livskvalitet hos personer med CF. Modellen prøver å forutsi hvilken effekt behandlinga har så lenge pasientene lever.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studiene og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet Vertex har laget.

Forbedret og stabil lungefunksjon er viktig for å bremse sykdomsforverring. Studiene viser Kaftrio kan føre til forbedret lungefunksjon som varer minst 2 år. Samtidig er CF en sammensatt sykdom, og flere faktorer påvirker sykdommen og hvor god helse pasienten har. Vi har vurdert en rekke antagelser som legemiddelfirmaet har gjort for å forutsi i hvor stor grad personer med CF vil ha nytte av behandlingen over tid.

Vi mener det er sannsynlig at behandling med Kaftrio kan føre til at personer med CF får bedre livskvalitet og forlenget levetid, men det er veldig vanskelig å forutsi hvor stor denne økningen i livskvalitet og levetid vil være. Dette er fordi dokumentasjonen har flere svakheter:

- Kort oppfølgingstid i studiene – vi vet for lite om effekten av legemidlet utover de to årene studiene varte.
- For å anslå sykdomsforløpet til pasienter med CF har det blitt brukt registerdata fra Storbritannia, der andre sammensetninger av genetiske forhold kan påvirke hvor lenge pasienter lever med sykdommen.
- Mange av pasientene fra det britiske registeret er fra en eldre aldersgruppe, hvor sykdommen ble oppdaget på et senere tidspunkt enn dagens pasienter med CF i Norge. Disse pasientene har i tillegg hatt dårligere tilgang på effektiv støttebehandling enn dagens CF-pasienter. Dette gjør at de britiske registerdataene kan være lite representative for dagens norske CF-pasienter.
- I oppfølgingsperioden fikk alle pasientene i studiene Kaftrio og Kalydeco, og det var ingen kontrollgruppe. Vi kan ikke vurdere hvilken effekt Kaftrio faktisk har på pasientene i denne perioden uten å sammenlikne med sykdomsutviklingen hos pasienter som fikk placebo (juksemedisin).
- Vi vet lite om hvordan behandling med Kaftrio påvirker livskvaliteten til pasientene.

Legemiddelverket har fått hjelp fra norske spesialister i CF til å vurdere hva disse svakhetene betyr for analysene våre. Basert på deres tilbakemeldinger mener vi at vi kan akseptere usikkerheten knyttet til disse utfordringene i denne aktuelle saken.

Legemiddelverket mener likevel at legemiddelfirmaet har gjort noen antagelser som vi ikke kan godta:

- Legemiddelfirmaet antar at prisen på Kaftrio vil falle om 16 år på grunn av mulig konkurranse av kopipreparater når patentet utløper. Det er ikke mulig å forutsi når og om det kommer et kopipreparat og hva dette vil koste. Vår kostnadsvurdering baserer seg på at Kaftrio vil ha samme pris gjennom hele livsløpet.
- Legemiddelfirmaet antar at behandling med Kaftrio fører til at selv pasienter med ganske redusert lungefunksjon får en livskvalitet som er svært høy, og faktisk høyere enn hos en frisk person. Vi mener dette ikke er dokumentert, og har lagt til grunn at pasientene har et noe lavere nivå for livskvalitet.

Hva koster Kaftrio?

Legemiddelfirmaet har satt en pris på legemidlene som medfører at én måneds behandling med Kaftrio og Kalydeco koster omtrent 240 000 kroner per pasient. Dette tilsvarer nesten 2,9 millioner kroner for ett års behandling. Behandlingen er livslang, og kan pågå i mange tiår. I tillegg kommer det kostnader til annen behandling og oppfølging i helsetjenesten, slik som fysioterapi. Disse kostnadene vil påløpe uavhengig om pasientene får behandling med Kaftrio og Kalydeco eller ikke, men trolig vil disse kostnadene være noe lavere for pasienter som får behandling med Kaftrio og Kalydeco.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Dokumentasjonen tyder på at pasienter som behandles med Kaftrio og Kalydeco kan få bedre livskvalitet og lengre levetid. Det er likevel mye vi ikke vet om hvor stor effekten av behandling med Kaftrio og Kalydeco egentlig er. Dette må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

Legemiddelprisen per pasient er om lag 240 000 kroner per måned, og rundt 2,9 millioner kroner per år. CF er en kronisk sykdom, og behandlingen er livslang. For å vurdere nytte og kostnad ved bruk av Kaftrio og Kalydeco må vi regne om prisen til det vi kaller kostnaden for et «godt leveår (på fagspråket kalt «kvalitetsjustert leveår»)). Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytte av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer.

Selv med god behandling vil ikke sykdommen kureres. En person med CF vil derfor kunne oppleve dårligere livskvalitet enn en person helt uten sykdom, og vil derfor få færre «gode leveår» sammenlignet med antall år han/hun faktisk lever. En person som får behandling med Kaftrio og Kalydeco kan regne med å forlenge livet med i gjennomsnitt mellom 6 og 7 «gode leveår». Vi har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Kaftrio og Kalydeco vil være rundt 5,2 millioner kroner.

Hvem avgjør om Kaftrio skal tas i bruk?

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, fatter den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor (ELX/TEZ/IVA, Kaftrio) i kombinasjon med ivakaftor (IVA, Kalydeco). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av ELX/TEZ/IVA i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2020_029: Eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor til kombinasjonsbehandling av cystisk fibrose hos pasienter ≥ 12 år som har minst én F508del-mutasjon i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet, uavhengig av mutasjonsstatus i det andre allelet.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientgrunnlag i Norge

Om lag 380 pasienter lever med cystisk fibrose (CF) i Norge i dag. Av disse pasientene anslås det at omtrent 210 pasienter som er ≥ 12 år med minst én F508del-mutasjon i CFTR-genet er aktuelle for behandling med ELX/TEZ/IVA. Det antas at omtrent 7-10 nye pasienter er aktuelle for behandling med ELX/TEZ/IVA hvert år i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

CF er en progressiv sykdom som medfører gradvis økende sykdomsbyrde for pasienten, primært i form av et gradvis tap av lungefunksjon og funksjonsevne. Det tilkommer i tillegg ofte komplikasjoner, blant annet kroniske luftveisinfeksjoner, perioder med eksaserbasjoner, redusert bukspyttkjertelfunksjon, diabetes m.m. CF-pasienter har betydelig redusert forventet levetid sammenlignet med den øvrige befolkningen.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at CF for denne populasjonen behandlet med symptomlindrende støttebehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 36 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Standard støttebehandling (BSC) er grunnlaget for behandling av CF. Norge følger europeiske behandlingsretningslinjer og har også utviklet egne nasjonale retningslinjer. Det primære målet med BSC er å bremse tap av lungefunksjon, opprettholde god ernæringsstatus og behandle komorbiditeter.

Effektdokumentasjon

Klinisk effekt og sikkerhet ved behandling med ELX/TEZ/IVA er undersøkt i flere dobbeltblindede, randomiserte, kontrollerte kliniske fase III-studier:

- F/MF-populasjonen: I studie 102 ble det dokumentert en statistisk signifikant forbedring i lungefunksjon (målt som endring i ppFEV1) på 14,1 prosentpoeng etter 24 uker med behandling med ELX/TEZ/IVA sammenlignet med placebo.
- F/F-populasjonen: I studie 109 resulterte behandling med ELX/TEZ/IVA i en statistisk signifikant forbedring i lungefunksjon på 10,2 prosentpoeng etter 24 uker sammenlignet med TEZ/IVA.
- F/G- og F/RF-populasjonen: I studie 104 ble det dokumentert en statistisk signifikant forbedring i lungefunksjon av behandling med ELX/TEZ/IVA sammenlignet med IVA på 5,8 prosentpoeng etter

8 uker blant pasienter med F/G-genotypen, og 2,0 prosentpoeng sammenlignet med TEZ/IVA for pasienter med F/RF-genotypen.

I samtlige studier ble det i tillegg observert en trend mot lavere forekomst av pulmonale eksaserbasjoner (PEX) ved behandling med ELX/TEZ/IVA sammenlignet med de ulike komparatorene. Forekomst av PEX var imidlertid definert som et utfallsmål kun i studie 102 (F/MF-genotypen).

Pasientene som fullførte studie 102 og studie 103 kunne fortsette i den åpne forlengelsesstudien 105, hvor samtlige pasienter mottok behandling med ELX/TEZ/IVA. 96-ukersdata fra denne studien viser at forbedringen i lungefunksjon som oppnås i løpet av de første behandlingsmånedene med ELX/TEZ/IVA tilsynelatende holdes relativt stabil over tid. Ytterligere data fra denne studien er ikke forventet før i Q2/3 2023, når alle pasientene har fullført 192 uker med åpen behandling med ELX/TEZ/IVA.

Legemiddelverket har under utredningen etterspurt data fra den pågående, åpne studien VX18-445-110, som er en forlengelsesstudie av pasienter fra studie 104 (F/G- og F/RF-populasjonene). Ifølge Vertex vil ikke data fra denne studien være tilgjengelig før tidligst august 2022.

Sikkerhet

De vanligste bivirkningene som er observert ved behandling med ELX/TEZ/IVA er hodepine, diare og infeksjoner i øvre luftveier.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse, og forutsetninger for denne.

Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i basecase analysen til Vertex, bortsett noen endringer som er vist i tabellen under.

Forutsetning	Vertex basecase analyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnelse	Endring i IKER (NOK/QALY)
Pris ivakaftor (AUP eks mva)	69 207,44 NOK (28 stk)	140 903,84 NOK (56 stk)	Kap 4.1.2	Ubetydelig
Fremtidige prisbaner for CFTR modulerende legemidler	Inkludert	Ekskludert	Kap 4.1.2	+1 904 110
Nyttevekter	Basert på regresjonsligning	Basert på studien til Acaster et al.	Kap. 3.5	+466 018
Økt nyttevekt for pasienter som får behandling med ELX/TEZ/IVA sammenlignet med pasienter som får behandling med BSC	0,08	0,043	Kap 3.5	+105 900

Resultatene fra Legemiddelverket hovedanalyse for en pasientpopulasjon med genotype F/F er følgende¹:

¹ Av hensyn til forenkling er pasienter med genotypen F/F valgt å fordi det er den største pasientgruppen og fordi resultatene er tilnærmet like som for pasienter med genotypene F/MF og F/G. Resultatene for pasientgruppen med genotype F/RF er vurdert som lite klinisk plausible.

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på apotekenes utsalgspris uten mva. Per pasient Diskonterte tall.

	ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA	BSC	Differanse
Totale kostnader	38 637 028	4 187 355	34 449 672
Totale QALYs	13,94	7,41	6,53
Totale leveår	19,27	10,98	8,29
Merkostnad per vunnet QALY	5 273 812		
Merkostnad per vunnet leveår	4 154 820		

Merkostnad for ELX/TEZ/IVA sammenliknet med BSC når legemiddelpris er basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) uten merverdiavgift (eks mva) er:

- Ca. 5,3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP uten mva.
- Ca. 4,2 millioner NOK per vunnet leveår når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP uten mva.

Basecase analysen til Vertex avviker fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra Vertex basecase analyse. Basert på apotekenes utsalgspris uten mva. Per pasient Diskonterte tall.

	ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA	BSC	Differanse
Totale kostnader	21 505 435	4 187 355	17 318 080
Totale QALYs	18,07	9,21	8,87
Totale leveår	19,27	10,98	8,29
Merkostnad per vunnet QALY	1 953 023		
Merkostnad per vunnet leveår	2 088 656		

Følgende parametre i den helseøkonomiske analysen påvirker resultatene i stor grad:

- Legemiddelkostnad for ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA
- Antagelser om fremtidige prisreduksjoner for ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA
- Etterlevelse av behandling med ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA
- Nyttevekter
- Rate for reduksjon i tap av lungefunksjon ved behandling med ELX/TEZ/IVA

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Det har blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med ELX/TEZ/IVA vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 510 millioner NOK inkludert mva i det femte budsjettåret.

Budsjettberegningene usikre og forenklete. Følgende faktorer vil kunne påvirke budsjettberegningene:

- Høyere etterlevelse av behandling med ELX/TEZ/IVA+IVA vil gi høyere budsjettkonsekvenser. Eksempelvis vil budsjettkonsekvensene øke til ca. 580 millioner NOK dersom antatt etterlevelse øker fra 80 % til 90 %.
- Dersom det legges til grunn at en høyere andel at pasienter avslutter behandling med ELX/TEZ/IVA+IVA vil budsjettkonsekvensene reduseres.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten vil være noe lavere enn budsjettkonsekvensene som er beregnet for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett. Dette skyldes at behandling med ELX/TEZ/IVA sannsynligvis vil redusere øvrige behandlingstkostnader og også antall lungetransplantasjoner. Legemiddelverket har ikke kvantifisert de totale budsjettkonsekvensene.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er mange sentrale usikkerhetsmomenter i den helseøkonomiske analysen. Effektmodelleringen er basert på kliniske studier med relativt kort oppfølgingstid, og det mangler data på overlevelse fra studiene. Estimeringen av relativ effekt mellom ELX/TEZ/IVA og BSC er derfor i stor grad basert på antagelser og data fra eksterne kilder. Ifølge innspill fra kliniske eksperter er det sannsynlig at den observerte behandlingseffekten av ELX/TEZ/IVA fra de kliniske studiene kan omsettes til en vesentlig overlevelsesgevinst sammenlignet med BSC, men det er svært stor usikkerhet knyttet til tallfesting av størrelsen på denne overlevelsesgevinsten over tid. Ytterligere usikkerhetsmomenter inkluderer mangel på direkte sammenligning mellom ELX/TEZ/IVA og BSC for flere av genotypene, og at dokumentasjonen som ligger til grunn for helserelatert livskvalitet er svært tynn og dårlig begrunnet.

I henhold til beslutning i Bestillerforum 30.08.2021, skal Legemiddelverket gjennomføre en metodevurdering ELX/TEZ/IVA på et hensiktsmessig nivå basert på innsendt dokumentasjon. Legemiddelverket har derfor i stor grad benyttet de samme antagelsene som Vertex har brukt i sin analyse, uten å gjøre grundig vurdering eller validering av alle antagelsene. Legemiddelverket har kun gjort endringer i noen få parametre i analysen i de tilfellene der Vertex sine antagelser fremstår som urimelige. Legemiddelverket mener denne forenklete tilnærmingen er tilstrekkelig for å vurdere om prioriteringskriteriene i denne saken er oppfylt med dagens prisnivå på ELX/TEZ/IVA og IVA. En mer omfattende vurdering ville sannsynligvis resultert i en økning i beregnet kostnad per QALY i Legemiddelverkets hovedanalyse.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
VURDERING AV KAFTRIO.....	3
SAMMENDRAG.....	6
INNHOLDSFORTEGNELSE	10
LOGG	12
ORDLISTE.....	14
1 BAKGRUNN.....	15
1.1 PROBLEMSTILLING.....	15
1.1.1 <i>Status på metodevurderinger av andre CFTR-modulerende legemidler til behandling av cystisk fibrose</i>	16
1.2 CYSTISK FIBROSE	16
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	18
1.4 BEHANDLING AV CYSTISK FIBROSE.....	19
1.4.1 <i>Behandling med eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor</i>	19
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	19
1.4.3 <i>Komparator</i>	20
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	21
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	21
3 INNSENDE KLINISK DOKUMENTASJON OG HELSEØKONOMISK MODELL	24
3.1 KLINISKE STUDIER AV ELEKSAKAF TOR/TEZAKAF TOR/IVAKAF TOR.....	24
3.1.1 <i>Studie 102 (F/MF-genotype)</i>	24
3.1.2 <i>Studie 109 (F/F-genotype)</i>	25
3.1.3 <i>Studie 104 (F/RF- og F/G-genotype)</i>	27
3.1.4 <i>Studie 105 (F/MF- og F/F-genotype)</i>	29
3.2 SIKKERHET	31
3.3 INDIREKTE SAMMENLIGNING	31
3.4 INNSENDE HELSEØKONOMISK MODELL.....	32
3.4.1 <i>Populasjon</i>	32
3.4.2 <i>Intervensjon</i>	32
3.4.3 <i>Komparator</i>	33
3.4.4 <i>Effekt</i>	33
3.4.5 <i>Sikkerhet</i>	41
3.4.6 <i>Helserelatert livskvalitet</i>	41
3.5 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING.....	44
4 ØKONOMISK ANALYSE	52

4.1	MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	52
4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	53
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	53
4.2	RESULTATER	58
4.2.1	<i>Firmaets basecase analyser</i>	58
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyser</i>	59
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	62
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	65
5	BUDSJETTKONSEKVENSER	66
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	67
5.2	ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PASIENT PER ÅR	67
5.3	ESTIMAT AV BUDSJETTKONSEKVENSER	68
6	OPPSUMMERING	69
	REFERANSER	73
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	76
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT	79

LOGG

Bestilling:	<i>ID2020_029: Eleksakaftor/tezkaftor/ivakaftor til kombinasjonsbehandling av cystisk fibrose hos pasienter ≥ 12 år som har minst én F508del-mutasjon i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet, uavhengig av mutasjonsstatus i det andre allelet</i>
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Vertex Pharmaceuticals
Preparat:	Kaftrio
Virkestoff:	Eleksakaftor/tezkaftor/ivakaftor
Indikasjon:	Kombinasjonsregime med ivakaftor 150 mg-tabletter til behandling av cystisk fibrose hos pasienter ≥ 12 år som har minst én F508del-mutasjon i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet.
ATC-nr:	R07A X32
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	Opprinnelig MT innvilget 21-08-2020. Indikasjonsutvidelse til å omfatte alle pasienter med minst én F508del-mutasjon innvilget 26-04-2021.
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	Dokumentasjon opprinnelig bestilt 22-04-2020. Dokumentasjon til gjeldende metodevurdering bestilt 03-09-2021, se NyeMetoder .
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	08-09-2021
Klinikere kontaktet for første gang	05-10-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	20-09-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	20-09-2021 04-10-2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	29-09-2021 02-11-2021
Rapport ferdigstilt:	10-12-2021
Saksbehandlingstid:	93 dager hvorav 37 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 56 dager.
Saksutredere:	Kristian Samdal Morten Søndena
Kliniske eksperter:	Egil Bakkeheim Audun Os Atle Rosendahl Riise

Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BMI	Kroppsmasseindeks
BSC	Støttebehandling/»best supportive care»
CF	Cystisk fibrose
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFTR	Cystisk fibrose transmembran konduktansregulator
ELX/TEZ/IVA	Eleksakaftor/tezkaftor/ivakaftor (Kaftrio)
F/F	Homozygot for F508del-mutasjon
F/G	Heterozygot med «gating»-mutasjon
F/MF	Heterozygot med minimal funksjon-mutasjon
F/RF	Heterozygot med restfunksjon-mutasjon
HELFO	Helseøkonomiforvaltningen
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IA	Interimanalyse
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITC	Indirekte behandlingssammenligning
IVA	Ivakaftor (Kalydeco)
IVA/LUM	Ivakaftor/lumakaftor (Orkambi)
MMRM	«Mixed model for repeated measures»
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
PA	Pseudomonas aeruginosa
PEx	Pulmonale eksaserbasjoner
ppFEV1	Prosent predikert forsert ekspiratorisk volum på ett sekund
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SA	Staphylococcus aureus
TEZ/IVA	Tezkaftor/ivakaftor (Symkevi)
UKCFR	UK Cystic Fibrosis Registry

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk ved bruk av eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor (ELX/TEZ/IVA, Kaftrio) i kombinasjon med ivakaftor (IVA, Kalydeco) til behandling av pasienter ≥ 12 år med cystisk fibrose (CF) som har minst én F508del-mutasjon i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (*CFTR*)-genet.

ELX/TEZ/IVA fikk opprinnelig innvilget europeisk markedsføringstillatelse (MT) i august 2020, indisert i kombinasjon med IVA til behandling av CF hos pasienter ≥ 12 år som var enten homozygote for F508del-mutasjon i *CFTR*-genet, eller heterozygote for F508del med en minimal funksjon (MF)-mutasjon. I april 2021 fikk ELX/TEZ/IVA utvidet indikasjonsområdet til å omfatte behandling av alle pasienter med CF ≥ 12 år med minst én F508del-mutasjon i *CFTR*, uavhengig av mutasjonsstatus i det andre allelet. ELX/TEZ/IVA er tilkjent status som «orphan drug» (legemiddel til behandling av sjelden tilstand).

En hurtig metodevurdering av ELX/TEZ/IVA med den opprinnelige indikasjonsteksten ble bestilt av Bestillerforum i mai 2020. På bakgrunn av den pågående indikasjonsutvidelsen til at behandling med ELX/TEZ/IVA skulle omfatte alle pasienter med CF ≥ 12 år med minst én F508del-mutasjon i *CFTR*, ble bestillingen i oktober 2020 justert og oppdatert til å gjenspeile dette. I desember 2020 leverte MT-innehaver Vertex likevel dokumentasjon til en hurtig metodevurdering av ELX/TEZ/IVA som kun omfattet pasientpopulasjonen fra den første bestillingen, som på dette tidspunkt ikke lenger var gjeldende. På bakgrunn av at det da ikke var levert dokumentasjon på hele den gjeldende bestillingen, samt at prisnivået til ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA var alt for høyt sett opp mot prioriteringskriteriene, besluttet Beslutningsforum i januar 2021 å ikke innføre ELX/TEZ/IVA som et behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis (1).

Vertex har nå levert en helseøkonomisk analyse som omfatter hele pasientpopulasjonen i den gjeldende bestillingen fra Bestillerforum. Analysen inneholder i tillegg nye data fra en langtidsstudie av ELX/TEZ/IVA, som presumptivt fører til forbedret beregnet kostnadseffektivitetsratio sammenlignet med den opprinnelige innsendelsen fra desember 2020. I analysen er behandling med ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA sammenlignet med placebo/støttebehandling (BSC, «best supportive care») i en kostnad-per-QALY-analyse. I henhold til beslutning i Bestillerforum 30.08.2021, skal Legemiddelverket gjennomføre en metodevurdering ELX/TEZ/IVA på et hensiktsmessig nivå basert på innsendt dokumentasjon. I denne saken innebærer dette at Legemiddelverket i stor grad har benyttet de samme antagelsene som Vertex har brukt i sine analyser, uten fullstendig validering av modellen og vurdering av alle antagelsene. Legemiddelverket har imidlertid endret noen få parametre i den helseøkonomiske analysen der vi mener antagelsene til Vertex er urimelige. Legemiddelverket mener denne forenklete tilnærmingen er tilstrekkelig i denne saken for å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt med dagens prisnivå på ELX/TEZ/IVA og IVA. Denne forenklingen innebærer at selv om Legemiddelverket i denne saken har benyttet tilsvarende antagelser som Vertex, til tross for svak dokumentasjon, betyr ikke dette at Legemiddelverket har validert og godkjent antagelsene. Antagelsene som ligger til grunn i denne metodevurderingen er derfor ikke overførbare eller representative i andre metodevurderinger, inkludert eventuelle fremtidige metodevurderinger av ELX/TEZ/IVA.

1.1.1 Status på metodevurderinger av andre CFTR-modulerende legemidler til behandling av cystisk fibrose

ELX/TEZ/IVA er en kombinasjon av virkestoffer som påvirker funksjonen til et protein som kalles CFTR. Det er i alt tre andre CFTR-modulerende legemidler til behandling av CF som er tilgjengelig på det norske markedet, ivakaftor (Kalydeco), ivakaftor/lumakaftor (Orkambi) og ivakaftor/tezakaftor (Symkevi). Samtlige av CFTR-modulatorene markedsføres av Vertex. Av disse tre har kun Symkevi blitt metodevurdert ([ID2018 112](#)) og i januar 2021 ble det besluttet at denne behandlingen ikke skulle innføres som et behandlingsalternativ i spesialisthelsetjenesten. Dette ble begrunnet med at prisen var alt for høy sett opp mot prioriteringskriteriene, og at det ikke var dokumentert nytte av behandlingen over tid. De to andre CFTR-modulatorene, Orkambi og Kalydeco, har begge blitt dekket gjennom individuell stønad på blå resept, etter søknad til Helseøkonomiforvaltningen (HELFO) for den individuelle pasienten. Det har ikke blitt gjennomført en helseøkonomisk vurdering av disse legemidlene for å undersøke om de oppfyller prioriteringskriteriene.

Fra og med 1. februar 2019 ble finansiering av disse legemidlene overført til spesialisthelsetjenesten. Det ble derfor bestilt metodevurderinger av Orkambi ([ID2018 111](#)) og Kalydeco ([ID2018 110](#)). Vertex har p.t. fortsatt ikke levert dokumentasjonen som er nødvendig for å gjennomføre disse metodevurderingene.

1.2 CYSTISK FIBROSE

Cystisk fibrose (CF) er en sjelden, genetisk, autosomal recessiv sykdom med høy sykdomsbyrde og betydelig reduksjon i forventet levetid. Ifølge klinikere Legemiddelverket har konferert med er det omtrent 380 pasienter som lever med CF i Norge i dag, og ca. 295 av dem er 12 år eller eldre. Det fødes omtrent 7–10 barn med CF hvert år i Norge. Prognosen for pasienter med CF har økt betraktelig de siste tiårene, og median forventet levetid for britiske CF-pasienter som fødes i dag er rundt 49 år (2).

CF forårsakes av mutasjoner i et gen som kalles *CFTR* (cystisk fibrose transmembran konduktansregulator), som resulterer i defekte eller fraværende CFTR-proteiner på overflaten av cellene i slimhinnene. Siden CF er en recessiv sykdom kreves det CF-forårsakende mutasjoner i begge kopier (alleler) av *CFTR*-genet for at CF-sykdom skal kunne utvikles. CFTR-proteinet er en epitelial ionekanal, som sørger for transport av klorid- og bikarbonat-ioner over epitelcellene. Svikt i CFTR resulterer i redusert ionetransport gjennom epitelcellemembranen, som igjen fører til redusert væskehomeostase og gir klassiske symptomer ved CF: unormalt tykt og seigt slim som tetter igjen kjertler og utførselsganger blant annet i lunger, bihuler, bukspyttkjertel og mannlige kjønnsorganer. Lungesykdom som følge av det tykke, seige slimet i luftveiene er den viktigste årsaken til sykelighet og dødelighet ved CF (3).

Slimet i luftveiene gir gode vilkår for bakterier, som kan føre til kroniske infeksjoner av patogene stammer av blant annet *Staphylococcus aureus* (SA) og *Pseudomonas aeruginosa* (PA). I 2018 ble det funnet kronisk PA-infeksjon hos i alt 6 % av norske CF-pasienter under 18 år, og hos 33 % av pasientene som var 18 år eller eldre (4). CF fører til gradvis progresjon i reduksjon av lungefunksjon over tid, målt ved prosent predikert forsert ekspiratorisk volum på ett sekund (ppFEV1²). Det anslås at CF-pasienter har et tap av lungefunksjon tilsvarende 1–3 % i ppFEV1 hvert år (5), og norske CF-pasienter i alderen 6–9 år hadde i 2018 en median ppFEV1 på rett over 100 %, mens pasientene i alder 30–34 hadde median ppFEV1 på rett under 50 %. Progresjon av lungesykdom ved CF karakteriseres av perioder med stabilitet, avbrutt av episoder med klinisk forverring, kalt pulmonale eksaserbasjoner (PEx). Det er ingen entydig definisjon av

² ppFEV1: Mål på lungefunksjon, oppgitt som prosent av forventet verdi mht. pasientens alder, høyde, kjønn og rase.

hva som klassifiseres som PEx, men behandlingsretningslinjene til den europeiske CF-foreningen understreker viktigheten av at PEx-hendelser diagnostiseres og behandles raskt for å bevare lungefunksjonen (6). Kliniske symptomer ved PEx inkluderer redusert lungefunksjon, fatigue, tap av appetitt og vektnedgang (7).

Selv om lungesykdom gir den mest uttalte sykdomsbyrden ved CF, er det også andre organer som rammes. Mange pasienter med CF opplever tap av funksjon i bukspyttkjertelen (pankreas) som fører til redusert sekresjon av fordøyelsesenzymer, bikarbonat og vann, som kan resultere i nedsatt absorpsjon av proteiner, karbohydrater og fett fra mat (8). Omtrent $\frac{3}{4}$ av norske pasienter med CF mottar i dag støttebehandling med pankreasenzymer som følge av redusert bukspyttkjertelfunksjon (4). Malabsorpsjon som følge av redusert bukspyttkjertelfunksjon er sterkt medvirkende årsak til at CF-pasienter ofte opplever redusert høyde og vekt, men også manglende appetitt på grunn av kroniske infeksjoner og betennelser medvirker til dette (8). Redusert pankreasfunksjon resulterer også i at det er en overhyppighet av diabetes blant CF-pasienter, og det anslås at rett over 15 % av den norske CF-populasjonen er rammet av CF-relatert diabetes (4).

Siden 2012 har CF vært inkludert i screeningprogrammet for nyfødte i Norge. Ved positiv screeningprøve må pasienten avlegge en svettetest for å avdekke om det er forhøyete nivåer av klorid i svetten, før endelig diagnose kan stilles (9). Blant den norske pasientpopulasjonen i 2018 hadde 50 % av pasientene fått stilt CF-diagnosen før de fylte ett år (4).

Mutasjoner i *CFTR*-genet

Prognosen for individuelle CF-pasienter varierer avhengig av pasientens genotype og fenotype. Det fenotypiske uttrykket av CF i respirasjonssystemet varierer, og det er ikke nødvendigvis noen sammenheng mellom pasientens genotype og pulmonal fenotype. Det er et bredt spektrum av fenotyper som ikke kan forklares fullstendig av genotype alene, og pasienter med samme genotype har ikke nødvendigvis samme fenotype. I tillegg er enkelte fenotypiske karakteristika forbundet med hverandre, eksempelvis pankreasinsuffisiens som er sterkt forbundet med mer alvorlig lungesykdom (10).

Det er identifisert over 2000 ulike mutasjoner i *CFTR*-genet, men de fleste av disse forårsaker ikke CF-sykdom (3). *CFTR*-mutasjoner deles vanligvis inn i 6 overordnede klasser, basert på hvordan det antas at mutasjonen påvirker funksjonen til *CFTR*-proteinet (Tabell 3).

Tabell 3: Klassifisering av *CFTR*-mutasjoner (4).

Klasse	Konsekvens	Eksempel
I	Ingen produksjon av protein	R553X
II	Feil i prosessering av protein i cellen	F508del
III	Feil i åpning av klorkanalen	G551D
IV	Funksjonsdefekter i proteinet	R117C
V	Redusert mengde protein	A455E
VI	Redusert protein stabilitet	S1455X

Klasse I, II, III og VI-mutasjoner resulterer ofte i redusert bukspyttkjertelfunksjon, og anses derfor som alvorlige mutasjoner. Den vanligste CF-forårsakende mutasjonen er en delesjon i *CFTR*-genet som

resulterer i et tap av fenylalanin ved posisjon 508 i CFTR-proteinet (F508del), som anses som en klasse II-mutasjon. Med denne mutasjonen produserer cellene CFTR-protein, med proteinet feilfoldes og degraderes før det når cellemembranen. Dette resulterer i liten eller ingen CFTR-funksjon hos pasienten (3). Omtrent 40 % av den norske CF-populasjonen har to *CFTR*-kopier med F508del-mutasjon, og er derfor homozygote (F/F). Ca. 46 % av norske CF-pasienter har én F508del-mutasjon i kombinasjon med en annen CF-forårsakende mutasjon i *CFTR*, og er dermed heterozygote (4). De viktigste *CFTR*-mutasjonene pasientene kan ha i det andre allelet inkluderer:

- «Gating»-mutasjoner (G), som resulterer i CFTR-proteiner i cellemembranen som ikke åpner og lukker seg ordentlig sammenlignet med ordinært CFTR (tilsvarer klasse III-mutasjoner).
- Restfunksjon (RF)-mutasjoner, som resulterer i en mer begrenset reduksjon i CFTR-mediert kloridtransport enn klasse I-mutasjoner (tilsvarer klasse IV-mutasjoner).
- Minimal funksjon (MF)-mutasjoner, som er mutasjoner som enten fører til at ingen CFTR-proteiner produseres (klasse I-mutasjoner), eller CFTR-proteiner som ikke responderer på IVA eller TEZ/IVA *in vitro*.

Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert med har omtrent 55 % av norske CF-pasienter som er heterozygote for F508del-mutasjon en MF-mutasjon i det andre allelet, 35 % har RF-mutasjon, 5 % har G-mutasjon og de resterende 5 % har andre mutasjoner i *CFTR*-genet.

I henhold til godkjent indikasjon for ELX/TEZ/IVA er denne metodevurderingen avgrenset til å kun omfatte pasienter over ≥ 12 år som har minst én F508del-mutasjon i *CFTR*-genet, uavhengig av hvilken CF-forårsakende mutasjon de har i *CFTR*-genet i det andre allelet.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

CF er en progressiv sykdom som medfører gradvis økende sykdomsbyrde for pasienten, primært i form av et gradvis tap av lungefunksjon og funksjonsevne. Det tilkommer i tillegg ofte komplikasjoner, blant annet kroniske luftveisinfectionsjoner, perioder med eksaserbasjoner, redusert bukspyttkjertelfunksjon, diabetes m.m. CF-pasienter har betydelig redusert forventet levetid sammenlignet med den øvrige befolkningen.

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med CF. Nærmere omtale finnes i appendiks 1.

Beregning av alvorlighetsgrad ut fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 36 QALY³.

³ Beregningen er basert på pasientpopulasjonen med genotype F/F. APT for pasienter med genotypene F/MF og F/G antas å være tilsvarende, mens APT for pasienter med F/RF antas å være noe lavere.

1.4 BEHANDLING AV CYSTISK FIBROSE

1.4.1 Behandling med eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor

- *Indikasjon*
Kombinasjonsregime med ivakaftor 150 mg-tabletter til behandling av cystisk fibrose hos pasienter ≥ 12 år som har minst én F508del-mutasjon i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet.
- *Virkningsmekanisme*
Eleksakaftor og tezakaftor virker begge ved å øke mengden CFTR-proteiner på celleoverflaten, men ivakaftor virker ved å øke aktiviteten til de defekte CFTR-proteinene. I sum fører dette til økt mengde og funksjon av CFTR-proteiner på celleoverflaten, som fører til økt CFTR-mediert kloridtransport.
- *Dosering*
Anbefalt dose er 2 Kaftriotabletter om morgenen og 1 ivakaftor tablett à 150 mg om kvelden, med ca. 12 timers mellomrom. Tablettene bør tas sammen med fettholdig mat.
- *Bivirkninger*
De vanligste bivirkningene som er observert ved behandling med eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor er hodepine, diare og infeksjoner i øvre luftveier.

For utfyllende informasjon, se preparatomtalen til Kaftrio og Kalydeco (11, 12).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

CF er en kronisk livslang sykdom, som det i dag ikke fins noen kur for. Støttebehandling («best supportive care», BSC) utgjør grunnstammen i behandling av CF i norsk klinisk praksis. Behandling av CF-pasienter i Norge følger i hovedsak europeiske behandlingsretningslinjer (6), i tillegg til nasjonale anbefalinger (13, 14). Det er generell enighet om at behandling og oppfølging av pasienter med CF bør ivaretas av et multidisiplinært team ved et CF-senter (14).

Hovedmålet med støttebehandling av CF-pasienter er å forhindre/utsette progresjon av lungesykdommen, forebygge og håndtere komplikasjoner, sikre god ernæringsstatus og oppnå normal vekst og utvikling (13). Støttebehandling er ren symptomatisk behandling, og har ingen virkning på den underliggende CFTR-dysfunksjonen. Dagens medikamentelle behandling av lungesykdom ved CF består av blant annet inhalerte bronkodilatorer og steroider, slimløsende legemidler og hypertont saltvann. For å sikre god ernæringsstatus er det aktuelt med tilskudd av pankreasenzymmer og fettløselige vitaminer. Lungefysioterapi og sekretmobilisering er en sentral del av den daglige behandlingen for å forebygge infeksjoner og å ivareta arbeidskapasitet. Andre komplikasjoner som kan være behandlingskrevende inkluderer CF-relatert diabetes, leddsmerter (artropatier) og nyrestein (13). Ved langtkommen CF-sykdom kan noen pasienter være aktuelle for transplantasjon av lunger, og eventuelt også andre organer, spesielt lever (6). Støttebehandlingen må i alle tilfeller tilpasses den enkelte pasient, og vil vanligvis endre seg over tid.

Når pasienter opplever perioder med klinisk forverring, eksaserbasjoner, er det viktig at dette identifiseres raskt og behandling iverksettes umiddelbart for å unngå varig tap av lungefunksjon. Behandling av eksaserbasjoner inkluderer vanligvis én eller flere antibiotika som administreres oralt, via inhalasjon eller intravenøst. Det er ikke uvanlig av pasienter som opplever eksaserbasjoner har behov for innleggelse på sykehus (6).

CFTR-modulatorer har vært tilgjengelig på det norske markedet for CF-pasienter med enkelte genotyper siden 2012. IVA (Kalydeco) som monoterapi har godkjent MT til behandling av CF hos pasienter med utvalgte mutasjoner i *CFTR* (R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N eller S549R), kombinasjonspreparatet IVA/LUM (Orkambi) er godkjent til behandling av pasienter som er homozygote for F508del-mutasjon, og kombinasjonen TEZ/IVA (Symkevi) har godkjent MT til behandling av pasienter som er homozygote for F508del-mutasjon, eller heterozygote for F508del samt én av flere spesifikke *CFTR*-mutasjoner. Av disse tre har kun TEZ/IVA blitt metodevurdert ([ID2018_112](#)). Et lite antall CF-pasienter har fått innvilget individuell stønad for IVA eller IVA/LUM før finansieringen av disse ble overført til spesialisthelsetjenesten i 2019. Etter overføringen får ingen nye pasienter innvilget individuell stønad for disse preparatene. TEZ/IVA ble besluttet ikke innført i norsk spesialisthelsetjeneste av Beslutningsforum i januar 2021 (15).

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er støttebehandling/BSC.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

De to randomiserte, dobbeltblinde, kontrollerte fase III-studiene VX17-445-102 (studie 102) og VX17-445-103 (studie 103) utgjorde grunnlaget for den opprinnelige markedsføringstillatelsen av ELX/TEZ/IVA til behandling av CF hos pasienter ≥ 12 år som var enten homozygote for F508del-mutasjon i *CFTR*-genet, eller heterozygote for F508del i kombinasjon med en minimal funksjon-mutasjon. Den randomiserte, dobbeltblinde, kontrollerte fase III-studien VX18-445-104 (studie 104) dannet grunnlaget for den videre indikasjonsutvidelsen for ELX/TEZ/IVA til å omfatte behandling av alle CF-pasienter ≥ 12 år med minst én F508del-mutasjon, uavhengig av mutasjonsstatus i det andre allelet. I tillegg til disse tre studiene, bygger den innsendte helseøkonomiske analysen på data fra studien VX18-445-109 (studie 109), som var en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert fase IIIb-studie. Analysen er supplert med langtidsdata fra den pågående åpne forlengelsesstudien VX17-445-105 (studie 105) som inkluderte pasienter som fullførte studie 102 og 103.

Vertex har gjennomført systematiske litteratursøk i april 2020 for å identifisere kliniske studier hvor behandling med CFTR-modulatorer sammenlignes med BSC. Tre separate systematiske litteratursøk ble i tillegg gjennomført i juni 2021 for å identifisere ytterligere kliniske studier av CFTR-modulatorer, studier av kostnadseffektiviteten av CFTR-modulatorer og studier av kostnader og ressursbruk ved CF. Søkene er gjennomført i relevante databaser, og søkestrategi- og resultat er dokumentert.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen (Tabell 4 og Tabell 5):

Tabell 4: Innsendte, relevante studier.

Studie	Studie 102 (16)	Studie 103 (17)	Studie 104 (18)
Design	Fase III, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert.	Fase III, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, aktivkontrollert.	Fase III, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, aktivkontrollert.
Populasjon	Pasienter med CF ≥ 12 år med F/MF-genotype, ppFEV1 40%–90% og stabil sykdom de siste 28 dagene før studiestart (N=403).	Pasienter med CF ≥ 12 år med F/F-genotype, ppFEV1 40%–90% og stabil sykdom (N=107).	Pasienter med CF ≥ 12 år med F/G eller F/RF-genotype, ppFEV1 40%–90% (N=258).
Intervensjon	Eleksakaftor 200 mg én gang daglig, tezakaftor 100 mg én gang daglig, ivakaftor 150mg to ganger daglig (n=200).	Eleksakaftor 200 mg én gang daglig, tezakaftor 100 mg én gang daglig, ivakaftor 150mg to ganger daglig (n=55).	Eleksakaftor 200 mg én gang daglig, tezakaftor 100 mg én gang daglig, ivakaftor 150mg to ganger daglig (n=132).
Komparator	Placebo (n=203).	Tezakaftor 100mg én gang daglig, ivakaftor 150 mg to ganger daglig (n=52).	F/RF-populasjonen: Tezakaftor 100mg én gang daglig, ivakaftor 150 mg to ganger daglig.

Studie	Studie 102 (16)	Studie 103 (17)	Studie 104 (18)
			F/G-populasjonen: Ivakaftor 150 mg to ganger daglig (n=126).
Primære utfallsmål	Absolutt endring fra baseline i ppFEV1 ved uke 4.	Absolutt endring fra baseline i ppFEV1 ved uke 4.	Absolutt endring fra baseline i ppFEV1 til uke 8 innad i ELX/TEZ/IVA-gruppen.
Sekundære utfallsmål	Absolutt endring fra baseline i ppFEV1 til uke 24; absolutt endring fra baseline i svetteklorid til uke 24; CFQ-R; endring fra baseline i BMI; tid til første eksaserbasjon; kroppsvekt.	Absolutt endring fra baseline i svetteklorid ved uke 4; CFQ-R;	Sammenligning av absolutt endring fra baseline i ppFEV1 til uke 8 mellom intervensjons- og komparatorgruppen; Absolutt endring fra baseline i svetteklorid til uke 8; CFQ-R.
Oppfølgingstid	24 uker.	4 uker.	8 uker.
Brukt i modellen	Relativ effekt mot placebo for F/MF-populasjonen brukt direkte i modellen.	Nei.	Relativ effekt mot TEZ/IVA for F/RF-populasjonen og IVA for F/G-populasjonen brukt i ITC.

F/F: homozygot F508del; F/MF: minimal funksjon-mutasjon; F/G: «gating»-mutasjon; F/RF: restfunksjon-mutasjon; ppFEV1: predikert forsert ekspiratorisk volum på ett sekund; ELX: eleksakaftor; TEZ: tezakaftor; IVA: ivakaftor; ITC: indirekte behandlingssammenligning; BMI: kroppsmasseindeks; PEx: pulmonale eksaserbasjoner; CFQ-R: Cystic fibrosis questionnaire revised.

Tabell 5: Innsendte, relevante studier forts.

Studie	Studie 109 (resultater ikke publisert)	Studie 105 (19)
Design	Fase IIIb, randomisert, dobbeltblindet, aktivkontrollert.	Fase III åpen, pågående forlengelsesstudie av studie 102 og 103.
Populasjon	Pasienter med CF ≥ 12 år med F/F-genotype, ppFEV1 40%–90% og stabil sykdom (N=175)	Pasienter som fullførte siste studievisitt i den 24-ukers behandlingsperioden i studie 102 eller siste studievisitt i den 4-ukers behandlingsperioden i studie 103 (N=506).
Intervensjon	Eleksakaftor 200 mg én gang daglig, tezakaftor 100 mg én gang daglig, ivakaftor 150mg to ganger daglig (n=87).	Eleksakaftor 200 mg én gang daglig, tezakaftor 100 mg én gang daglig, ivakaftor 150mg to ganger daglig.
Komparator	Tezakaftor 100mg én gang daglig, ivakaftor 150 mg to ganger daglig (n=88).	Ingen.
Primære utfallsmål	CFQ-R	Sikkerhet og tolerabilitet.
Sekundære utfallsmål	Absolutt endring fra baseline i ppFEV1 til uke 24;	Absolutt ending fra baseline i foregående studie i ppFEV1m svetteklorid,

Studie	Studie 109 (resultater ikke publisert)	Studie 105 (19)
	absolutt endring fra baseline i svetteklorid til uke 24.	BMI, CFQ-R, kumulativ PEx.
Oppfølgingstid	24 uker.	96 uker.
Brukt i modellen	Relativ effekt mot TEZ/IVA for F/F-populasjonen brukt i ITC.	Langtidseffektdata brukt i modellen.

F/F: homozygot F508del; F/MF: minimal funksjon-mutasjon; F/G: «gating»-mutasjon; F/RF: restfunksjon-mutasjon; ppFEV1: predikert forsert ekspiratorisk volum på ett sekund; ELX: eleksakaftor; TEZ: tezakaftor; IVA: ivakaftor; ITC: indirekte behandlingssammenligning; BMI: kroppsmasseindeks; PEx: pulmonale eksaserbasjoner; CFQ-R: Cystic fibrosis questionnaire revised.

Studier som pågår

I tillegg til studie 105, opplyser Vertex om følgende pågående, relevant studie av ELX/TEZ/IVA:

- VX-18-445-106: Åpen fase III-studie som undersøker effekt og sikkerhet av behandling med ELX/TEZ/IVA hos pasienter med CF i alderen 6-11 år, med F/F og F/MF-genotyper.
- VX18-445-110: Åpen forlengelsesstudie av studie 104.

Legemiddelverket har under utredningen etterspurt data fra den ovennevnte pågående, åpne, forlengelsesstudien VX18-445-110, men ifølge Vertex vil ikke data fra denne studien være tilgjengelig før tidligst august 2022.

Legemiddelverket mener alle studiene i tabellene over er relevante for denne metodevurderingen. Det må imidlertid poengteres at studie 103 og 109 for alle praktiske formål er overlappende, og skiller seg i hovedsak fra hverandre ved at studie 109 har flere pasienter og lengre oppfølgingstid enn studie 103. Studie 103 benyttes heller ikke til å informere input-data i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket vil derfor se bort fra denne studien, og kun vektlegge studie 102, 104, 105 og 109 i den påfølgende beskrivelsen og vurderingen av innsendt klinisk dokumentasjon.

3 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON OG HELSEØKONOMISK MODELL

3.1 KLINISKE STUDIER AV ELEKSAKFTOR/TEZAKAFTOR/IVAKAFTOR

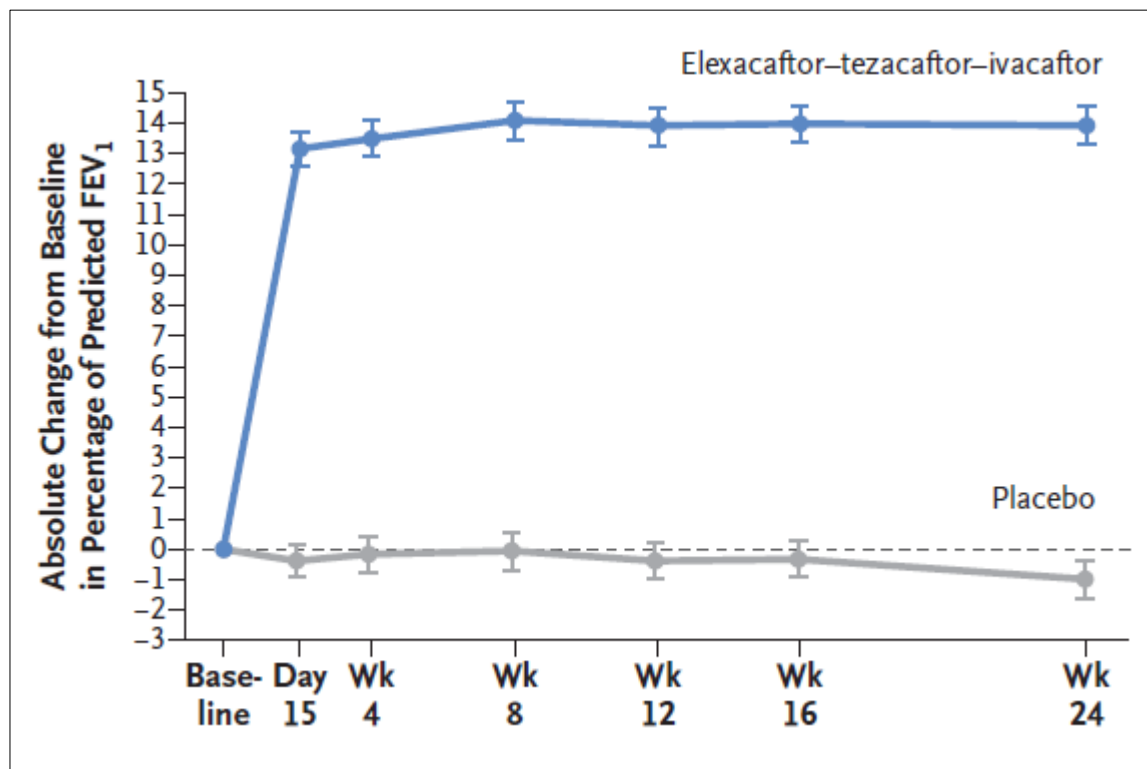
3.1.1 Studie 102 (F/MF-genotype)

Studie 102 var en multisenter, dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert fase III-studie som undersøkte effekt og sikkerhet av behandling med ELX/TEZ/IVA sammenlignet med placebo hos pasienter med CF ≥ 12 år som var heterozygote for F508del-mutasjon med MF-genotype (F/MF). MF-mutasjoner var i studien definert som mutasjoner i *CFTR* som enten førte til ingen produksjon av CFTR-protein eller mutasjoner som førte til produksjon av CFTR-protein som ikke responderte på IVA eller TEZ/IVA *in vitro*. Pasientene var aktuelle for inklusjon i studien hvis de hadde ppFEV1 mellom 40–90 %, og stabil sykdom de siste 28 dagene før første dose med enten ELX/TEZ/IVA eller placebo, definert som at de opprettholdt et uforandret behandlingsregime i denne perioden. Pasientene ble randomisert 1:1 til behandling med enten ELX/TEZ/IVA eller placebo, stratifisert etter ppFEV1 ved screening (<70 % vs. >70 %), alder (<18 år vs. >18 år) og kjønn.

I alt 403 randomiserte pasienter mottok minst én dose med studielegemiddel, hvorav 200 var i intervensjonsarmen og 203 i komparatorarmen. Ved baseline var gjennomsnittsalderen i studiearmene 25,6 år og 26,8 år i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen. Gjennomsnittlig ppFEV1 var henholdsvis 61,6 % og 61,3 %, og samtlige pasienter i begge studiearmene mottok samtidig og sammenlignbar symptomlindrende medikamentell støttebehandling, inkludert dornase alfa (81,3, og 82,0 %), hypertont saltvann (74,9 og 81,5 %), salbutamol (75,9 og 76,0 %) og pankreasenzymmer (63,0 % og 64,0 %). 75,0 % av pasientene i intervensjonsarmen og 70,0 % av pasientene i komparatorarmen hadde hatt infeksjon med *P. aeruginosa* de siste to årene før screening.

Resultater

Et viktig sekundært endepunkt i studien var absolutt endring fra baseline i ppFEV1 ved uke 24. Ved uke 24 ble det observert en statistisk signifikant endring fra baseline i ppFEV1 i intervensjonsarmen sammenlignet med placeboarmen, med en gjennomsnittlig behandlingsforskjell mellom armene på 14,3 prosentpoeng (95 % KI: 12,7–15,8; $p < 0,001$). Økning i ppFEV1 i intervensjonsarmen tiltok raskt og vedvarte til studiens slutt, se Figur 1.



Figur 1: Absolutt endring i ppFEV1 fra baseline i studie 102 (16).

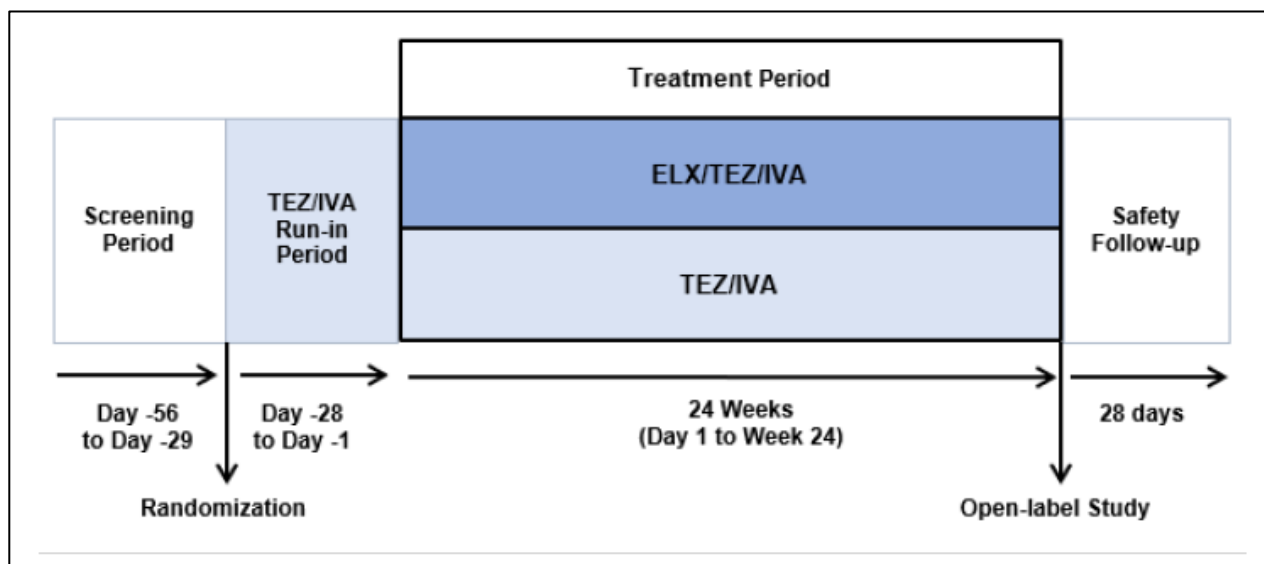
Endringen i ppFEV1 var i hovedsak lik på tvers av alle undersøkte subgrupper, inkludert de med ppFEV1 under 40 % ved baseline.

Det ble i tillegg observert statistisk signifikant færre pulmonale eksaserbasjoner i intervensjonsarmen sammenlignet med placeboarmen, med henholdsvis 41 og 113 hendelser i løpet av studieperioden på 24 uker ($p < 0,001$), tilsvarende 63 % lavere årlig PEx-rate. Pasientene i intervensjonsarmen hadde en gjennomsnittlig absolutt økning i BMI på 1,13 mot 0,09 i placeboarmen ($p < 0,001$).

3.1.2 Studie 109 (F/F-genotype)

Studie 109 var en fase IIIb, randomisert, dobbeltblindet, aktivkontrollert studie, hvor effekt og sikkerhet av behandling med ELX/TEZ/IVA ble sammenlignet med TEZ/IVA hos pasienter med CF ≥ 12 år som var homozygote for F508del-mutasjon (F/F). Med hensyn til studiepopulasjon, intervensjon og komparator var studie 109 i all hovedsak overlappende med den tidligere gjennomførte studien 103. Ifølge Vertex ble studie 109 utført for å fremskaffe ytterligere evidens og sikkerhet av ELX/TEZ/IVA ved behandling av pasienter med F/F-genotypen, over en lengre behandlingsperiode (24 uker) sammenlignet med studie 103 (4 uker). Studien inkluderte pasienter ppFEV1 40–90 % og stabil CF-sykdom.

Studien bestod av en 4-ukers åpen innkjøringsfase hvor alle pasienter mottok behandling med TEZ/IVA, etterfulgt av en 24-ukers dobbeltblindet behandlingsperiode (Figur 2).



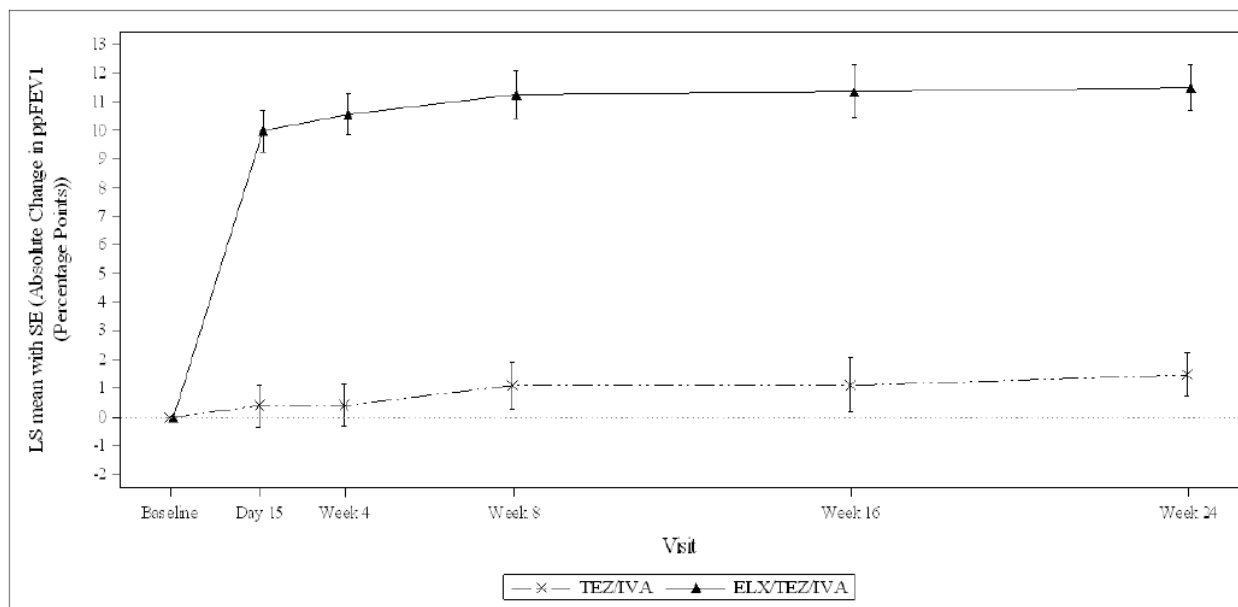
Figur 2: Studiedesign i studie 109.

Pasientene var randomisert 1:1 til enten intervensjons- eller komparatorarmen, stratifisert etter ppFEV1 (<70 % vs. ≥70 %), alder (<18 år vs. ≥18 år) og etter behandling med CFTR-modulatorer ved screening (ja vs. nei). Baselineverdier var definert som siste innhentede måling i innkjøringsfasen med TEZ/IVA, før første dose med studielegemiddel i den 24-ukers dobbeltblinde behandlingsperioden.

I alt 175 randomiserte pasienter mottok minst én dose med studielegemiddel i behandlingsperioden, hvorav 88 var i komparatorarmen og 87 i intervensjonsarmen. Gjennomsnittsalderen var 27,8 og 27,9 år i henholdsvis komparator- og intervensjonsarmen, gjennomsnittlig ppFEV1 ved baseline var henholdsvis 64,2 % og 63,0 %, og henholdsvis 44,3 % og 44,8 % brukte CFTR-modulatorer ved screening. Tidligere mottatt medikamentell behandling var generelt lik mellom armene, men andelen som var tidligere behandlet med dornase alfa var noe høyere i komparatorarmen (81,8 %) enn i intervensjonsarmen (71,3 %). 65,9 % av pasientene i komparatorarmen og 67,8 % av pasientene i intervensjonsarmen hadde hatt infeksjon med *P. aeruginosa* de siste to årene før screening.

Resultater

Det viktigste sekundære endepunktet i studien var absolutt endring i ppFEV1 fra baseline til uke 24, vurdert etter «mixed model for repeated measures» (MMRM). Etter den 4-ukers innkjøringsperioden hvor alle pasienter ble behandlet med TEZ/IVA, resulterte behandling med ELX/TEZ/IVA i en statistisk signifikant forbedring i ppFEV1 i løpet av 24 uker sammenlignet med TEZ/IVA på 10,2 prosentpoeng (95 % KI: 8,2 - 12,1; $p < 0,0001$) (Figur 3).



KEY: IVA/TEZ/ELX = ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor; LS = least squares; MMRM = mixed effects model for repeated measures; ppFEV1 = percent predicted forced expiratory volume over 1 second; SE = standard error; TEZ/IVA = tezacaftor/ivacaftor

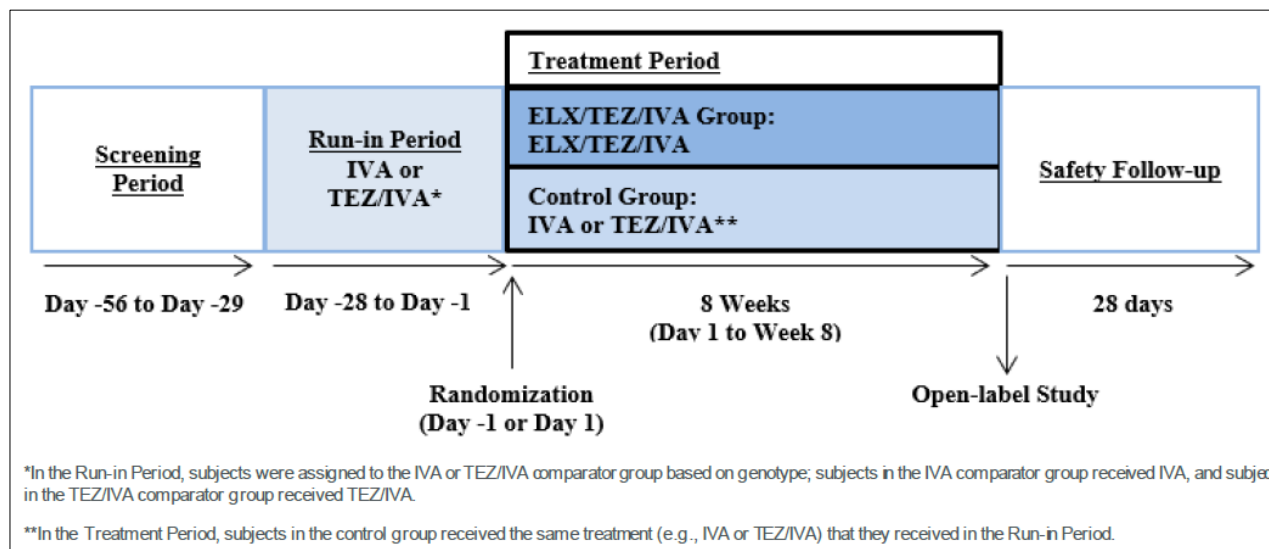
Figur 3: Absolutt endring i ppFEV1 fra baseline til uke 24 i studie 109.

PEx var ikke definert som effektutfallsmål i studien, men slike hendelser ble likevel registrert som en del av sikkerhetsoppfølgingen av pasientene i studien. Infeksjonsrelaterte PEx-hendelser ble observert hos 11,5 % av pasientene i intervensjonsarmen og hos 40,9 % av pasientene i komparatorarmen i løpet av den 24-ukers behandlingsperioden.

3.1.3 Studie 104 (F/RF- og F/G-genotype)

Studie 104 var en dobbeltblindet, randomisert, aktivkontrollert fase III-studie, som undersøkte effekt og sikkerhet av ELX/TEZ/IVA hos pasienter med CF ≥ 12 år som var heterozygote for F508del og enten en «gating»-mutasjon (F/G) eller en gjenværende funksjon-mutasjon (F/RF). Pasientene var aktuelle for inklusjon i studien hvis de hadde ppFEV1 mellom 40–90 %, og stabil sykdom de siste 28 dagene før første dose med studielegemiddel. I studien ble behandling med ELX/TEZ/IVA sammenlignet med TEZ/IVA (for F/RF-pasienter) og IVA (for F/G-pasienter).

Etter screeningperioden gjennomgikk alle pasientene i studien en åpen innkjøringsperiode hvor de fikk behandling med enten TEZ/IVA eller IVA, avhengig av genotype. Pasientene ble deretter randomisert 1:1 til å enten opprettholde sin pågående behandling eller skifte til behandling med ELX/TEZ/IVA, etterfulgt av en 8-ukers dobbeltblindet behandlingsperiode (Figur 4).



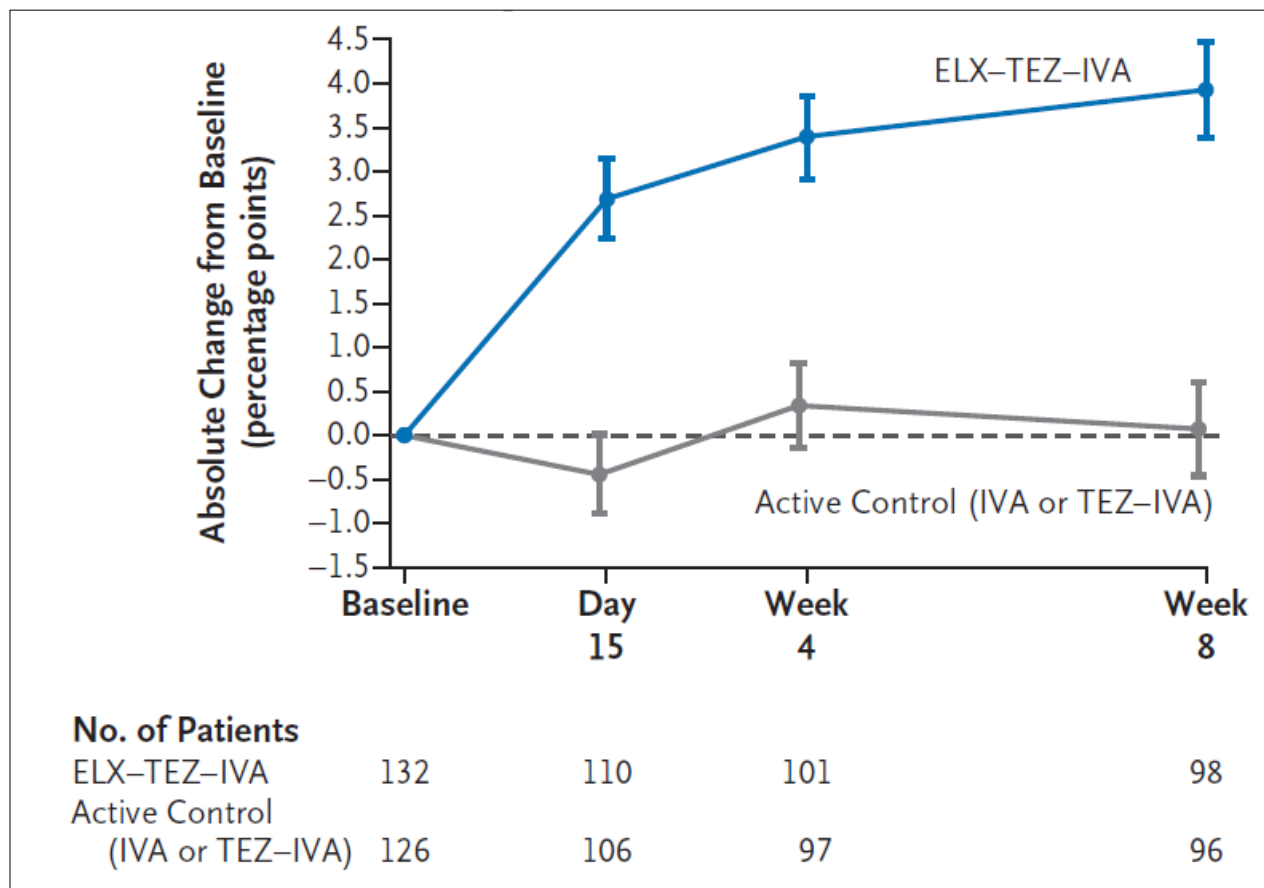
Figur 4: Studiedesign i studie 104.

Randomiseringen var stratifisert etter kontrollgruppe (IVA vs. TEZ/IVA), ppFEV1 under innkjøringsperioden (<70 % vs. ≥70 %) og svetteklorid under innkjøringsperioden (<30 mmol/L vs. ≥30 mmol/L). Baseline var definert som siste tilgjengelige måling før første dose med studielegemiddel ble administrert i den 8-ukers behandlingsperioden.

Totalt 258 randomiserte pasienter mottok minst én dose studielegemiddel, 132 i intervensjonsarmen og 126 i komparatorarmen. Gjennomsnittsalderen til pasientene i studien var 37,6 år i komparatorarmen og 37,7 år i intervensjonsarmen. 64,3 % og 62,1 % av pasientene i henholdsvis komparator- og intervensjonsarmen hadde R/RF-genotype, mens de resterende pasientene i hver arm hadde F/G-genotype. Gjennomsnittlig ppFEV1 ved baseline var 68,1 % og 67,1 % i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen. Tidligere mottatt behandling var generelt likt mellom armene, og samtlige pasienter mottok samtidig og sammenlignbar symptomlindrende støttebehandling. 58,7 % og 59,8 % i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen hadde vært positive for infeksjon med *P. aeruginosa* de siste to årene før screening.

Resultater

Det primære endepunktet i studien var absolutt endring i ppFEV1 fra baseline til uke 8, vurdert etter MMRM, innad i ELX/TEZ/IVA-gruppen. En sammenligning av absolutt endring fra baseline i ppFEV1 mellom intervensjons- og komparatorgruppen var definert som et sekundært endepunkt i studien. For dette sekundære endepunktet ble det observert en statistisk signifikant forskjell i absolutt endring i ppFEV1 fra baseline til uke 8 mellom studiearmene på 3,5 prosentpoeng (95 % KI: 2,2 - 4,7; $p < 0,0001$) (Figur 5).



Figur 5: Absolutt endring fra baseline til uke 8 i ppFEV1 i studie 104 (18).

Forskjellen i absolutt endring fra baseline i ppFEV1 var også statistisk signifikant mellom armene for hver av de to genotypene. For pasientene med F/G-genotype var forskjellen i gjennomsnittlig absolutt endring i ppFEV1 5,8 prosentpoeng (95 % KI: 3,5 - 8,0; $p < 0,0001$) og for pasientene med M/RF-genotype var gjennomsnittlig forskjell på 2,0 prosentpoeng (95 % KI: 0,5 - 3,4; $p = 0,0093$).

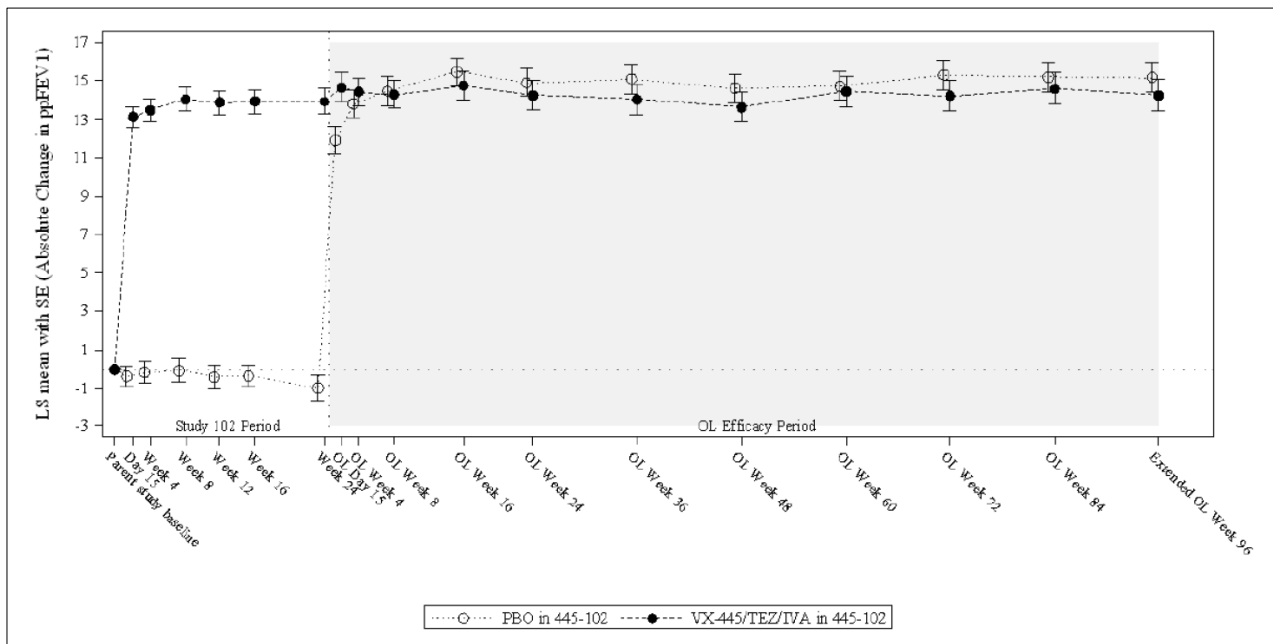
3.1.4 Studie 105 (F/MF- og F/F-genotype)

Studie 105 er en pågående fase III åpen forlengelsesstudie av studie 102 (F/MF-genotype) og 103 (F/F-genotype). Alle pasienter som fullførte siste studievisitt i én av de foregående studiene, uavhengig av studiearm, var aktuelle for inklusjon i studie 105. Hovedformålet med studien er langtidsoppfølging av sikkerhet og tolerabilitet av ELX/TEZ/IVA, med langtidsdata av effekt og farmakodynamikk som sekundære formål.

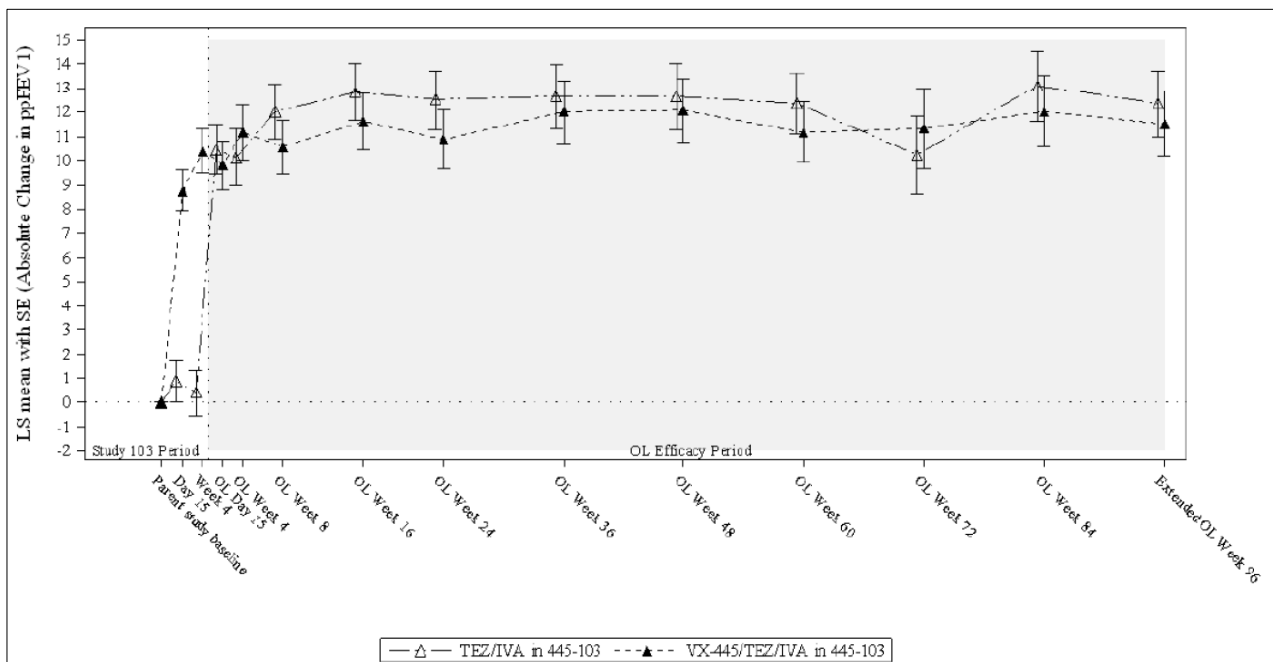
Totalt 506 pasienter mottok behandling med ELX/TEZ/IVA i studie 105, 399 av dem fra studie 102 og 107 fra studie 103. Pasientdemografien blant de som gikk over til studie 105 var generelt lik som i de foregående studiene.

Resultater

Studien har en planlagt varighet på 192 uker. Siste interimanalyse (IA3) ble gjort da alle studiedeltakere hadde gjennomført uke 96-visiten i mars 2021. 96-ukersresultatene for ppFEV1 for F/MF- og F/F-populasjonene er vist i figurene under.



Figur 6: Absolutt endring fra baseline i ppFEV1 i studie 102 og 105 (IA3), pasienter med M/MF-genotype.



Figur 7: Absolutt endring fra baseline i ppFEV1 i studie 103 og 105 (IA3), F/F-genotype.

3.2 SIKKERHET

De vanligste bivirkningene som er rapportert hos pasienter som er behandlet med ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA i kliniske studier er hodepine (17,3 %), diare (12,9 %) og infeksjoner i øvre luftveier (11,9 %). Alvorlige bivirkninger i form av utslett er rapportert hos 1,5 % av pasienter behandlet med ELX/TEZ/IVA, sammenlignet med 0,5 % av pasienter behandlet med placebo (11).

I studie 102 ble minst én bivirkning rapportert hos i alt 93,1 % av pasientene i ELX/TEZ/IVA-gruppen mot 96,0 % av pasientene i placeboarmen. Bivirkningene som ble hyppigst rapportert blant studiepasientene var konsistente med normale manifestasjoner og komplikasjoner av CF. Majoriteten av bivirkninger som ble rapportert hos pasientene i ELX/TEZ/IVA-gruppen var av mild (33,2 %) eller moderat (50,5 %) alvorlighetsgrad. Bivirkninger førte til at 2 pasienter (1,0 %) av pasientene i ELX/TEZ/IVA-gruppen avsluttet behandlingen med studielegemiddel mot 0 pasienter i placeboarmen (16).

I studie 103 ble bivirkninger rapportert hos 58 % av pasientene i ELX/TEZ/IVA-gruppen mot 63 % av pasientene i TEZ/IVA-gruppen. Majoriteten av bivirkninger som ble rapportert hos pasientene i ELX/TEZ/IVA-gruppen var av mild (40 %) eller moderat (21 %) alvorlighetsgrad. Ingen pasienter i noen av studiearmene avsluttet behandlingen som følge av bivirkninger (17).

I studie 104 ble det rapportert bivirkninger hos 66,7 % av pasientene i ELX/TEZ/IVA-gruppen og 65,9 % av pasientene i TEZ/IVA- eller IVA-gruppen. Blant pasientene i ELX/TEZ/IVA-gruppen var bivirkningene i all hovedsak av mild (43,9 %) eller moderat (19,8 %) alvorlighetsgrad. 1 pasient (0,8 %) av pasientene i intervensjonsarmen avsluttet behandling med studielegemidlet som følge av bivirkninger mot 2 pasienter (1,6 %) i komparatorarmen (6).

Etter 24 uker med behandling i den åpne forlengelsesstudien 105 var det rapportert bivirkninger hos i alt 93,1 % av pasientene i studien, i hovedsak milde (35,6 %) eller moderate (47,0 %). Rapporterte bivirkninger samsvarte med det som var observert i tidligere studier av ELX/TEZ/IVA. I løpet av de første 24 ukene av forlengelsesstudien avsluttet i alt 29 pasienter (5,7 %) behandlingen som følge av bivirkninger (19).

3.3 INDIREKTE SAMMENLIGNING

Vertex har gjennomført indirekte behandlingssammenligninger (ITC) for å kunne modellere relativ effekt av behandling med ELX/TEZ/IVA sammenlignet med BSC for tre av genotypene: F/F, F/G og F/RF. For disse tre genotypene har Vertex konstruert tre separate ITCer ved bruk av Buchers metode. Indirekte effektestimater mot BSC går via kliniske studier av TEZ/IVA for F/F- og F/RF-genotypene, og studier av IVA for F/G-genotypene. ITCene brukes kun til å danne indirekte effektestimater mot BSC for utfallsmålene absolutt endring i ppFEV1 og absolutt endring i vekt-for-alder z-skår for de tre ovennevnte genotypene.

Legemiddelverket har ikke vurdert kvaliteten på ITCene som benyttes i den innsendte helseøkonomiske analysen, og tar dermed ikke stilling til hvorvidt den produserer valide effektestimater av behandling med ELX/TEZ/IVA sammenlignet med BSC. ITCene beskrives derfor ikke i nærmere detalj her. Disse ITCene kan

ikke legges til grunn som validerte av Legemiddelverket i eventuelle fremtidige metodevurderinger av ELX/TEZ/IVA eller andre legemidler.

3.4 INNSENDT HELSEØKONOMISK MODELL

3.4.1 Populasjon

I modellen simuleres utfall separat for pasientpopulasjonene med de fire genotypene som er undersøkt i de kliniske studiene. Baseline pasientkarakteristika for pasientpopulasjonene med de ulike genotypene er basert på et gjennomsnitt av pasientene i hver av de kliniske studiene beskrevet over. Baseline pasientkarakteristika for pasientpopulasjonene i den helseøkonomiske modellen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 6: Baseline pasientkarakteristika for pasientpopulasjonene i den innsendte helseøkonomiske modellen.

Genotype	F/F	F/MF	F/Gating	F/RF
Mean age (years)	25,9	26,2	27,2	35,3
% Female	49,2%	48,1%	52,8%	54,9%
Mean ppFEV ₁	60,4	61,4	67,0	62,3
Mean weight for age-z score	-0,43	-0,39	-0,16	0,37

Den helseøkonomiske modellen benytter i tillegg data fra det britiske CF-registeret (UKCFR) sin årlige rapport fra 2008 (20). I rapporten er det rapportert overlevelse blant 6082 pasienter med CF som har mottatt BSC i UK, som er gruppert i alderskohorter i perioden 1980–2008. Data for disse pasientene brukes til å modellere overlevelse for pasientene i BSC-armen i den helseøkonomiske modellen.

3.4.2 Intervensjon

I den helseøkonomiske modellen foregår behandling med ELX/TEZ/IVA i henhold til de kliniske studiene og godkjent preparatomtale, dvs. to tabletter ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med én tablett IVA à 150 mg per pasient per dag. Det antas at andelen pasienter som avslutter behandlingen med ELX/TEZ/IVA i tidlig fase av behandlingen (i løpet av 24 uker for F/F- og R/MF-genotypene og 8 uker for R/RF- og F/G-genotypene) tilsvarer det som ble observert i de aktuelle kliniske studiene for de ulike genotypene. Etter den tidlige fasen antas det en lik rate for andel som avslutter behandlingen for alle genotyper de påfølgende 24 ukene basert på langtidsdata fra studie 105. Hvis en pasient i modellen avslutter behandlingen med ELX/TEZ/IVA, beholder de likevel økningen i lungefunksjon de allerede har oppnådd, men går over til et jevnt årlig tap av lungefunksjon tilsvarende som i BSC-armen i modellen (se kapittel 3.4.4). Andelen som avslutter behandling med ELX/TEZ/IVA på ulike tidspunkt i forløpet for de ulike genotypene er vist i tabellen under. Etter de påfølgende 24 ukene legges det til grunn at ingen pasienter avslutter behandling med ELX/TEZ/IVA.

Tabell 7: Andeler som avslutter behandling med ELX/TEZ/IVA i den helseøkonomiske modellen.

Discontinuation (annualized rate, per patient/year)	F/F	F/MF	F/G	F/RF
Acute period duration (weeks)	24	24	8	8
Discontinuation from baseline to end of acute period	0,025	0,033	0,049	0,049
Post-acute period duration (weeks)	24	24	24	24
Discontinuation from end of acute period to end of post-acute period	0,044	0,044	0,044	0,044

For modellering av etterlevelse av behandlingen med ELX/TEZ/IVA har Vertex benyttet studiedata direkte fra de aktuelle kliniske studiene for de ulike genotypene. Studiedataene blir kun brukt til modellering av etterlevelse i den innledende behandlingsfasen, tilsvarende studieperioden for de ulike studiene: 24 uker for F/F- og F/MF-genotypene, og 8 uker for F/G- og R/RF-genotypene. Fra og med disse tidspunktet og ut modellens tidshorison legger Vertex til grunn en etterlevelseshastighet på 80 % for alle genotypene. Denne antagelsen har Vertex basert på en amerikansk retrospektiv kohortestudie fra 2016 som analyserte innvirkningen av IVA på utnyttelse av helseressurser (21). Etterlevelseshastighetene i den helseøkonomiske analysen har kun innvirkning på kostnader, og påvirker ikke behandlingseffekten av ELX/TEZ/IVA. Hastighetene for etterlevelse som benyttes i modellen er oppsummert i tabellen under.

Tabell 8: Etterlevelseshastigheter for ELX/TEZ/IVA i den helseøkonomiske modellen.

Compliance	F/F	F/MF	F/G	F/RF
Acute period duration (weeks)	24	24	8	8
Compliance from baseline to end of acute period	99,7%	98,8%	99,4%	99,4%
Compliance after acute period	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%

3.4.3 Komparator

Som beskrevet over er modelleringen av komparatorarmen i den helseøkonomiske modellen i hovedsak basert på britiske registerdata av pasienter født i perioden 1980–2008, fordelt på fem alderskohorter. IVA var det første årsakskorrigerende legemidlet til behandling av CF og fikk MT i 2012, og pasientene fra registeret har derfor kun mottatt ulike former for støttebehandling. Det er imidlertid ikke oppgitt spesifikt hvilke former for behandling pasientene i de ulike alderskohortene fra registerdataene har mottatt.

I den helseøkonomiske modellen er det ikke lagt til grunn noen spesifikke behandlinger for pasientene i komparatorarmen. Det beregnes kun samlede legemiddelkostnader for BSC, avhengig av pasientens nivå på lungefunksjon. Se kapittel 4.1.2 for nærmere omtale av legemiddelkostnader for BSC i den helseøkonomiske modellen.

3.4.4 Effekt

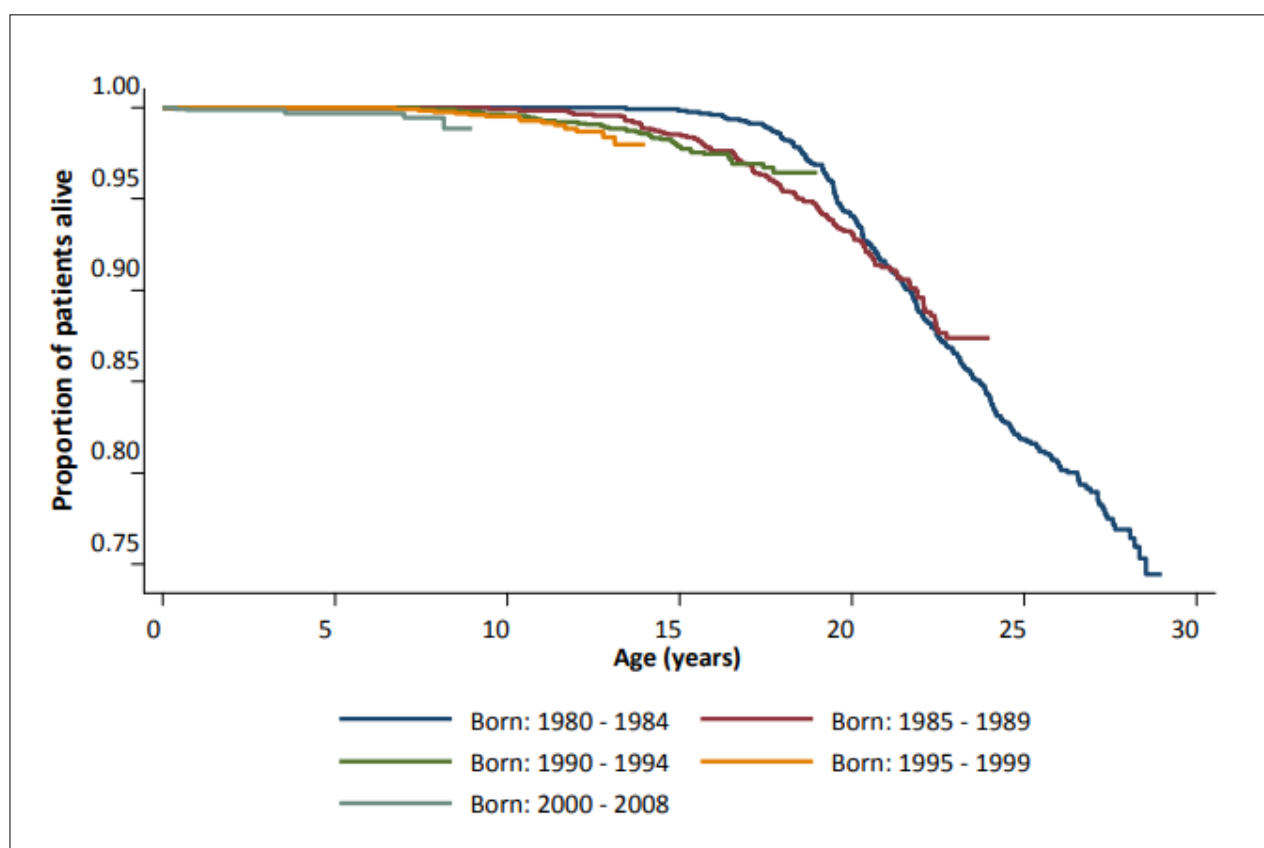
For å estimere inkrementell helsenytte og kostnader av behandling med ELX/TEZ/IVA sammenlignet med BSC har Vertex benyttet en mikrosimuleringsmodell. Ved modellstart trekkes individuelle pasientprofiler fra et utvalg av tilgjengelige pasientprofiler fra de kliniske studiene. Pasientprofilene blir deretter duplisert i to «kopier», slik at forløpet til hver pasient simuleres både med behandling med ELX/TEZ/IVA og BSC. Pasientutvalget i hver modellarm er dermed identiske ved modellstart, og den eneste observerte

forskjellen mellom armene er derfor effekten av behandlingen de mottar. Se kapittel 4.1 for skjematisk fremstilling av den helseøkonomiske modellen.

Modellering av behandlingseffekten er i hovedsak gjort på samme måte som i metodevurderingen av TEZ/IVA fra 2020. Den følgende beskrivelsen av effektmodelleringen i denne metodevurderingen vil derfor være på et mer overordnet nivå, med vekt på de områdene hvor modelleringen skiller seg fra metodevurderingen av TEZ/IVA. For detaljert beskrivelse, henvises det til Legemiddelverkets metodevurdering av TEZ/IVA (15).

Ekstrapolering av relativ effekt

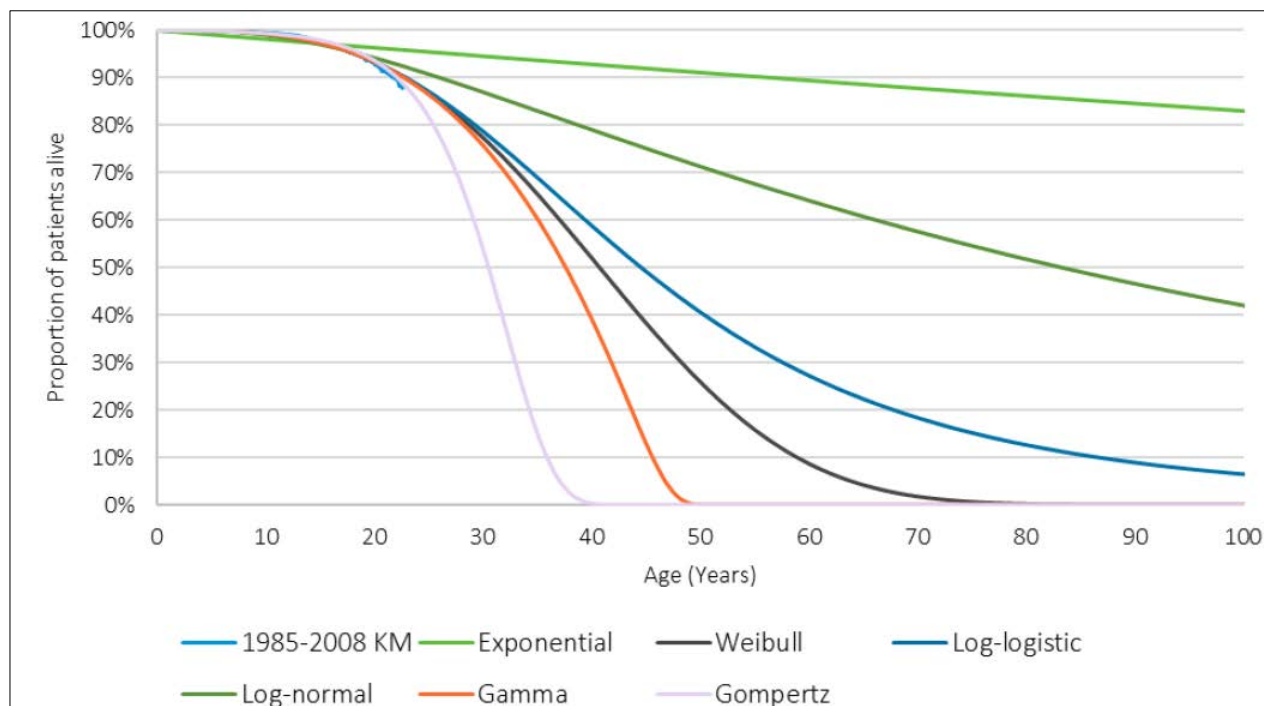
Modellering av overlevelsen i BSC-armen tar utgangspunkt i digitaliserte overlevelseskurver fra det britiske CF-registerets årsrapport fra 2008. Rapporten rapporterte overlevelsen blant totalt 6082 CF-pasienter født i perioden 1980–2008, fordelt på fem ulike alderskohorter, se Figur 8.



Figur 8: Kaplan-Meier-estimer av overlevelsen blant britiske CF-pasienter født i perioden 1980–2008 (20).

Ifølge Vertex resulterte separate analyser av hver fødselskohort i at median predikert overlevelse enten ble urealistisk høy (mer enn 100 år) eller urealistisk lav (ca. 25 år), og det var derfor behov for å kombinere data fra flere fødselskohorter for å etablere plausible overlevelsesestimater. Ifølge Vertex var det kohortene fra 1985–2008 samlet som produserte de mest troverdige estimatene, og den endelige analysen var basert på disse fødselskohortene samlet.

For å ekstrapolere overlevelseskurven ble ulike parametriske funksjonsformer testet (eksponensiell, Weibull, Gompertz, loglogistisk og generalisert gamma) for å finne funksjonen med best tilpasning og klinisk plausibilitet, se Figur 9.



Figur 9: Parametrisk framskriving av britiske registerdata i den helseøkonomiske analysen.

Ifølge Vertex var det Weibull-funksjonen som produserte den mest klinisk troverdige ekstrapolerte overlevelsen, med en predikert median overlevelse på 40,8 år og hvor omtrent alle pasientene er døde innen 80 år. Ekstrapolering med Weibull-funksjonen ble derfor valgt som deres basecase, men modellen inneholder også muligheten til å ekstrapolere overlevelseskurven med Gompertz-funksjonen.

For å beregne sannsynligheten for død for de individuelle pasientene i modellen estimeres pasientens baselinemortalitet direkte fra den aldersspesifikke mortaliteten fra den ekstrapolerte overlevelseskurven basert på det britiske CF-registeret. Denne metodikken skiller seg noe fra det som ble benyttet i metodevurderingen av TEZ/IVA, hvor baselinemortaliteten til de individuelle pasientene ble justert ved å sammenligne pasientens baselinekarakteristika med de gjennomsnittlige karakteristikaene til den underliggende CF-populasjonen som danner grunnlaget for de ekstrapolerte overlevelseskurvene. Ifølge Vertex ble denne endringen gjort for å produsere overlevelsesestimater som lå nærmere observerte data fra en langtidsstudie av pasienter som var behandlet med IVA sammenlignet med en matchet kohorten med ubehandlede pasienter fra et amerikansk CF-register (22). Vertex poengterer likevel at de samlede kliniske resultatene fra metodevurderingen av TEZ/IVA er svært sammenfallende med de kliniske resultatene fra denne metodevurderingen, til tross for denne endringen i metodikk for justering av baselinemortalitetshasard. Ifølge Vertex kan alle eventuelle forskjeller i kliniske resultater mellom de to modellene tilskrives tilfeldigheter som følge av mikrosimuleringen.

Etter baseline blir pasientens mortalitetshasard beregnet på nytt hver modellsyklus, ved å justere for endringer i pasientens kliniske karakteristika ved hjelp av en modell publiserte av Liou et al. (23). Denne

modellen ble utviklet ved at det ble innhentet data fra 11 630 pasienter i det amerikanske US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry i perioden 1993–1998, og hvor det ble identifisert ni forskjellige risikofaktorer ved CF som er forbundet med overlevelse: Alder, kjønn, ppFEV1, vekt-for-alder z-skår, antall PEx per år, pankreasfunksjon, diabetes, *S. aureus*-infeksjon og *B. cepacia*-infeksjon.

For hver modellsyklus oppdateres pasientens alder, ppFEV1, vekt-for-alder z-skår, forekomst av PEx-hendelser, egnethet for og forekomst av lungetransplantasjon, utvikling av diabetes og behandlingsavslutning. For hver modellsyklus beregnes pasientens sannsynlighet for død, avhengig av deres kliniske karakteristika.

3.4.4.1 Kliniske effektparametre i den helseøkonomiske modellen

Lungefunksjon målt med ppFEV1

Pasientene i intervensjonsarmen i modellen opplever en rask økning i ppFEV1 etter behandlingsstart med ELX/TEZ/IVA. For F/MF-populasjonen er denne økningen basert tilsvarende observert forskjell i ppFEV1 sammenlignet med placebo i studie 102, og for de øvrige tre genotypene er forskjellen mot BSC estimert via ITC. Akutt absolutt økning i ppFEV1 sammenlignet med BSC for de ulike genotypene i den helseøkonomiske modellen er vist i Tabell 9.

Tabell 9: Akutt absolutt økning i ppFEV1 fra baseline ved behandling med ELX/TEZ/IVA sammenlignet med BSC i den helseøkonomiske modellen.

Genotype	F/MF*	F/F**	F/G**	F/RF**
Gjennomsnittlig absolutt økning i ppFEV1 sammenlignet med BSC over 24 uker (F/MF og F/F) og 8 uker (F/RF og F/G)	14,3	14,1	15,1	8,7

* Punktestimat for absolutt økning i ppFEV1 sammenlignet med BSC basert på studie 102

** Punktestimat for absolutt økning i ppFEV1 sammenlignet med BSC estimert via ITC

For pasientene i BSC-armen i modellen antas det et jevnt årlig tap av lungefunksjon, avhengig av pasientens alder og genotype. Det årlige tapet av lungefunksjon er basert på data fra et amerikansk CF-register i perioden 2006–2014, som undersøkte tap av lungefunksjon hos CF-pasienter med F/F- og F/RF-genotype (24). Det antas at pasienter med F/G- og F/MF-genotype har samme årlige reduksjon som pasienter med F/F-genotype. Det årlige absolutte tapet av lungefunksjon i BSC-armen i modellen er vist i tabellen under.

Tabell 10: Årlige rate for reduksjon i ppFEV1 i fravær av behandling med CFTR-modulatorer.

Minimum Age	Maximum Age	F/F Mutation	F/MF Mutation	F/Gating Mutation	F/RF Mutation
6	9	-1,32	-1,32	-1,32	-0,8
9	13	-1,32	-1,32	-1,32	-0,8
13	18	-2,37	-2,37	-2,37	-0,57
18	25	-2,52	-2,52	-2,52	-1,85
25	100	-1,86	-1,86	-1,86	-1,06

Vertex legger til grunn at pasientene i ELX/TEZ/IVA-armen har et årlig tap av lungefunksjon som er redusert med 90 % fra det som oppgis for de ulike genotypene i tabellen over. Vertex argumenterer med at langtidsresultatene for F/F- og F/MF-genotypene fra interimanalysen ved 96 uker fra studie 105 (Figur 6 og Figur 7) viser at effekten av ELX/TEZ/IVA på pasientens ppFEV1 holder seg svært stabil over tid, og at å legge til grunn en 90 % reduksjon i tap av ppFEV1 sammenlignet med BSC derfor kan anses som en konservativ antagelse.

Pulmonale eksaserbasjoner (PEx)

For modellering av årlig forekomst av PEx for pasientene i BSC-armen benyttes en aldersavhengig eksponensiell regresjonsligning som relaterer pasientens ppFEV1-verdi til årlig rate for PEx-hendelser. Dette forholdet er basert på en analyse av publiserte data fra et amerikansk CF-register fra 2004 (25, 26). To ulike regresjonsligninger benyttes, avhengig av om pasienten er 12–17 eller ≥ 18 år:

Tabell 11: Årlig rate for PEx i fravær behandling med CFTR-modulator.

$$\text{Annual PEx rate} = A * e^{-B * \text{ppFEV}_1}$$

Age	A	B
<18	8,59	0,035
≥ 18	3,79	0,026

Beregning av forekomst av PEx-hendelser for pasientene i ELX/TEZ/IVA-armen i modellen tar utgangspunkt i den samme regresjonsligningen som for BSC-armen, men for å fange opp den reduserte forekomsten av PEx for disse pasientene er denne raten multiplisert med en rate-ratio på 0,31. Denne er basert på forholdet mellom forekomsten av PEx i studiearmene i den placebokontrollerte studien 102. Vertex argumenterer med at forekomst av PEx som ble observert i intervensjonsarmen i studie 102 var stabil også ut i den åpne forlengelsesstudien 105, og holder derfor denne rate-ratioen for PEx-hendelser stabil fra modellstart og ut modellens tidshorisont.

Vekt-for-alder z-skår

Vekt-for-alder z-skår antas å forbli uendret for pasientene i BSC-armen gjennom hele modellens tidshorison. Pasientene i ELX/TEZ/IVA-armen opplever en akutt økning i vekt-for-alder z-skår tilsvarende observert absolutt endring av behandling med ELX/TEZ/IVA mot placebo i studie 102 for F/MF-genotypen. For de øvrige tre genotypene er forskjellen mot BSC estimert via ITC. Den absolutte økningen som oppnås for disse pasientene holdes deretter konstant ut hele modellens tidshorison. Absolutt endring i vekt-for-alder z-skår av behandling med ELX/TEZ/IVA i modellen er vist i Tabell 12.

Tabell 12: Absolutt endring fra baseline i vekt-for-alder z-skår ved behandling med ELX/TEZ/IVA i modellen.

Weight-for-age z-score	F/F	F/MF	F/G	F/RF
Acute period duration (weeks)	24	24	8	8
Absolute change in weight-for-age z-score from baseline to end of acute period	0,41	0,30	0,06	0,05

Diabetes

Alle pasienter i modellen som ikke hadde diabetes ved baseline, har en gitt sannsynlighet for å utvikle dette i påfølgende modellsykluser. Sannsynligheten for å utvikle diabetes er avhengig av pasientens kjønn og alder, og er basert på en studie av 8 029 pasienter fra det britiske CF-registeret i perioden 1996–2005 (27). Ratene for årlig insidens av diabetes (Tabell 13) er lik for begge armer i modellen.

Tabell 13: Rater for årlig insidens av diabetes i modellen.

Annual Incidence Per Person Year			
Age Minimum (yrs)	Age Maximum (yrs)	Male	Female
0	9	0,008	0,016
10	19	0,039	0,060
20	29	0,049	0,071
30	39	0,065	0,072
40	100	0,051	0,029

Lungetransplantasjon

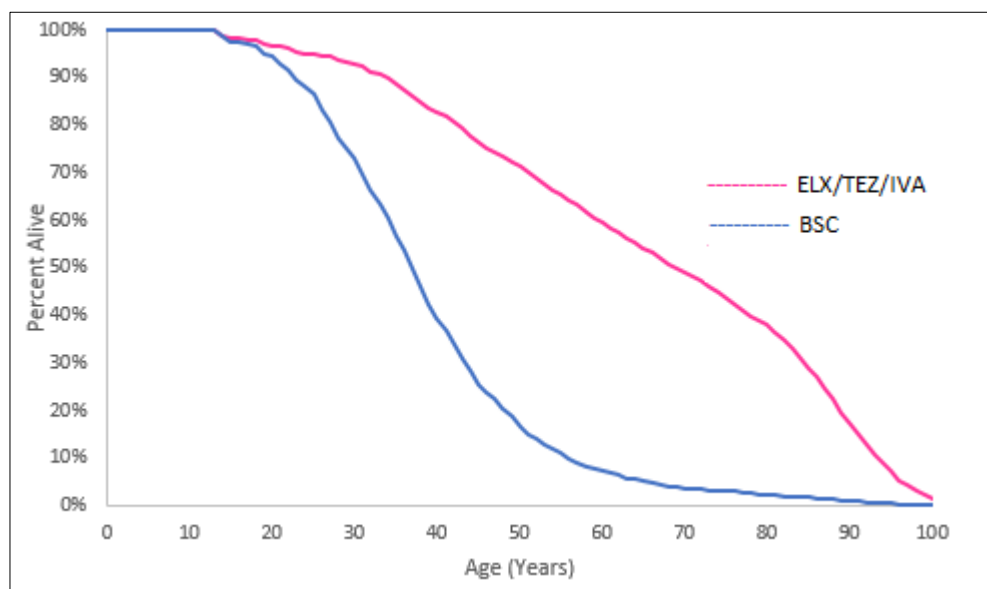
I modellen antas det at når en pasients lungefunksjon kommer under ppFEV1 på 30 % er de aktuelle for lungetransplantasjon, og at 90 % av de som er aktuelle mottar lungetransplantasjon det samme året som lungefunksjonen kommer under terskeverdien. Etter lungetransplantasjon legges det til grunn en mortalitetsrisiko på 15,2 % det første året, og 5,4 % alle påfølgende år. Disse mortalitetsratene er basert på data for CF-pasienter som mottok lungetransplantasjon i perioden 1990–2015, hvor en median overlevelse på 9,2 år ble observert (28).

3.4.4.2 Modellert overlevelse i Vertex sitt base case

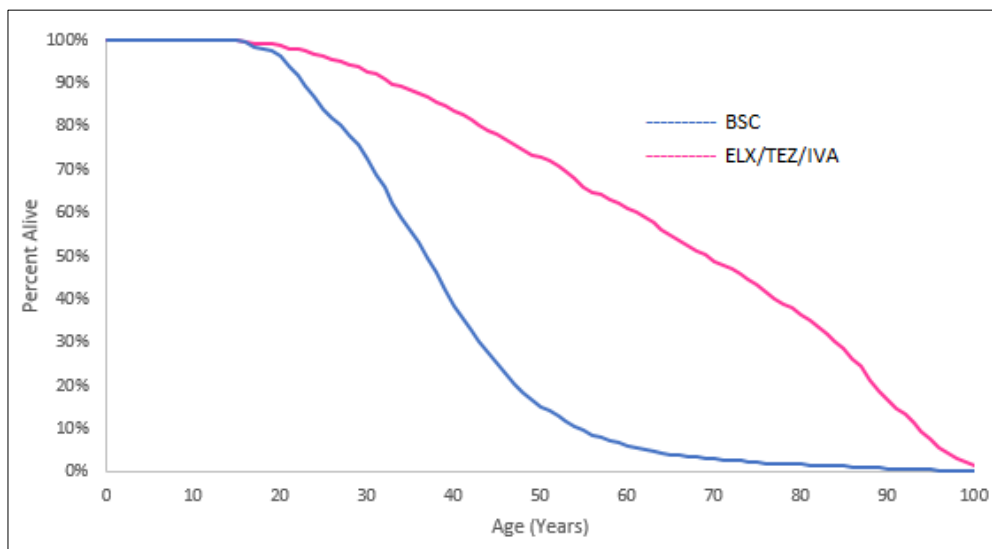
På bakgrunn av metodikken og parametrene beskrevet over resulterer modellert overlevelse for behandlingsarmene blant de ulike genotypene i Vertex sitt basecase i overlevelsesestimaterne vist i Tabell 14 og Figur 10 til Figur 13.

Tabell 14: Median alder ved død for de ulike genotypene i Vertex sitt basecase.

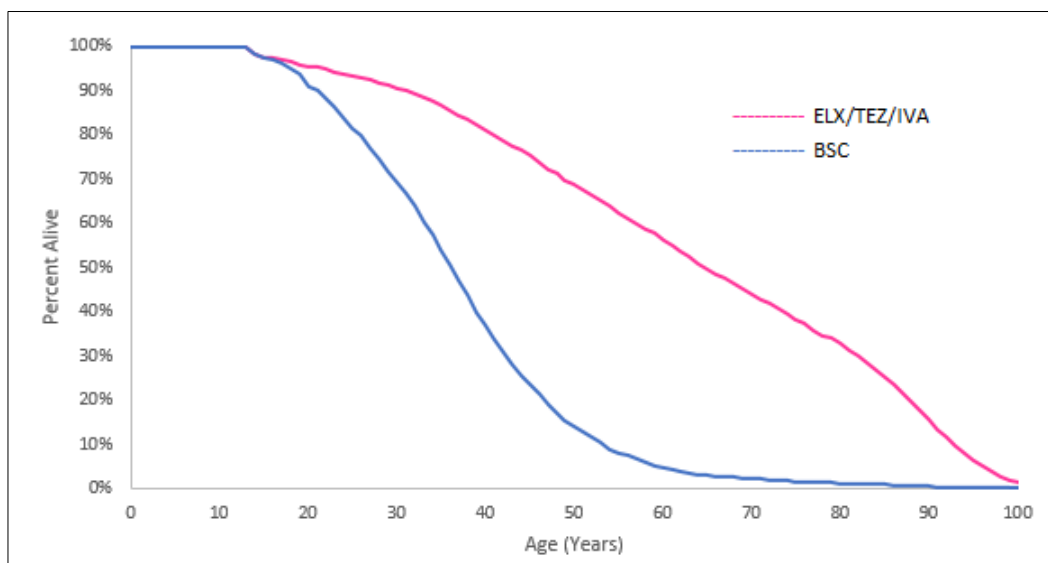
	Behandlingsarm	F/F	F/MF	F/G	F/RF
Median alder ved død	ELX/TEZ/IVA	68,8 år	69,1 år	64,7 år	56,2 år
	BSC	36,9 år	36,9 år	36,2 år	40,9 år



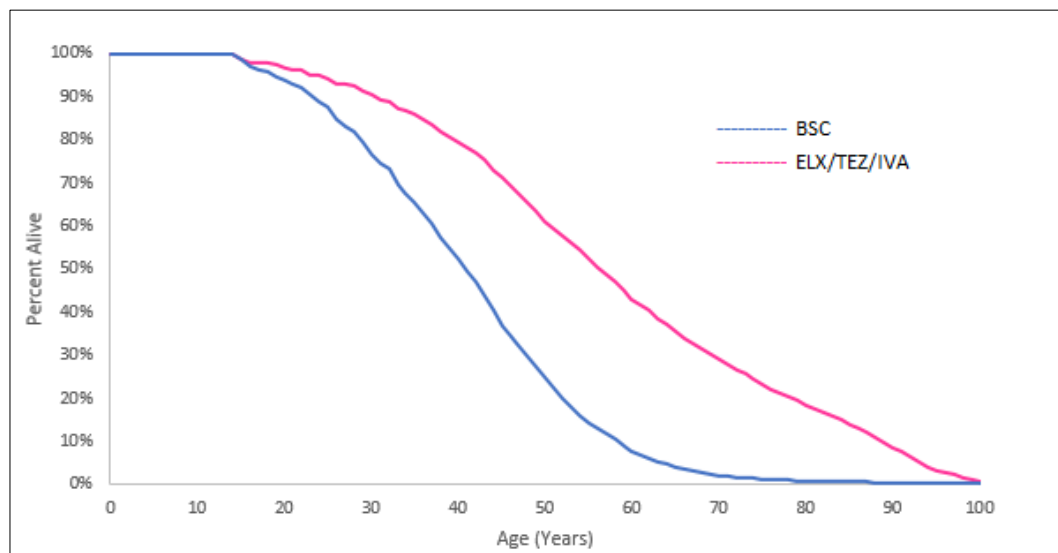
Figur 10: Overlevelse for pasienter med F/F-genotype i Vertex sitt base case i den helseøkonomiske modellen.



Figur 11: Overlevelse for pasienter med F/MF-genotype i Vertex sitt base case i den helseøkonomiske modellen.



Figur 12: Overlevelse for pasienter med F/G-genotype i Vertex sitt base case i den helseøkonomiske modellen.



Figur 13: Overlevelse for pasienter med F/RF-genotype i Vertex sitt base case i den helseøkonomiske modellen.

3.4.5 Sikkerhet

Den helseøkonomiske modellen inkluderer alle observerte bivirkninger som forekom hos minst 5 % av pasientene i intervensjonsarmen i studie 102 og som hadde en insidens som var minst 1 % høyere enn i placeboarmen i studien. Bivirkninger har imidlertid ikke noen påvirkning i modellen, da Vertex ikke har inkludert verken tap av helserelatert livskvalitet eller kostnader som følge av bivirkninger i modellen. Det er imidlertid inkludert verken tap av helserelatert livskvalitet eller kostnader som følge av bivirkninger i modellen. Ifølge Vertex ble kostnader forbundet med bivirkninger ekskludert fra modellen på bakgrunn av innspill fra en klinisk ekspert som fortalte at bivirkninger enten håndteres hjemme av pasienten selv, eller som del av rutinemessig oppfølging hos helsepersonell. Vertex har ikke begrunnet hvorfor nytte tap som følge av bivirkninger ikke er inkludert i modellen.

3.4.6 Helserelatert livskvalitet

I de pivotale studiene til ELX/TEZ/IVA er det ikke benyttet generiske måleinstrumenter for å måle helserelatert livskvalitet (HRQoL). I stedet brukte Vertex det sykdomsspesifikke måleinstrumentet Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R). Vertex argumenterer for at EQ-5D er et lite egnet måleinstrument for å måle HRQoL hos pasienter med CF⁴. Dette er begrunnet med data fra de pivotale studiene for IVA og LUM/IVA som benyttet EQ-5D til å måle HRQoL (29, 30). Vertex hevder at resultatene fra studiene er lite troverdige blant annet på grunn av at nyttevektene som ble målt for CF-pasientene var urealistisk høye, og høyere enn det som er antatt for den generelle befolkningen. Det samme ble observert i den pivotale studien til TEZ/IVA der SF-6D ble benyttet som måleinstrument for HRQoL. Vertex

⁴ Fra innsendt dokumentasjon av Vertex: "Evidence from CFTRm clinical trials suggests that generic preference-based measures (e.g., EQ-5D) are insensitive to meaningful differences in lung function and health-related quality-of-life effect in patients with CF"

har derfor konkludert med at de generiske måleinstrumentene EQ-5D og SF-6D er lite egnet for å fange opp klinisk relevante forskjeller i HRQoL hos CF pasienter.

I den innsendte helseøkonomiske modellen er det to valgmuligheter for hvordan HRQoL modelleres: Enten ved hjelp av nyttevekter basert på en regresjonsligning, eller ved hjelp av nyttevekter basert på konvertering av data fra CFQ-R til EQ-5D. Nyttvektene i modellen aldersjusteres i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer (31).

Nyttevekter basert på regresjonsanalyse:

Dette alternativet bygger på en regresjonsligning utviklet av Vertex som predikerer EQ-5D-verdier på bakgrunn av ppFEV1 og forekomst av PEx. Regresjonsligningen er tilsvarende som den som ble benyttet i metodevurderingen av TEZ/IVA bortsett fra at regresjonsligningen som ble benyttet i metodevurderingen av TEZ/IVA var basert på observerte målinger med SF-6D, mens regresjonsligningen i denne metodevurderingen er basert på observerte målinger med EQ-5D fra den pivotale studien av IVA. For mer detaljert beskrivelse av regresjonsligningen henvises det til metodevurderingen av TEZ/IVA (15).

Regresjonsligningen med tilhørende koeffisienter som er estimert av Vertex er vist under (kilde: Vertex)

$$U = \beta_0 + (\beta_1 \times ppFEV1) + (\beta_2 \times ppFEV1^2) + (\beta_3 \times Experiencing a PEx)$$

where U is the EQ-5D utility score, PEx is a binary variable that equals 1 if the patient is experiencing a PEx and 0 if the patient is not experiencing a PEx, and β_0 , β_1 , β_2 and β_3 are model coefficients (as displayed in Table 50 below).

Table 50: Utility regression parameters

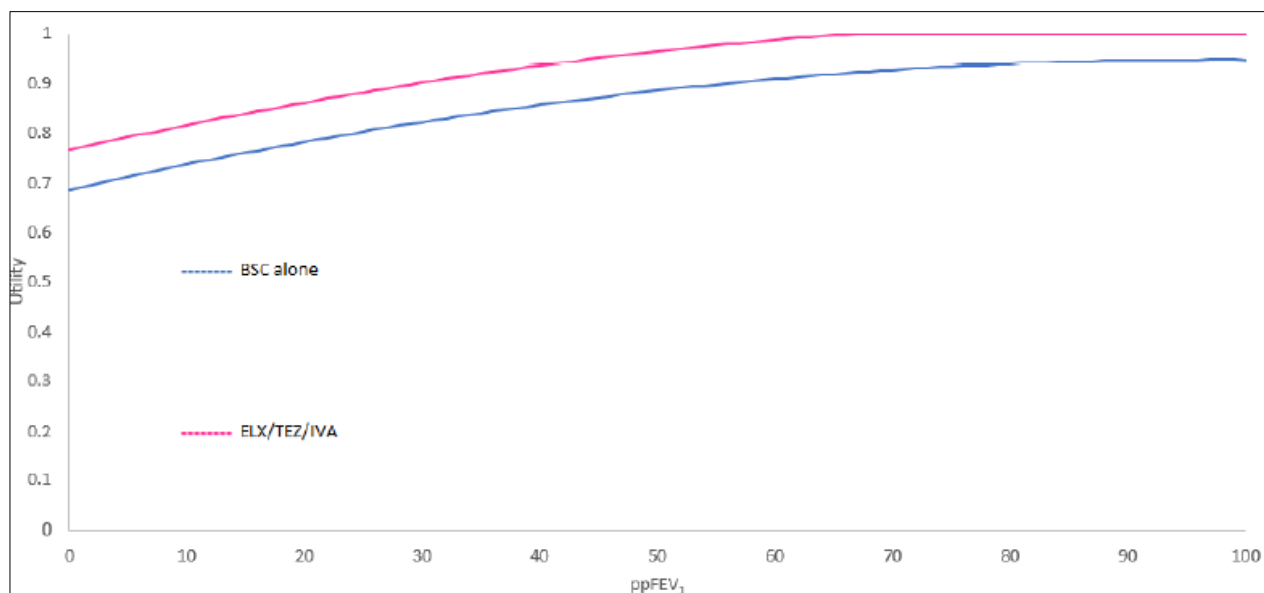
Parameter	Coefficients
Intercept	0.686
ppFEV1	0.535
ppFEV1 squared	-0.274
PE(Hospitalisation)	-0.070

KEY: ppFEV1 = percent predicted forced expiratory volume in one second, PE = pulmonary exacerbation

Reference: (Solem 2016a).

Nyttevekter etter ppFEV1-status basert på regresjonsligningen, og som inngår i modellen er vist i Figur 14.

Figur 14: Nyttevekter etter ppFEV1 status basert på regresjonsligningen utviklet av Vertex



Nyttevekter basert på konvertering av data fra CFQ-R til EQ-5D

Dette alternativet bygger på en studie av Acaster et al. som har konvertert målinger av HRQoL med CFQ-R til EQ-5D (32). Studien presenterer nyttevekter som representerer ulik alvorlighet av CF klassifisert etter ppFEV₁. For mer detaljert beskrivelse av metodikken bak konverteringene henvises det til metodevurderingen av TEZ/IVA (15). Nytttevektene som inngår i modellen dersom man velger dette alternativet er vist i Tabell 15

Tabell 15: Nytttevekter basert på alvorlighet av CF klassifisert etter ppFEV₁ nivå

Disease Severity	EQ-5D Utility Value
ppFEV ₁ ≥70	0.74
ppFEV ₁ 40–70	0.70
ppFEV ₁ <40	0.54

KEY: ppFEV₁ = percent predicted forced expiratory volume in one second

Nyttetap ved PEx

Vertex antar en reduksjon i nyttevekt på 0,07 ved PEx som krever sykehusinnleggelse. Dette er basert på målinger av HRQoL ved PEx fra den pivotale studien til IVA. Hver PEx antas å vare i 14 dager.

Behandlingspesifikke nyttevekter

I modellen antar Vertex at pasienter som får behandling med ELX/TEZ/IVA har en nyttevekt som er 0,08 høyere enn nyttevekten til pasienter som får behandling med BSC. Vertex begrunner forskjellen i nyttevekter med at CF er en multiorgansykdom som påvirker pasientenes HRQoL utover kun å gjelde lungefunksjon definert ved ppFEV1. Ifølge Vertex er dette også vist i Studie 102 og 103 hvor målinger med CFQ-R tyder på at pasienter som fikk ELX/TEZ/IVA hadde høyere skår på domener som ikke er relatert til lungefunksjon. For å konvertere forskjellene som ble målt med CFQ-R utover lungefunksjon til EQ-5D verdier har Vertex benyttet en algoritme utviklet av Acaster et al. (33).

Nyttevekter etter lungetransplantasjon

Basert på en studie av Whiting et al. antar Vertex en nyttevekt på 0,81 for pasienter som har gjennomgått lungetransplantasjon (26). Studien er har målt HRQoL hos lungetransplanterte pasienter uavhengig av årsak, og ikke spesifikt for CF-pasienter.

3.5 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING

Med unntak av inputdata for effekt som er basert på effektdata spesifikke for ELX/TEZ/IVA og mindre justeringer av baselinehasard for de individuelle pasientene i den helseøkonomiske modellen, er det underliggende modellverket i denne metodevurderingen i all hovedsak det samme som i metodevurderinger av TEZ/IVA. Mange av de sentrale usikkerhetsmomentene Legemiddelverket påpekte i den helseøkonomiske analysen av TEZ/IVA vil derfor også gjelde for analysen av ELX/TEZ/IVA. Dette inkluderer, men er ikke begrenset til, blant annet:

- Bruken av eksterne registerdata fra UK for å danne referansekurver for forventet overlevelse er i seg selv en svakhet. Registerdataene fra UK inkluderer en totalpopulasjon av pasienter med CF, og skiller ikke på ulike genotyper. Det kan være betydelige forskjeller i prognose mellom ulike genotyper, og bruk av overlevelsedata med alle genotyper for å estimere overlevelsen til norske pasienter med spesifikke genotyper (F/F, F/MF, F/G og F/RF) gir svært dårlig overførbarehet av overlevelsesestimaterne.
- Referansekurvene for overlevelse er basert på britiske registerdata fra pasienter født i perioden 1985–2008. CF diagnostiseres tidligere og BSC har blitt bedre siden 1980-tallet, noe som har ført til stadig høyere forventet levealder for pasientene. Dette bidrar til ytterligere reduksjon i overførbareheten av registerdataene til dagens norske pasientpopulasjon med CF. I sum vil referansekurven trolig underestimere overlevelsen blant dagens norske pasientpopulasjon med CF.
- Relativ effekt av ELX/TEZ/IVA mot BSC er basert på studier hvor pasientene i intervensjonsarmene hadde en etterlevelse til behandling med ELX/TEZ/IVA som var på nesten 100 % i løpet av studieperioden (24 uker for F/F og F/MF, 8 uker for F/G og F/RF). Likevel legges det til grunn at pasientene i modellen har en etterlevelse på kun 80 % for den store majoriteten av modellens tidshorisont, uten at dette har noen innvirkning på behandlingseffekten av ELX/TEZ/IVA – kun på kostnadsbildet av behandlingen. Dette er en urimelig antagelse.
- De kliniske studiene som danner grunnlag for effektparametrene i modellen har svært kort oppfølgingstid sammenlignet med modellens tidshorisont. Effekinput som benyttes i modellen er

derfor i stor grad basert på estimater fra eksterne kilder som vurderes å være lite representative for dagens norske kliniske praksis.

- ppFEV1 er hovedparameteren i modellen, ettersom den påvirker både overlevelse, forekomst av PEx og er direkte relatert til den enkelte pasients helserelaterte livskvalitet. Likevel er det vanskelig å validere modellens resultater for ppFEV1 og PEx mot tilgjengelige CF-registre ettersom den helseøkonomiske modellen er lite transparent og det ikke er mulig å følge pasientenes forløp gjennom modellen på en god måte.

For utfyllende informasjon rundt Legemiddelverkets vurdering av modelleringen av kliniske utfall, henvises det til metodevurderingen av TEZ/IVA (15).

Legemiddelverkets vurdering av ELX/TEZ/IVA-spesifikke momenter i den helseøkonomiske modellen

Predikert overlevelse i den helseøkonomiske modellen

I den gjeldende helseøkonomiske modellen har Vertex gjort en endring fra modellen som ble benyttet i metodevurderingen av TEZ/IVA knyttet til justering av baselinehasard for de individuelle pasientene. Ifølge Vertex har denne endringen ført til at modellen predikerer en overlevelse for pasientene som samsvarer bedre med observerte 5-års registerdata av både pasienter som var behandlet med IVA og en matchende komparatorkohort som ikke var behandlet med CFTR-modulatorer (22). Legemiddelverket mener at selv om de simulerte utfallene i den helseøkonomiske modellen skulle sammenfalle godt med observerte 5-årsdata fra den nevnte studien, så utgjør dette fortsatt en relativt beskjeden andel av den totale tidshorizonten i modellen, hvor gjennomsnittlig udiskonterte predikerte leveår fra modellstart er ca. 15 år for BSC og ca. 30–40 år for ELX/TEZ/IVA (avhengig av genotype). Det er derfor fortsatt betydelig usikkerhet i langtidsestimatene for overlevelsen i modellen. Legemiddelverket vil likevel påpeke at denne endringen av baselinehasard ikke fører til vesentlige forskjeller i estimert overlevelse for BSC-armen mellom de to modellene. I modellen for TEZ/IVA var gjennomsnittlig udiskonterte leveår fra modellstart for pasienter med F/F-genotype 17,6 år, mens tilsvarende i gjeldende modell for ELX/TEZ/IVA er 17,0 år.

I den gjeldende helseøkonomiske modellen er predikert median alder ved død for BSC-pasientene ca. 36–37 år for alle genotypene, unntatt F/RF hvor median alder ved død er ca. 41 år. Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med er det utfordrende å validere disse estimatene mot norske pasienter, ettersom de ikke har sett spesifikt på overlevelse blant norske pasienter fordelt på genotyper slik det er gruppert i den helseøkonomiske modellen. Klinikerne opplyser om at i 2011–2012 ble median alder ved død blant norske CF-pasienter (alle genotyper) estimert å være ca. 37 år. I en studie publisert i 2021 som undersøkte overlevelse blant europeiske CF-pasienter (alle genotyper) fra 13 land i perioden 2010–2014 (ikke inkludert Norge) ble median alder ved død funnet å være 51,7 år (34). Det må understrekes at det er nasjonale variasjoner i både insidens av ulike CF-genotyper, tilgjengelige behandlinger mv. så dette kan ikke nødvendigvis uten videre overføres til nåværende populasjon med norske CF-pasienter. Likevel peker dette i retning av at predikert overlevelse for BSC i den helseøkonomiske modellen er underestimert.

Predikert overlevelse i begge armer er generelt lik for genotypene F/F, F/MF og F/G. Ifølge de kliniske ekspertene Legemiddelverket har konferert med virker dette i hovedsak rimelig, gitt at disse tre genotypene alle anses som alvorlige med betydelig sykdomsbyrde og dårlig prognose. Overlevelsen for genotypen F/RF skiller seg imidlertid vesentlig fra de tre andre genotypene mht. predikert overlevelse i

både ELX/TEZ/IVA- og BSC-armen. For BSC-armen er median alder ved død noe høyere (ca. 41 år) enn de andre genotypene (ca. 37 år). Ifølge de kliniske ekspertene er det klinisk plausibelt at pasienter med F/RF-genotype har bedre prognose enn øvrige genotyper, ettersom de ofte har bevart pankreasfunksjon og mer gjenværende funksjon i klorkanalene sammenlignet med andre genotyper. Av samme årsak er det også rimelig at disse pasientene har en høyere gjennomsnittsalder ved baseline i modellen (ca. 35 år) enn de andre genotypene (ca. 26–27 år), og bedre gjennomsnittlig vekt-for-alder z-skår. Likevel er predikert median alder ved død for pasientene med F/RF i ELX/TEZ/IVA-armen betydelig lavere enn for de tre andre genotypene, med ca. 56 år mot ca. 65–69 år (Tabell 14). F/RF-pasientene har riktignok en lavere akutt økning fra baseline i ppFEV1 vs. BSC sammenlignet med de andre genotypene, men selv ved å sette økningen i ppFEV1 til samme nivå som de andre genotypene i modellen blir likevel median alder ved død for disse pasientene bare ca. 60,5 år, som fortsatt er lavere enn for de tre andre genotypene. Klinikerne Legemiddelverket har konferert mener det virker lite klinisk plausibelt at F/RF-pasienter som behandles med ELX/TEZ/IVA skal ha dårligere utfall enn pasienter med mer alvorlige genotyper. Ifølge klinikerne er det sannsynlig at selv om ppFEV1-gevinsten av behandling med ELX/TEZ/IVA for F/RF-populasjonen er mindre enn for de andre genotypene, så trenger ikke nødvendigvis dette bety at den virker dårligere for disse pasientene, men heller at pasientene rett og slett er friskere i utgangspunktet og har mindre potensiale for forbedring av medikamentell behandling. Ifølge klinikerne er derfor effekten av behandling med ELX/TEZ/IVA for F/RF-populasjonen sannsynligvis underestimert i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket vil påpeke at modellens struktur gjør det svært utfordrende å følge pasientenes gang gjennom modellens tidshorisont, noe som gjør det utfordrende å avdekke hvorfor RF-pasientene som behandles med ELX/TEZ/IVA har dårligere utfall enn de tilsvarende pasientene med andre genotyper.

Effektinput i den helseøkonomiske modellen

For genotypene F/F, F/G og F/RF er punkttestimatet for absolutt økning i ppFEV1 sammenlignet med BSC basert på ITCer. Legemiddelverket har ikke vurdert eller validert kvaliteten på ITCene som brukes for å estimere relativ effekt av behandling med ELX/TEZ/IVA sammenlignet med BSC i denne metodevurderingen. Oppsummert resulterer ITCene i punkttestimater for absolutt økning i ppFEV1 for F/F- og F/G-genotypene som er på samme nivå som ble observert i den direkte sammenlignende studien av ELX/TEZ/IVA vs. BSC for F/MF-pasienter, og et noe lavere punkttestimat for F/RF-genotypen (se Tabell 9). Det må imidlertid poengteres at det eksakte punkttestimatet for absolutt økning i ppFEV1 som legges til grunn for de ulike genotypene ikke er av avgjørende betydning for resultatet av den helseøkonomiske analysen. Selv ved å halvere punkttestimatene for absolutt økning i ppFEV1 sammenlignet med BSC for alle genotyper vil estimert gjennomsnittlig levetidsgevinst reduseres med om lag 17 %, og beregnet inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) øker med rundt 14 % i Vertex sitt base case.

Den reduserte raten for tap av lungefunksjon ved behandling med ELX/TEZ/IVA er en parameter som har svært stor innvirkning på resultatet av analysen. I Vertex sitt base case legges det til grunn at for pasientene i intervensjonsarmen er raten for årlig tap av lungefunksjon redusert med 90 % sammenlignet med BSC-armen. Vertex har basert dette på 96-ukersresultater fra F/F- og F/MF-populasjonene fra studie 105, som viser at den absolutte økningen i ppFEV1 som pasientene opplevde i de respektive forløperstudiene holdes relativt stabil i løpet av den åpne forlengelsesstudien. Ifølge Vertex er det konservativt å anta en redusert rate for tap av ppFEV1 på 90 %, ettersom 96-ukersdataene viser at dette i realiteten er nærmere 100 %, dvs. ingen progresjon i tap av lungefunksjon. Legemiddelverket har undersøkt innvirkningen av denne parameteren alene ved å sette de øvrige effektparametrene (økning i ppFEV1, redusert PEx-rate og økt vekt-for-alder z-skår) lik som i BSC-armen. I dette scenarioet resulterer

analysene fortsatt i en betydelig estimert levetidsgevinst ved behandling med ELX/TEZ/IVA, på ca. 11–12 udiskonterte leveår for F/F-, F/MF- og F/G-genotypene, og ca. 6 udiskonterte leveår for F/RF-genotypen. Beregnet IKER øker med ca. 66–79 % fra Vertex sitt base case, avhengig av genotype. Tilsvarende, ved å sette raten for reduksjon i lungefunksjon til 61,5 % for alle genotyper, lik det som ble benyttet i metodevurderingen av TEZ/IVA, mens alle andre effektparametre beholdes likt som i Vertex sitt base case, reduseres den estimerte udiskonterte levetidsgevinsten for ELX/TEZ/IVA fra ca. 24–25 år til ca. 16 – 17 år (F/F, F/MF og F/G) og fra ca. 14 år til 11 år for F/RF-genotypen. Klinikerne Legemiddelverket har konferert med forteller at antagelsen om en 90 % redusert rate for tap av lungefunksjon ved behandling med ELX/TEZ/IVA potensielt er klinisk plausibel. Klinikerne forteller imidlertid at tidspunktet for behandlingsstart kan være avgjørende for å unngå/reducere tap av lungefunksjonen. Dersom behandlingen iverksettes tidlig i pasientens liv, før strukturelle lungeforandringer er etablert, er det større sannsynlighet for at f.eks. residiverende infeksjoner som fører til tilleggstrap av lungefunksjon kan unngås. For eldre pasienter med etablerte strukturelle lungeforandringer og residiverende lungeinfeksjoner kan det virke mindre sannsynlig at progredierende tap av lungefunksjon kan unngås i samme grad som hos yngre pasienter. Klinikerne poengterer at dersom behandling med ELX/TEZ/IVA iverksettes hos pasienter med godt bevart lungefunksjon, så kan det ikke utelukkes at det er potensiale for at pasientene opplever tilnærmet samme livslengde som normalbefolkningen. Legemiddelverket vil også påpeke at selv om 96-ukersdata fra studie 105 viser at effekten mh.t absolutt økning i ppFEV1 fra forløperstudiene tilsynelatende opprettholdes i den åpne forlengelsesstudien, så mangler denne studien komparatorarm. Det er derfor uvisst hvordan lungefunksjonen til disse pasientene fortøner seg over tid sammenlignet med BSC. Det må i tillegg poengteres at 96 uker er en svært begrenset oppfølgingstid sammenlignet med den totale tidshorisonten til den helseøkonomiske modellen, hvor majoriteten av pasientene antas å stå på behandling med ELX/TEZ/IVA over flere tiår. I sum mener Legemiddelverket det er stor usikkerhet knyttet til modelleringen av effektvarigheten ved behandling med ELX/TEZ/IVA i den helseøkonomiske analysen.

Den helseøkonomiske analysen inneholder også en antagelse om at pasienter som avslutter behandlingen med ELX/TEZ/IVA bevarer økningen de har opplevd av behandlingen mh.t. ppFEV1, men går over til å ha samme rate for tap av lungefunksjon som pasientene i BSC-armen i modellen. Vertex har ikke begrunnet denne antagelsen. I seg selv har dette liten innvirkning på resultatet av analysen, ettersom det antas at en svært liten andel av pasientene som behandles med ELX/TEZ/IVA avslutter denne behandlingen i løpet av modellens tidshorisont, primært som følge av at det legges til grunn at ingen pasienter avslutter behandlingen etter uke 48. Denne antagelsen resulterer imidlertid i at dersom en øker andelen pasienter i ELX/TEZ/IVA-armen som avslutter behandlingen tidlig i modellforløpet, kan dette gi en drastisk reduksjon i beregnet IKER. Den akutte økningen i ppFEV1 pasientene opplevde av behandlingen bevares og fører til en overlevelsesgevinst sammenlignet med BSC uten at tilkommer ytterligere legemiddelkostnader. Legemiddelverket anser dette som en svakhet i modellen, og mener det ikke er biologisk plausibelt at forbedringen i lungefunksjon som kommer som følge av økt funksjon av klorkanalene i luftveiene pga. behandling med CFTR-modulerende legemidler bevares i fravær av denne behandlingen. I seg selv bidrar denne antagelsen til at beregnet IKER underestimeres, men ettersom andelen som avslutter behandlingen i Vertex sitt basecase er relativt lav vurderes den reelle innvirkningen på resultatet av analysen å være liten. Legemiddelverket har imidlertid belyst innvirkningen av at ingen pasienter avslutter behandlingen etter uke 48 i scenarioanalyser.

Etterlevelsesrater

I sin basecase analyse har Vertex lagt til grunn at i tiden etter at det finnes studiedata for de respektive genotypene har pasientene som behandles med ELX/TEZ/IVA en gjennomsnittlig etterlevelse til behandlingen på 80 %, tilsvarende det som ble benyttet i metodevurderingen av TEZ/IVA. Dette til tross for at pasientene i samtlige kliniske studier av ELX/TEZ/IVA hadde en etterlevelse til behandlingen på nesten 100 %. Dette påvirker kun kostnadene av behandlingen i den helseøkonomiske analysen, og fører således til at legemiddelkostnadene reduseres med 20 %, uten at behandlingseffekten av ELX/TEZ/IVA påvirkes. Legemiddelverket mener dette er en lite plausibel antagelse. Klinikerne Legemiddelverket har konferert med forteller også at dette kan virke noe lavt, gitt erfaringer fra behandling av norske pasienter med andre CFTR-modulatorer (IVA monoterapi og LUM/IVA). Ifølge klinikerne er pasientene som mottar denne behandlingen i norsk klinisk praksis i hovedsak svært flinke med å ta tablettene som er forskrevet, og har generelt høy etterlevelse til behandlingen. Legemiddelverket har utforsket innvirkningen av alternative etterlevelsesrater i scenarioanalyser.

Helserelatert livskvalitet

Dokumentasjonen som ligger til grunn for HRQoL er meget tynn. Legemiddelverket støtter Vertex i at det er utfordringer ved å bruke EQ-5D for å måle HRQoL hos pasienter med CF. For en mer detaljert diskusjon rundt dette henvises det til metodevurderingen av TEZ/IVA (15). Fordi man har lite troverdige data fra generiske måleinstrumenter er det krevende å vurdere i hvilken grad nyttevektene som modelleres i den helseøkonomiske analysen er representative for CF-pasienter i klinisk praksis. Konverteringer fra sykdomsspesifikke måleinstrumenter som CFR-Q til EQ-5D er forbundet med betydelig usikkerhet og det foreligger også mangelfull dokumentasjon på forutsetningene som ligger til grunn for innsendte regresjonsanalyser. Svakheter knyttet til innsendt dokumentasjon av HRQoL i forbindelse med CF pasienter og behandling med CFTR-modulerende legemidler er grundig diskutert i metodevurderingen av TEZ/IVA. De samme svakheter gjelder også i denne metodevurderingen og det henvises til TEZ/IVA-rapporten for utfyllende diskusjon.

Med tanke på at bestillingen av denne metodevurderingen har en ordlyd om at Legemiddelverkets vurderinger skal være på et hensiktsmessig nivå i forhold til ressurs og tidsbruk har Legemiddelverket, i mangel av robuste data på HRQoL, valgt en pragmatisk løsning i denne saken. Nyttevektene som benyttes videre i denne saken kan derfor ikke anses å være validert av Legemiddelverket, men er vurdert å være tilstrekkelige som beslutningsgrunnlag i denne metodevurderingen. Vurderingene som er gjort i denne metodevurderingen er ikke overførbare til andre metodevurderinger.

I modellen har man valgt mellom å basere HRQoL på en regresjonsligning utviklet av Vertex, eller konvertering av HRQoL fra CFR-Q til EQ-5D etter en studie av Acaster et al. (32). Vertex har selv konkludert med at EQ-5D er et lite egnet verktøy for å måle HRQoL hos CF pasienter. Likevel er regresjonsligningen basert på endringer målt med EQ-5D fra den pivotale studien av IVA. Begrunnelsen til Vertex for at EQ-5D er lite egnet var blant annet at nyttevektene som har blitt målt med EQ-5D har vist seg å være høyere enn det som antas å være klinisk plausibelt i forhold til sykdommens alvorlighet. Legemiddelverket mener at siden regresjonsligningen er basert på endringer i EQ-5D, som Vertex mener er et lite egnet måleverktøy, er regresjonsligningen tilsvarende lite egnet. Figur 14 viser i tillegg at regresjonsligningen gir svært høye nyttevekter, og også høyere enn det som antas for den generelle

befolkningen selv ved lave nivåer av ppFEV1⁵. På bakgrunn av dette har Legemiddelverket liten tillit til nyttevektene som er basert på regresjonsligningen og mener resultatene mangler troverdighet på samme måte som Vertex mener at målinger med EQ-5D direkte er lite troverdige. I tillegg tilfredsstillende ikke innsendt dokumentasjon kravene som stilles til regresjonsanalyser i forbindelse med HRQoL i Legemiddelverkets retningslinjer. Legemiddelverket har imidlertid ikke etterspurt mer dokumentasjon forbundet med regresjonsanalysene da resultatene i seg selv anses som lite klinisk plausible. Dette er også vist ved at dersom man legger Vertex sine antagelser vedrørende nyttevekter til grunn i den helseøkonomiske analysen blir antall genererte QALY nesten like høyt som antall genererte leveår (se Tabell 21). Dette betyr at nyttevektene i analysen er veldig høye noe som er lite klinisk plausibelt med tanke på at CF er en alvorlig sykdom som påvirker flere organer.

Legemiddelverket har derfor valgt å benytte alternativet med konvertering av nyttevekter fra CFR-Q til EQ-5D etter studien til Acaster et al. i sin hovedanalyse. Dette med begrunnelse i at Legemiddelverket mener resultatene virker mer klinisk plausible. Resultater fra den helseøkonomiske analysen der nyttevekter er basert på regresjonsligningen er vist i en scenarioanalyse. Vertex valgte nyttevekter basert på regresjonsligningen i sitt basecase, men i dialog med Legemiddelverket uttrykte de at de mente nyttevekter basert på Acaster et al. var like relevant.

I modellen antar Vertex behandlingsspesifikke nyttevekter som innebærer at pasienter som behandles med ELX/TEZ/IVA har en nyttevekt som er 0,08 høyere enn pasienter som behandles med BSC selv ved samme nivå på lungefunksjon. Legemiddelverket krever god dokumentasjon for å godta behandlingsspesifikke nyttevekter i helseøkonomiske analyser, både ved at forskjell i nyttevekter skal være dokumentert i kliniske studier og også at det skal ligge en klinisk forklaring til grunn for forskjellen. HRQoL basert på studien til Acaster et al rapporterer nyttevekter forbundet med lungefunksjon definert etter ppFEV1. Siden CF er en multiorgan sykdom kan HRQoL påvirkes av andre dimensjoner enn kun lungefunksjon. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mente det var klinisk sannsynlig at pasienter som får behandling med ELX/TEZ/IVA vil oppleve forbedret HRQoL utover kun forbedring som skyldes bedret lungefunksjon. Data fra Studie 102 og 103 på HRQoL, målt med det sykdomsspesifikke måleinstrumentet CFR-Q, tyder på at CF pasienter behandlet med ELX/TEZ/IVA også opplever forbedret HRQoL som følge av forbedret funksjon på ikke respiratoriske domener. På bakgrunn av dette har Legemiddelverket valgt å godta at pasienter som behandles med ELX/TEZ/IVA har en noe høyere nyttevekt enn pasienter som behandles med BSC.

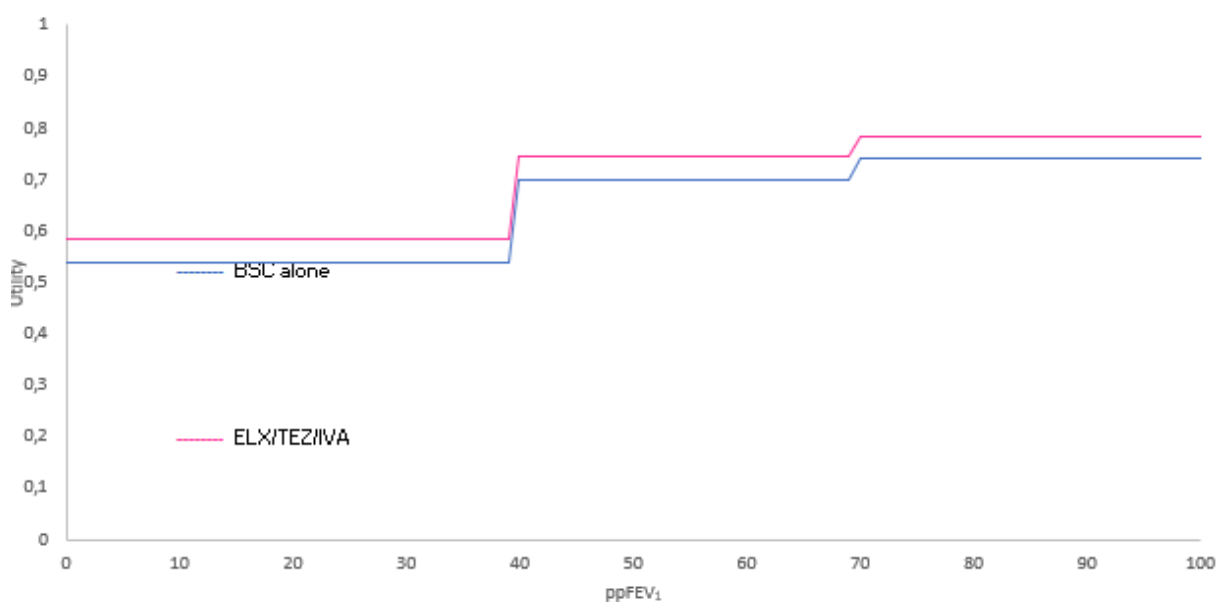
Legemiddelverket har derimot ikke grunnlag for å konkludere på størrelsen på forskjellen i nyttevekter. Punkttestimatet for forskjell i nyttevekter på 0,08 er basert på en konverteringsalgoritme utviklet av Acaster et al (2019a) samt en regresjonsanalyse utviklet av Vertex som anslår størrelsen på HRQoL som ikke skyldes ppFEV1. Vertex har imidlertid ikke levert dokumentasjon som gjør det mulig for Legemiddelverket å validere regresjonsanalysen. Legemiddelverket kan derfor heller ikke validere punkttestimatet for forskjellen i nyttevekter. Punkttestimatet er framkommet basert på kombinasjon av konverteringsalgoritmen, som i seg selv genererer usikkerhet, og regresjonsanalysen, som mangler

⁵ Med ppFEV1 på ca. 30 % og bedre vil nyttevekten for pasienter som får behandling med ELX/TEZ/IVA ha en høyere nyttevekt enn den generelle befolkningen i aldersgruppen over 25 år.

troverdighet. Ved å anta Vertex sitt anslag for forskjell i nyttevekt på 0,08, mener Legemiddelverket at HRQoL for pasienter som får behandling med ELX/TEZ/IVA virker å være noe høy. Dette er basert på at pasienter med ppFEV₁-nivå på 65 % eller over da får en gjennomsnittlig nyttevekt på nivå med den generelle befolkningen. Som tidligere beskrevet er høye nyttevekter (på nivå med den generelle befolkningen) for CF pasienter et av argumentene til Vertex for å konkludere med at EQ-5D er et lite egnet måleinstrument for å måle HRQoL hos CF-pasienter. Legemiddelverket er enig i at de høye nyttevektene virker lite klinisk plausible med tanke på at CF er en alvorlig sykdom som påvirker mange forskjellige organer. Legemiddelverket mener derfor at punkttestimatet for forskjell i nyttevekter på 0,08 må anses som et «best case scenario». I metodevurderingen av TEZ/IVA antok Vertex også behandlingsspesifikke nyttevekter, da med en forskjell i nyttevekt på 0,044. Legemiddelverket mener at dette anslaget virker mer sannsynlig fordi det gir nyttevekter som virker mer klinisk plausible sammenlignet med den generelle befolkningen. Legemiddelverket har derfor lagt denne forskjellen i nyttevekter til grunn for behandlingsspesifikke nyttevekter i sin hovedanalyse. Forskjellige antagelser vedrørende behandlingsspesifikke nyttevekter er undersøkt og presentert som scenarioanalyser (se kapittel 4.2.3).

Nyttevektene som benyttes i Legemiddelverkets hovedscenario er vist i Figur 15.

Figur 15: Nyttevekter i Legemiddelverkets hovedanalyse



Nyttetap i forbindelse med PEx og nyttevekt etter lungetransplantasjon, som antas i modellen, er i tråd med det som er godtatt av Legemiddelverket tidligere i forbindelse med metodevurderingen av TEZ/IVA. Legemiddelverket har derfor akseptert disse i denne metodevurderingen uten å gjøre en fullstendig vurdering. Nyttetap i forbindelse med eventuelle bivirkninger av behandling er ikke inkludert i den helseøkonomiske modellen. Dette er ikke i henhold til etablert praksis for helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket har likevel godtatt dette i denne saken da bivirkningsprofilen for behandling med ELX/TEZ/IVA tilsier at inklusjon av nyttetap ved bivirkninger ikke ville påvirket resultatene av analysen i særlig grad.

Oppsummering

Legemiddelverket mener det er svært stor grad av usikkerhet i modelleringen av kliniske utfall i den helseøkonomiske modellen. Effektmodelleringen er basert på kliniske studier med relativt kort oppfølgingstid og det mangler overlevelsedata fra studiene. Relativ effekt av ELX/TEZ/IVA mot BSC i et livstidsperspektiv er derfor i stor grad basert på data fra eksterne kilder. Ifølge innspill fra kliniske eksperter er det sannsynlig at den observerte behandlingseffekten av ELX/TEZ/IVA kan omsettes til en vesentlig overlevelsesgevinst sammenlignet med BSC, men det er svært stor usikkerhet knyttet til kvantifiseringen av denne overlevelsesgevinsten. Den estimerte mereffekten av ELX/TEZ/IVA for F/RF-populasjonen er sannsynligvis underestimert, men det må legges til grunn at overlevelsen i denne gruppen i utgangspunktet er høyere enn for F/F, F/G og F/MF.

I hovedanalysen har Legemiddelverket gjort følgende endringer fra Vertex sitt base case:

- *Nyttevekter for pasienter med CF er endret fra å være basert på regresjonsanalysene til Vertex til å være basert på studien til Acaster et al.*
- *Forskjell i nyttevekter for pasienter som får ELX/TEZ/IVA sammenlignet med BSC er redusert fra 0,08 til 0,044.*

4 ØKONOMISK ANALYSE

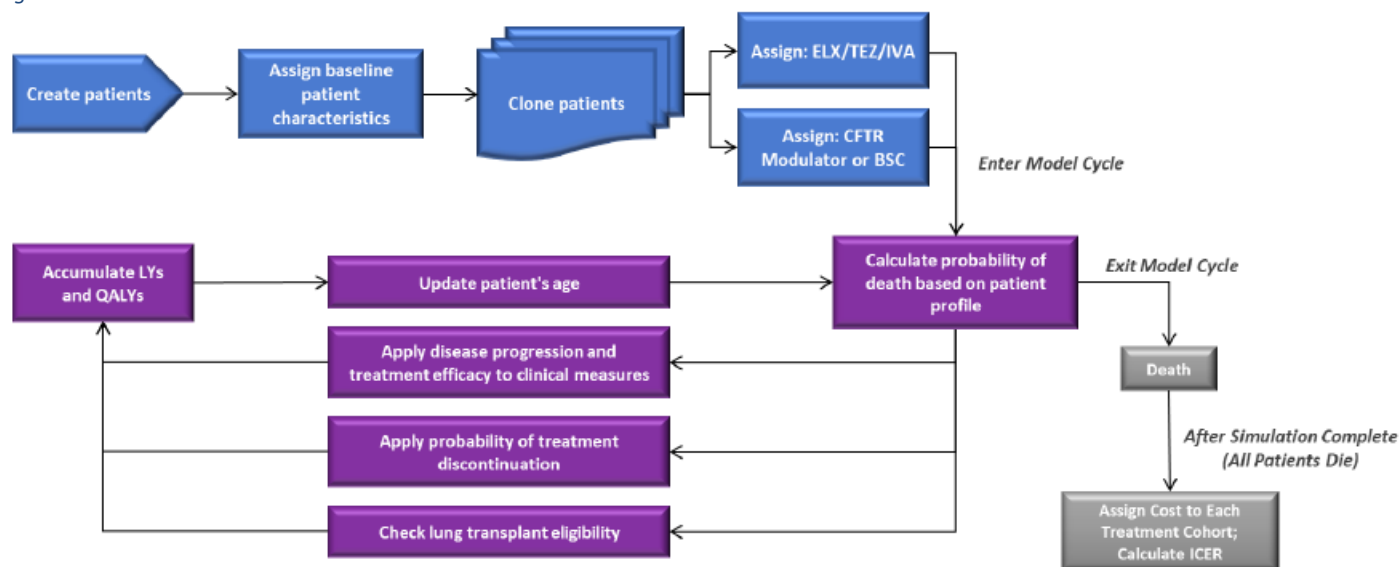
I den økonomiske analysen sammenlignes ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA mot BSC i en kostnad-per-QALY-analyse. Vertex presenterer separate resultater for de fire genotypene F/F, F/MF, F/G og F/RF. I tillegg presenterte Vertex sammenslåtte resultater for alle pasientpopulasjonene basert på vekting av resultatene for de ulike genotypene. Slik vekting er ikke henhold til Legemiddelverkets retningslinjer og Legemiddelverket har derfor kun presentert resultater for de fire genotypene.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Den helseøkonomiske modellen er en mikrosimuleringsmodell som modellerer pasientkarakteristikker og risiko for sykdomsprogresjon på individnivå. Modellen er basert på tilsvarende prinsipper som ble benyttet i metodevurderingen av TEZ/IVA, men med noen tekniske oppdateringer. For mer detaljert beskrivelse av modellen henvises det til TEZ/IVA-rapporten (15). Modellstrukturen er vist i Figur 16.

Figur 16: Modellstruktur.



Abbreviations: BSC = best supportive care; CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; ELX = Elexacaftor; ICER = incremental cost-effectiveness ratio; IVA = ivacaftor; LY = life year; ppFEV1 = percent predicted forced expiratory volume in one second; PEX = pulmonary exacerbation; QALY = quality-adjusted life year; TEZ = tezacaftor.

Legemiddelverkets vurdering

Oppdateringene i den helseøkonomiske modellen er ifølge Vertex av «teknisk natur» for at analysene skal kunne gjøres raskere. Legemiddelverket har ikke fullstendig oversikt over alle endringene som er gjort eller i hvilken grad de eventuelt påvirker resultatene. Den opprinnelige modellen som ble benyttet i metodevurderingen av TEZ/IVA er tidligere akseptert av Legemiddelverket, og en sammenligning av estimert overlevelse for BSC-armen i de to modellen var sammenlignbare for relevante pasientpopulasjoner (F/F og F/RF). Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med tolket også den modellerte effekten av både ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA og BSC til å være rimelige. På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket den helseøkonomiske modellen er relevant som beslutningsgrunnlag.

Legemiddelverket mener likevel modellen er unødig komplisert og lite transparent. Modellering på individnivå (mikrosimulering) er også tidkrevende da modellen bruker lang tid på å oppdatere resultater ved endringer i parametre i modellen. Dette gjør det meget ressurskrevende å validere modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Den helseøkonomiske analysen er utført i et utvidet helsetjenesteperspektiv med et livslangt tidsperspektiv, for å fange opp alle relevante kostnader og helsegevinster. Det er benyttet en årlig diskonteringsrate for kostnader og effekter på 4 % de første 40 årene i analysen. Fra 40 til 75 år og etter 75 år er det benyttet årlige diskonteringsrater på henholdsvis 3 % og 2 %.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektivet og diskonteringsrater er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer (31).

4.1.2 Kostnader (input data)

Følgende kostnader er inkludert i den helseøkonomiske analysen

- Legemiddelkostnader
- Monitoreringskostnader i forbindelse med behandling med CFTR modulerende legemidler
- Behandlingskostnader for CF pasienter
- Kostnader forbundet med lungetransplantasjon
- Tids- og reisekostnader forbundet med legekonsultasjoner

Vertex har ikke inkludert kostnader i forbindelse med behandling av bivirkninger i den helseøkonomiske modellen. Dette er ikke i henhold til etablert praksis for helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket har likevel godtatt dette i denne saken da bivirkningsprofilen for behandling med ELX/TEZ/IVA tilsier at kostnader relatert til behandling av bivirkninger ikke ville påvirket resultatene av analysen i særlig grad.

Legemiddelkostnader

Vertex har satt legemiddelpriser på ELX/TEZ/IVA og IVA som vist i Tabell 16. På bakgrunnen av denne prisen er det beregnet årlige legemiddelkostnader per pasient ved behandling med ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA. Legemiddelprisen er basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) uten merverdiavgift.

Tabell 16: Legemiddelkostnad per pasient per år med ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA. AUP uten mva.

	ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA	
	Morgendose med ELX/TEZ/IVA	Kveldsdose med IVA monoterapi
Kostnad per pakke	106 013,04 NOK	69 207,44 NOK
Pakningsstørrelse	56 stk.	28 stk.
Antall tabletter per dag	2	1
Total legemiddelkostnad per pasient per år	2 285 689 NOK	

Utover legemiddelprisene som er vist i Tabell 16 har Vertex i modellen antatt fremtidige prisreduksjoner som følge av patentutløp og konkurranse med generiske legemidler. Vertex har antatt patentutløp for IVA

og ELX/TEZ/IVA om henholdsvis 6 og 16 år. Videre antar Vertex en prisreduksjon på 58 % det første året etter patentutløp og en prisreduksjon på 90 % fra år to og utover.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelprisen for IVA monoterapi er basert på en pakningsstørrelse (28 stk) som per idag ikke er markedsført i Norge. Legemiddelverket har derfor endret beregningen av legemiddelkostnadene ved å ta utgangspunkt i pakningsstørrelsen som er markedsført i Norge, dvs. 56 stk. med en kostnad per pakke på 140 903,84 NOK. Med denne pakningsstørrelsen som utgangspunkt blir de totale legemiddelkostnadene per pasient per år på **2 300 346,80 NOK uten mva (2 875 433,50 NOK inkludert mva)**.

I Legemiddelverkets retningslinjer angis det at enhetskostnader normalt skal holdes uendret gjennom hele analyseperioden. Det åpnes imidlertid for at reduserte legemiddelkostnader kan tas hensyn til ved å inkludere dette i fremtidige prisbaner for legemidlene. Dette er imidlertid kun aktuelt i tilfeller der man vet at det aktuelle legemidlet vil få konkurranse av generiske eller biotilsvarende legemidlene i nær fremtid. Ingen av disse forutsetningene er oppfylt i denne metodevurderingen, og Legemiddelverket har derfor ikke akseptert Vertex sine fremtidige prisbaner for ELX/TEZ/IVA og IVA monoterapi. Dette ble avslått av Legemiddelverket i metodevurderingen av TEZ/IVA, og er også konsistent med vurderinger gjort av Legemiddelverket i andre metodevurderinger på andre terapiområder.

Monitoreringskostnader ved behandling med CFTR-modulerende legemidler

Vertex har inkludert monitoreringskostnader for pasienter som får behandling med CFTR-modulerende legemidler. Kostnadene inkluderer konsultasjoner hos allmennleger for testing av leverfunksjon samt konsultasjoner hos øyespesialist. Vertex har estimert at monitoreringskostnadene utgjør 2 275 NOK det første året med behandling, og 444 NOK i påfølgende år.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har akseptert monitoreringskostnadene i modellen uten hverken å vurdere eller validere dem, da kostnadene har minimal betydning for resultatene av den helseøkonomiske analysen

Øvrige behandlingsteknologier for CF pasienter

Behandlingskostnadene inkluderer generell oppfølging av CF pasienter som innebærer legekonsultasjoner, sykehusinnleggelse, forebygging av infeksjoner, behandling av komorbiditeter, etc.

Vertex har basert beregningen av disse kostnadene for pasienter som får behandling med BSC på en upublisert registerstudie fra England av Ramagopalan et al. fra 2014 (35). Kostnadene, justert til NOK, er vist i Tabell 17 stratifisert etter lungefunksjon.

Tabell 17: Øvrige behandlingskostnader per år for pasienter som får behandling med BSC.

ppFEV ₁ Category	Annual Inpatient Cost (NOK)	Annual Outpatient Cost (NOK)	Annual Pharmacotherapy Cost (NOK)	Other Annual Costs (NOK)	Cost per PEx episode (NOK)
ppFEV ₁ ≥70	15,695 kr	69,803 kr	24,476 kr	4,007 kr	88,028 kr
ppFEV ₁ 40–70	94,806 kr	74,330 kr	121,453 kr	5,597 kr	91,922 kr
ppFEV ₁ <40	247,055 kr	76,876 kr	130,489 kr	10,375 kr	112,864 kr

Abbreviations: NOK = Norwegian Krone; PEx = pulmonary exacerbations; ppFEV₁ = percent predicted forced expiratory volume in one second;

For pasienter som får behandling med CFTR-modulerende legemidler antar Vertex at sykehuskostnader og kostnader forbundet med forebygging av infeksjoner ved bruk av antibiotika reduseres sammenlignet med pasienter som får behandling med BSC, selv ved samme lungefunksjonsnivå. Reduksjon i disse kostnadene er basert på studier fra USA, hvor Feng et al. har rapportert om reduksjon i CF relaterte sykehussinnleggelses ved monoterapi med IVA i perioden 2012-2015 (36). Hassan et al. har rapport om reduksjon i bruk av antibiotika⁶ hos CF pasienter i perioden 2012-2014 ved behandling med CFTR modulerende legemidler (37). På bakgrunn av dette har Vertex beregnet øvrige behandlingskostnader per år for pasienter som får behandling med CFTR modulerende legemidler som vist i Tabell 18.

Tabell 18: Øvrige behandlingskostnader per år for pasienter som får behandling med ELX/TEZ/IVA.

ppFEV ₁ Category	Annual Inpatient Cost (NOK)	Annual Outpatient Cost (NOK)	Annual Pharmacotherapy Cost (NOK)	Other Annual Costs (NOK)	Cost per PEx episode (NOK)
ppFEV ₁ ≥70	2,982 kr	69,803 kr	18,969 kr	4,007 kr	88,028 kr
ppFEV ₁ 40–70	18,013 kr	74,330 kr	94,126 kr	5,597 kr	91,922 kr
ppFEV ₁ <40	46,940 kr	76,876 kr	101,129 kr	10,375 kr	112,864 kr

Abbreviations: CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; NOK = Norwegian Krone; PEx = pulmonary exacerbations; ppFEV₁ = percent predicted forced expiratory volume in one second.

Legemiddelverkets vurdering

Øvrige behandlingskostnader forbundet med CF pasienter, basert på studien til Ramagopalan et al, ble også benyttet i metodevurderingen av TEZ/IVA hvor Legemiddelverket aksepterte tilnærmingen til Vertex til tross for at kostnadene ble vurdert å virke noe høye. For en mer detaljert vurdering av kostnadsanslag basert på Ramagopalan et al henvises det til metodevurderingen av TEZ/IVA.

I denne metodevurderingen har Vertex, i motsetning til i metodevurderingen av TEZ/IVA, antatt reduserte kostnader ved like nivåer av ppFEV₁ (vist i Tabell 17 og Tabell 18) for pasienter som får behandling med for ELX/TEZ/IVA sammenlignet med pasienter som får behandling med BSC⁷. Reduksjon i 'Annual

⁶ Både ved intravenøs behandling og inhalasjon

⁷ Gjelder kostnadene 'Annual Inpatient Cost' og 'Annual Pharmacotherapy Cost'

Inpatient Cost' og 'Annual Pharmacotherapy Cost' på henholdsvis 81 % og 22,5 % er hentet fra studier fra USA som rapporterte reduksjon i sykehusinnleggelses og forbruk av antibiotika ved behandling med CFTR modulerende legemidler. Legemiddelverket mener imidlertid at studiene ikke kan brukes til å konkludere på at kostnader ved like nivåer av ppFEV1 reduseres ved behandling med CFTR modulerende legemidler. Legemiddelverket mener også at behandling med ELX/TEZ/IVA i modellen vil føre til reduksjon i kostnader uten å anta lavere kostnader ved like nivåer av ppFEV1, ved at flere pasienter blir værende i stadier med god lungefunksjon som er forbundet med lavere kostnader enn pasienter som behandles med BSC. Legemiddelverket mener derfor at det er en reell fare for dobbelttelling av kostnadsreduksjonene ved å anta lavere kostnader ved behandling med ELX/TEZ/IVA sammenlignet med BSC ved like lungefunksjonsnivåer. Legemiddelverket mener også at tilnærmingen til Vertex er lite konsistent og lite klinisk plausibel ved at kostnadsreduksjoner kun antas å gjelde ved noen av kostnadselementene og ikke alle.

Legemiddelverket mener også at det er en stor svakhet at Vertex ikke har benyttet norske kilder for kostnadsanslagene da kostnader i helsevesenet varierer i stor grad mellom ulike land. Legemiddelverkets retningslinjer sier at det som hovedregel skal brukes norske enhetskostnader og at avvik fra dette skal begrunnes. Vertex har ikke begrunnet hvorfor det ikke er benyttet norske kilder for kostnadsdataene. Legemiddelverket mener det både kunne og burde vært brukt norske enhetskostnader i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket kontaktet norske klinikere for å vurdere kostnadene som Vertex har antatt. Klinikerne mente det var vanskelig å vurdere om kostnadsnivået basert på studien til Ramagopalan et al er representativt for norske pasienter. Klinikerne mente derimot at siden CF er en sykdom som også påvirker andre organer enn lungene, er det ikke urealistisk at pasienter som får behandling med ELX/TEZ/IVA vil kunne ha lavere kostnader enn pasienter som får BSC ved samme ppFEV1, blant annet som følge av redusert behov for medikamentell støttebehandling og ikke-PEX-relaterte sykehusopphold. Legemiddelverket støtter denne vurderingen.

Til tross for svakhetene ved kostnadsanslagene som er diskutert over, samt vurderingene som ble gjort i metodevurderingen av TEZ/IVA, har Legemiddelverket valgt å ikke endre på kostnadsanslagene som Vertex har antatt i sin basecase analyse, selv om de ikke er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Dette av pragmatiske hensyn samt tilbakemeldinger fra de kliniske ekspertene. Legemiddelverket vil likevel understreke at dokumentasjonen som ligger til grunn for kostnadsanslagene er meget tynn og usystematisk, dvs. at det ikke foreligger systematiske litteratursøk for å identifisere relevante kilder. Det er derfor stor fare for at kildene som er benyttet ikke nødvendigvis er de som er mest relevante. Kostnadsnivået i seg selv har imidlertid liten betydning for resultatene av analysene, mens antagelsen om reduserte kostnader for pasienter som behandles med ELX/TEZ/IVA påvirker resultatene i større grad. Legemiddelverket har derfor presentert resultater der det antas like kostnader for pasienter som behandles med ELX/TEZ/IVA og BSC i en scenarioanalyse (kapittel 4.2.3). At Legemiddelverket ikke har endret de øvrige kostnadene i sitt hovedscenario betyr imidlertid ikke at kostnadsanslagene er vurdert å være representative for behandling av CF pasienter i Norge. Kostnadsanslagene og metodikken som ligger til grunn for de øvrige kostnadene i denne metodevurderingen er derfor ikke uten videre overførbare eller representative for andre metodevurderinger.

Kostnader forbundet med lungetransplantasjon

Kostnader forbundet med lungetransplantasjon er basert på DRG vektorer fra regelverket for innsatsstyrt finansiering fra 2020 (38), og vist i tabellen under.

Tabell 19: Kostnader forbundet med lungetransplantasjon

Time Period	Cost (NOK)	Source
IVA/TEZ/ELX		
Cost of Transplant	1 314 369	Innsatsstyrt finansiering Lungetransplantasjon DRG: 495, Tilleggsrefusjon for organdonasjon YFA20 (Helsedirektoratet, 2020)
Cost of First Year	45 396	Innsatsstyrt finansiering DRG 101 sykdommer i åndedretsorganer ITAD m/BK (Helsedirektoratet, 2020)
Cost of Second Year	28 538	Innsatsstyrt finansiering DRG 102 sykdommer i åndedretsorganer ITAD m/BK (Helsedirektoratet, 2020)
Cost of Third Year	28 538	
Cost of 4-9 years follow up	28 538	
Cost of 10+ years follow up	28 538	

Abbreviations: ELX = Elexacaftor; IVA = ivacaftor; NOK = Norwegian Krone; TEZ = tezacaftor.

Legemiddelverkets vurdering

Kostnadene forbundet med lungetransplantasjon er basert på norske enhetskostnader og er konsistente med det som ble lagt til grunn i metodevurderingen av TEZ/IVA. Kostnadene har liten betydning for resultatene og Legemiddelverket har derfor akseptert kostnadene uten å gjøre grundige vurderinger i denne metodevurderingen.

Tids- og reisekostnader forbundet med legekonsultasjoner

Vertex har inkludert tids- og reisekostnader forbundet med legekonsultasjoner i modellen.

Enhetskostnadene er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase, mens ressursbruk er basert på innspill fra kliniske eksperter. De estimerte årlige kostnadene inkluderer beregninger for en pasient og en pårørende, og er vist i tabellen under.

Tabell 20: Tids- og reisekostnader forbundet med legekonsultasjoner

Indirect cost	Resource use	Unit cost (NOK)
Time spent by travel and outpatient visit (per outpatient visit)	2.0	427
Annual avg. outpatient visit travel	5.8	572
Total cost per patient and caregiver per year		23 305 NOK

Abbreviations: NOK = Norwegian Krone.
Sources: (Norwegian Medicines Agency 2020a)

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener antagelsen om at alle pasienter har med seg en pårørende per konsultasjon høres urealistisk ut, gitt at gjennomsnittsalderen for pasientene som går inn i modellen er mellom 25-30 år. Legemiddelverket har ikke funnet enhetskostnaden for fritid på 427 NOK per time i Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase, og har heller ikke klart gjenskape de årlige kostnadene på 23 305 NOK basert på

Vertex sine antagelser. Anslaget på 23 305 NOK per år er noe høyere enn Legemiddelverkets beregninger. Av pragmatiske hensyn har Legemiddelverket ikke endret disse kostnadsanslaget i modellen i denne metodevurderingen, da dette har minimal påvirkning på resultatet. Det betyr imidlertid ikke at antagelsene som ligger til grunn for beregningene er validert og godkjent av Legemiddelverket, og er derfor heller ikke nødvendigvis overførbare til andre metodevurderinger.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets basecase analyser

Resultatene fra de innsendte analysene til Vertex for de fire genotypene F/F, F/MF, F/G og F/RF er i vist i henholdsvis Tabell 21, Tabell 22, Tabell 23 og Tabell 24.

Tabell 21: Resultater for pasienter med genotype F/F. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA	BSC	Differanse
Totale kostnader	21 505 435	4 187 355	17 318 080
Totale QALYs	18,07	9,21	8,87
Totale leveår	19,27	10,98	8,29
Merkostnad per vunnet QALY	1 953 023		
Merkostnad per vunnet leveår	2 088 656		

Tabell 22: Resultater for pasienter med genotype F/MF. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA	BSC	Differanse
Totale kostnader	21 802 502	4 050 699	17 751 803
Totale QALYs	17,96	9,03	8,93
Totale leveår	19,16	10,73	8,43
Merkostnad per vunnet QALY	1 987 489		
Merkostnad per vunnet leveår	2 105 122		

Tabell 23: Resultater for pasienter med genotype F/G. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA	BSC	Differanse
Totale kostnader	20 596 533	3 688 399	16 908 134
Totale QALYs	17,38	8,87	8,51
Totale leveår	18,52	10,43	8,09
Merkostnad per vunnet QALY	1 987 541		
Merkostnad per vunnet leveår	2 089 927		

Tabell 24: Resultater for pasienter med genotype F/RF. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA	BSC	Differanse
Totale kostnader	18 301 009	3 663 107	14 637 903
Totale QALYs	13,61	8,08	5,52
Totale leveår	14,70	9,60	5,10
Merkostnad per vunnet QALY	2 650 653		
Merkostnad per vunnet leveår	2 868 267		

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyser

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapittel 3.5 og kapittel 4.1.2 har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Endringer i forutsetningene som er gjort i forhold til basecase analysen til Vertex er vist i Tabell 25. Tabellen viser også hvordan endringene påvirker kostnad per QALY (IKER) for pasienter med utgangspunkt i pasientgruppen med genotypen F/F⁸.

⁸ Av hensyn til forenkling er pasienter med genotypen F/F valgt å fordi det er den største pasientgruppen og fordi resultatene er tilnærmet like som for pasienter med genotypene F/MF og F/G.

Tabell 25: Endringer i Legemiddelverkets hovedanalyse sammenlignet med basecase analysen til Vertex.

Forutsetning	Vertex basecase analyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnelse	Endring i IKER (NOK/QALY)
Pris ivakaftor (AUP eks mva)	69 207,44 NOK (28 stk)	140 903,84 NOK (56 stk)	Kap 4.1.2	Ubetydelig
Fremtidige prisbaner for CFTR modulerende legemidler	Inkludert	Ekskludert	Kap 4.1.2	+1 904 110
Nyttevekter	Basert på regresjonsligning	Basert på studien til Acaster et al.	Kap. 3.5	+466 018
Økt nyttevekt for pasienter som får behandling med ELX/TEZ/IVA sammenlignet med pasienter som får behandling med BSC	0,08	0,044	Kap 3.5	+105 900

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyser er presentert for de fire genotypene F/F, F/MF, F/G og F/RF som vist i henholdsvis Tabell 26, Tabell 27, Tabell 28 og Tabell 29.

Tabell 26: Resultater for pasienter med genotype F/F. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA	BSC	Differanse
Totale kostnader	38 637 028	4 187 355	34 449 672
Totale QALYs	13,94	7,41	6,53
Totale leveår	19,27	10,98	8,29
Merkostnad per vunnet QALY	5 273 812		
Merkostnad per vunnet leveår	4 154 820		

Tabell 27: Resultater for pasienter med genotype F/MF. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA	BSC	Differanse
Totale kostnader	38 370 459	4 050 699	34 319 759
Totale QALYs	13,86	7,25	6,61
Totale leveår	19,16	10,73	8,43
Merkostnad per vunnet QALY	5 192 467		
Merkostnad per vunnet leveår	4 069 856		

Tabell 28: Resultater for pasienter med genotype F/G. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA	BSC	Differanse
Totale kostnader	36 739 628	3 688 399	33 051 229
Totale QALYs	13,46	7,10	6,36
Totale leveår	18,52	10,43	8,09
Merkostnad per vunnet QALY	5 192 894		
Merkostnad per vunnet leveår	4 085 292		

Tabell 29: Resultater for pasienter med genotype F/RF. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA	BSC	Differanse
Totale kostnader	29 414 163	3 663 107	25 751 057
Totale QALYs	10,49	6,32	4,18
Totale leveår	14,70	9,60	5,10
Merkostnad per vunnet QALY	6 166 426		
Merkostnad per vunnet leveår	5 045 867		

4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Alle sensitivitets- og scenarionalyser er vist med utgangspunkt i pasientpopulasjonen med genotype F/F.

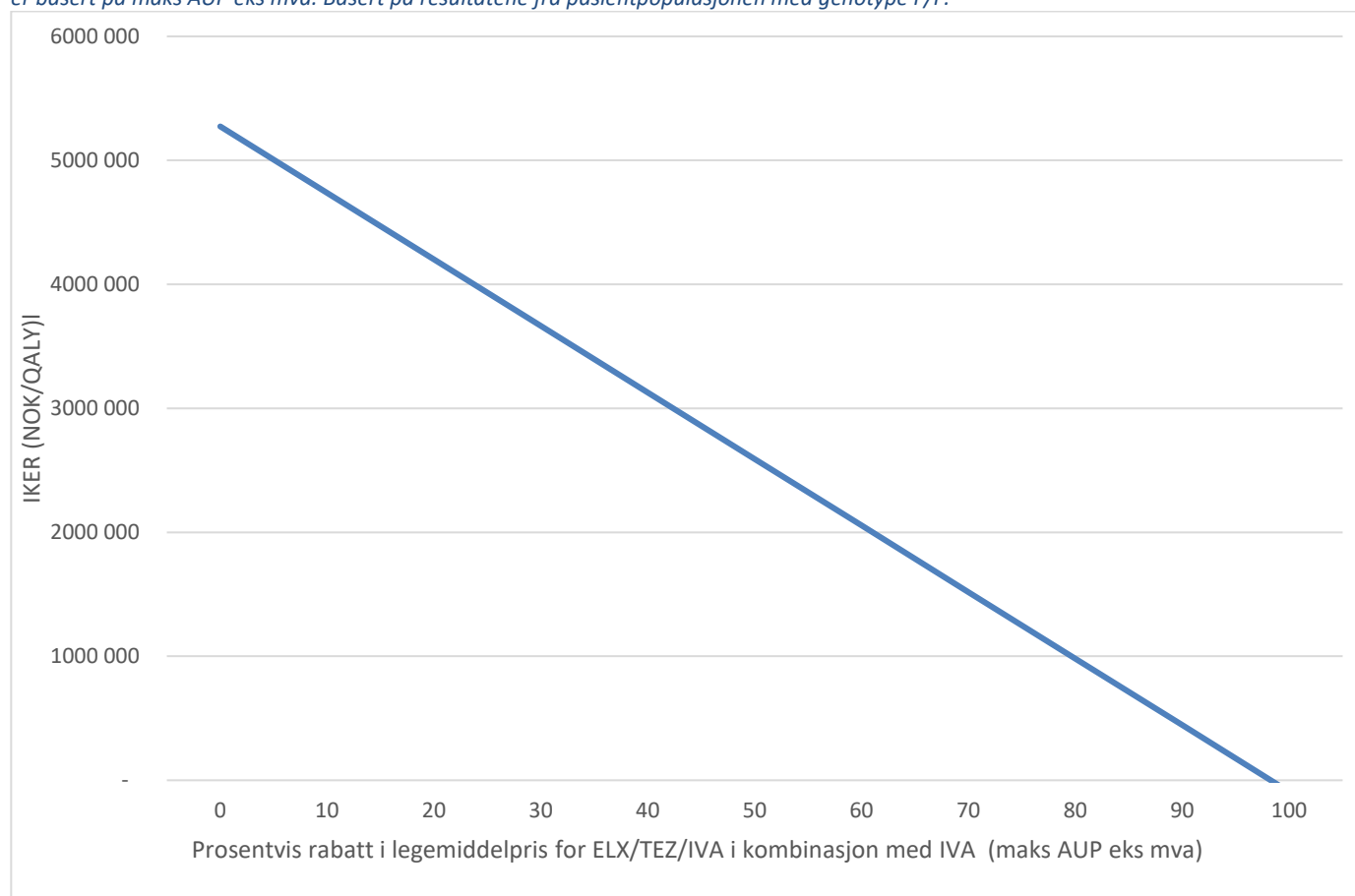
Sensitivitetsanalyser

I enveis sensitivitetsanalyser basert på Legemiddelverkets hovedanalyse betyr følgende parametere mest for modellresultatene:

- Legemiddelpris for ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA (kostnad per QALY ved ulike prisnivåer er vist i Figur 17)
- Antagelser om fremtidige prisreduksjoner for ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA
- Etterlevelse av behandling med ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA
- Nyttevekter
- Rate for reduksjon i tap av lungefunksjon ved behandling med ELX/TEZ/IVA

Figuren under viser IKER ved forskjellige nivåer av legemiddelpris på ELX/TEZ/IVA fra Legemiddelverkets hovedanalyse.

Figur 17: IKER ved forskjellige nivåer av legemiddelpris på ELX/TEZ/IVA fra Legemiddelverkets hovedanalyse når legemiddelpriser er basert på maks AUP eks mva. Basert på resultatene fra pasientpopulasjonen med genotype F/F.



Scenarioanalyser

Som beskrevet i kapittel 3.5 og kapittel 4.1.2 har Legemiddelverket også utforsket strukturell usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse ved å utføre scenarioanalyser. Disse er presentert i Tabell 30 under.

Tabell 30: Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse

	Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenarioanalyse	IKER i scenarioanalysene (Maks. AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
1	Kilde på nyttevekter	Acaster et al	Regresjonsligning	4 095 675 NOK/QALY (-1 178 137)
2	Behandlingsspesifikke nyttevekter	Forskjell i nyttevekter på 0,044	Ingen forskjell i nyttevekter mellom behandlingsarmene	5 997 329 NOK/QALY (+723 517)
			Forskjell i nyttevekter på 0,08	4 800 024 NOK/QALY (- 473 788)
3	Øvrige behandlingstkostnader	Lavere kostnader ved lik lungefunksjon ved behandling med ELX/TEZ/IVA vs BSC	Like kostnader ved lik lungefunksjon	5 442 836 NOK/QALY (+169 204)
4	Etterlevelse ved behandling med CFTR modulatorer	80 %	90 %	5 921 564 NOK/QALY (+647 752)
			100 %	6 569 315 NOK/QALY (+ 1 295 503)
5	Øvrige behandlingstkostnader i vunne leveår	Inkludert	Ekskludert	5 027 728 NOK/QALY (-246 084)
6	Varighet for postakuttperioden for avslutning av behandling med ELX/TEZ/IVA	24 uker	500 uker	4 862 364 NOK/QALY (-411 448)
7	Reduksjon i rate for årlig tap av ppFEV1 ved behandling med ELX/TEZ/IVA	90 %	61,5 %	6 112 424 NOK/QALY (+838 612)

Vurdering av scenarioanalysene:

1. Kilde på nyttevekter. Som beskrevet i kapittel 3.5 mener Legemiddelverket at nyttevekter basert på regresjonsligningen ikke gir troverdige anslag for HRQoL for pasienter med CF. Legemiddelverket mener derfor at resultatet av denne scenarioanalysen er veldig lite sannsynlig.
2. Behandlingsspesifikke nyttevekter. Som beskrevet i kapittel 3.5 mener Legemiddelverket det virker klinisk plausibelt at pasienter som får behandling med ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA kan ha noe høyere nyttevekter sammenlignet med pasienter som får behandling med BSC ved likt lungefunksjonsnivå. Legemiddelverket mener derfor at scenarioet uten behandlingsspesifikke nyttevekter er lite sannsynlig. Størrelsen på forskjellen i nyttevekter er det imidlertid for lite data til å konkludere på. En forskjell på 0,044, som ble antatt av Vertex i metodevurderingen av TEZ/IVA, ble valgt som en pragmatisk løsning. Legemiddelverket mener imidlertid at en forskjell i nyttevekter på 0,08, som Vertex har antatt i denne metodevurderingen, er lite sannsynlig da dette gir nyttevekter som virker lite realistiske sammenlignet med nyttevekter for den generelle befolkningen.

3. Øvrige behandlingstkostnader. Som beskrevet i kapittel 4.1.2 mener Legemiddelverket det kan være lavere behandlingstkostnader knyttet til behandling av pasienter som får ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA sammenlignet med BSC ved likt lungesfunksjonsnivå. Dette på grunn av at CF er en multiorgansykdom og at behandling med ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA kan redusere behandling av komorbiditeter. Eventuelle kostnadsforskjeller er ikke dokumentert og Legemiddelverket mener det er en reell fare for dobbelttelling av kostnader ved å inkludere dette. Enhetskostnadene som benyttes er heller ikke validert av Legemiddelverket da de bygger på utenlandske kilder. Scenarioanalysen viser imidlertid at disse kostnadene har begrenset påvirkning på resultatene.
4. Etterlevelse ved behandling med CFTR modulatorer. Som beskrevet i kapittel 3.5 mener Legemiddelverket at en etterlevelse på 80 % ved behandling med ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA virker å være et lavt anslag. Det var også tilbakemeldingene fra de kliniske ekspertene. Legemiddelverket mener derfor at etterlevelsen hos de aktuelle CF pasientene sannsynligvis vil være høyere enn 80 %. Scenarioanalysene viser at økt etterlevelse har en vesentlig betydning på resultatene, og at Legemiddelverkets hovedanalyse sannsynligvis underestimerer IKER.
5. Øvrige behandlingstkostnader i vunne leveår for pasienter som får behandling med ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA hevdes av Vertex å være urimelige å inkludere fordi behandlingen gir økt overlevelse forbundet med til dels høye behandlingstkostnader (utover legemiddelkostnaden) i denne perioden). Inkludering av slike kostnader er imidlertid etablert praksis i helseøkonomiske analyser både nasjonalt og internasjonalt, og det er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Legemiddelverket har likevel valgt å presentere resultater dersom man ser bort fra disse kostnadene. Scenarioanalysen viser imidlertid at dette har begrenset betydning for resultatene.
6. Rate for andel som avslutter behandling. Vertex legger til grunn at ingen pasienter avslutter behandlingen etter 24-ukers postakuttperioden (dvs. totalt 48 uker etter behandlingsstart). Ved å anta at raten for behandlingsavslutning opprettholdes over en lengre periode på 500 uker (dvs. nærmere 10 år), reduseres IKER. Dette skyldes at Vertex legger til grunn at pasienter som avslutter behandling med ELX/TEZ/IVA likevel bevarer økningen i lungesfunksjon de har oppnådd som følge av behandlingen, mens legemiddelkostnaden opphører. Ytterligere forlenging av perioden hvor pasienter kan avslutte behandling med ELX/TEZ/IVA fører til ytterligere reduksjon i IKER.
7. Basert på 96-ukersdata fra den åpne, énarmede studien 105 har Vertex lagt til grunn at pasienter som behandles med ELX/TEZ/IVA har en redusert rate for tap av ppFEV1 på 90 % sammenlignet med BSC. I scenarioet er det lagt til grunn en rate på 61,5 %, tilsvarende det som ble benyttet i metodevurderingen av TEZ/IVA.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I Legemiddelverkets hovedanalyse er merkostnad for ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA sammenlignet med BSC:

- Ca. 5,3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP uten mva.
- Ca. 4,2 millioner NOK per vunnet leveår når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP uten mva.

Resultatene gjelder for pasientpopulasjonene med genotypene F/F, F/MF og F/G. For pasienter med genotype F/RF mener Legemiddelverket at resultatene fra den helseøkonomiske modellen virker lite troverdige.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer skal budsjettberegningene presenteres for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett og for spesialisthelsetjenestens totale budsjett (dersom det er relevant). I denne saken er det relevant å ta hensyn til andre kostnader utover legemiddelkostnadene i budsjettberegningene. Likevel har Legemiddelverket valgt å kun presentere budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett. Dette på grunn av at behandlingskostnadene i modellen er hentet fra utenlandske kilder (UK og USA) som sannsynligvis ikke er representative for kostnader i Norge. Legemiddelverket har derfor ikke kvantifisert disse kostnadene, men heller presentert en tekstlig beskrivelse av hvordan budsjettberegninger for spesialisthelsetjenesten totalt påvirkes ved en eventuell innføring av ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA.

Følgende antagelser ligger til grunn for budsjettberegningene:

- Pasientgrunnlag er basert på innspill fra kliniske eksperter med utgangspunkt i tall fra det norske CF registeret.
- Pasienter som avslutter behandling med ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA er basert på studiedata fra pasientpopulasjon med genotype F/F, og satt til 0,044 det første året med behandling. Utover år 1 antas det, som i den helseøkonomiske modellen, at ingen pasienter avslutter behandling.
- Etterlevelse av behandling er, som i den helseøkonomiske modellen, antatt å være 80 %
- Basert på innspill fra kliniske eksperter antas det at dersom ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA innføres i spesialisthelsetjenesten vil alle aktuelle pasienter som står på behandling med CFTR modulerende legemidler i dag bytte til denne behandlingen.
- Som i metodevurderingen av Symkevi antas det at 15 pasienter og 30 pasienter i dag får behandling med henholdsvis Kalydeco (IVA) og Orkambi (LUM/IVA). Etterlevelsen antas å være lik som ved behandling med ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA. Ingen nye pasienter får behandling med IVA eller LUM/IVA.
- Som i den helseøkonomiske analysen er det ingen legemiddelkostnader direkte knyttet til behandling med BSC. Øvrige behandlingskostnader inkluderer legemidler (f.eks. antibiotika). Disse legemiddelkostnadene er imidlertid ikke inkludert i budsjettberegningene.
- Dødelighet er ikke inkludert i beregningene
- Legemiddelkostnader er basert på maksimal AUP inkludert mva
- Ingen diskontering av kostnader

Budsjettberegningene er usikre og forenklete og representerer et grovt anslag.

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Klinikerne Legemiddelverket har konsultert i denne metodevurderingen anslo følgende pasientgrunnlag basert på data fra det norske CF registret:

- ca. 380 pasienter lever med CF i Norge i dag
- ca. 295 av disse er 12 år eller eldre
- ca. 85 % av CF pasienter over 12 år har minst én F508del-mutasjon
- ca. 85 % av norske CF-pasienter som er 12 år eller eldre, med minst én F508del-mutasjon, vil være aktuelle for behandling med ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA
- Insidens av CF i Norge ble anslått til å ligge mellom 7-10 nye pasienter per år.

På bakgrunn av disse anslagene har Legemiddelverket estimert antall pasienter som er aktuelle for behandling med ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA til 213 pasienter i Norge per i dag, og en insidens på 8 nye CF pasienter i Norge per år. Pasientgrunnlaget som er benyttet i budsjettberegningene er vist i Tabell 31.

Tabell 31: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Kaftrio i kombinasjon med Kalydeco over den neste femårs-perioden – dersom Kaftrio tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kaftrio+Kalydeco (ELX/TEZ/IVA+IVA)	213	212	219	227	235
BSC	0	0	0	0	0

Tabell 32: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Kaftrio i kombinasjon med Kalydeco over den neste femårs-perioden – dersom Kaftrio IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kaftrio+Kalydeco (ELX/TEZ/IVA+IVA)	0	0	0	0	0
Kalydeco (IVA)	15	15	15	15	15
Orkambi (LUM/IVA)	30	30	30	30	30
BSC	168	167	174	182	190

5.2 ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PASIENT PER ÅR

På bakgrunn av prisene for CFTR modulerende legemidler som er satt av Vertex samt preparatomtaler er det beregnet følgende årskostnader per pasient for behandling med legemidlene som er inkludert i budsjettberegningene:

- Kaftrio (ELX/TEZ/IVA i kombinasjon med IVA): **2 875 433,50 NOK**
- Kalydeco (IVA): **2 295 977,75 NOK**
- Orkambi (LUM/IVA): **1 742 262,32 NOK**

5.3 ESTIMAT AV BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkningene ved en eventuell innføring av ELX/TEZ/IVA+IVA er presentert i Tabell 33.

Tabell 33: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kaftrio+Kalydeco (ELX/TEZ/IVA+IVA) får refusjon	489 973 868	486 817 793	504 410 845	522 003 897	539 596 950
Kaftrio+Kalydeco (ELX/TEZ/IVA+IVA) ikke refundert	27 551 733	27 551 733	27 551 733	27 551 733	27 551 733
Budsjettvirkning av anbefaling	462 422 135	459 266 060	476 859 112	494 452 164	512 045 217

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Kaftrio+Kalydeco (ELX/TEZ/IVA+IVA) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 510 millioner NOK inkludert mva i det femte budsjettåret.

Som nevnt tidligere er budsjettberegningene usikre og forenklete. Følgende faktorer vil kunne påvirke budsjettberegningene:

- Høyere etterlevelse av behandling med ELX/TEZ/IVA+IVA vil gi høyere budsjettkonsekvenser. Eksempelvis vil budsjettkonsekvensene øke til ca. 580 millioner NOK dersom antatt etterlevelse øker fra 80 % til 90 %.
- Dersom det legges til grunn en høyere rate for at pasienter avslutter behandling med ELX/TEZ/IVA+IVA vil budsjettkonsekvensene reduseres. Dette innebærer også at dersom man inkluderer dødelighet i beregningene vil budsjettkonsekvensene reduseres noe.

Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten vil være noe lavere enn for budsjettkonsekvensene som er beregnet for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett. Dette skyldes at behandling med ELX/TEZ/IVA+IVA sannsynligvis vil redusere øvrige behandlingskostnader og også antall lungetransplantasjoner. De øvrige behandlingskostnadene i modellen er imidlertid hentet fra utenlandske kilder som sannsynligvis ikke er representative for norske kostnader. Legemiddelverket mener derfor det ikke er hensiktsmessig å inkludere disse i budsjettberegningene. Når det gjelder reduksjon i antall lungetransplantasjoner er det begrenset i hvilken grad dette vil påvirke budsjettberegningene siden tidsperspektivet på budsjettberegningene er 5 år. I modellen estimeres tid til lungetransplantasjon til 43,5 år og 9,5 år ved behandling med henholdsvis ELX/TEZ/IVA+IVA og BSC. På bakgrunn av dette har Legemiddelverket ikke kvantifisert budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten.

6 OPPSUMMERING

I metodevurderinger blir nye intervensjoner i helsetjenesten vurdert etter de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Prioriteringskriteriene vurderes samlet og veies mot hverandre. Dette medfører at jo mer alvorlig tilstanden er som den nye intervensjonen skal behandle, jo høyere ressursbruk kan aksepteres mht. den forventede nytten av intervensjonen. Kvaliteten og usikkerheten i det underliggende dokumentasjonsgrunnlaget og forventede budsjettvirkninger av innføring inngår i den totale vurderingen av intervensjonen.

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket gjort få endringer i antagelsene i basecase-analysen til Vertex. Flere av antagelsene er basert på tynn dokumentasjon som ikke tilfredsstillende Legemiddelverkets retningslinjer. Der det har vært hensiktsmessig, har Legemiddelverket henvist til den tidligere gjennomførte metodevurderingen av TEZ/IVA fra 2020 for grundige beskrivelser og vurderinger av relevante parametre knyttet til blant annet helseøkonomisk modell, estimering og ekstrapolering av relativ effekt, modellering av helsenytt mv. Dette er gjort av pragmatiske hensyn mtp. tidsbruk, da Legemiddelverket mener beslutningsusikkerheten er veldig liten med dagens prisnivå (maksimal AUP uten mva.). En mer omfattende vurdering ville sannsynligvis resultert i en økning i beregnet IKER.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

ELX/TEZ/IVA er et nytt årsakkorrigerende legemiddel til behandling av CF hos pasienter ≥ 12 år som har minst én F508del-mutasjon i CFTR-genet. Ca. 85 % av norske pasienter med CF har minst én slik mutasjon i CFTR-genet, og alle disse pasientene som er 12 år eller eldre faller innenfor det nåværende indikasjonsområdet til ELX/TEZ/IVA. Effekten av ELX/TEZ/IVA for den aktuelle indikasjonen er dokumentert gjennom en rekke dobbeltblindede, randomiserte, kontrollerte fase III-studier:

- F/MF-populasjonen: I studie 102 ble det dokumentert en statistisk signifikant forbedring i lungefunksjon på 14,1 prosentpoeng etter 24 uker med behandling med ELX/TEZ/IVA sammenlignet med placebo.
- F/F-populasjonen: I studie 109 resulterte behandling med ELX/TEZ/IVA i en statistisk signifikant forbedring i lungefunksjon på 10,2 prosentpoeng etter 24 uker sammenlignet med TEZ/IVA.
- F/G- og F/RF-populasjonen: I studie 104 ble det dokumentert en statistisk signifikant forbedring i lungefunksjon av behandling med ELX/TEZ/IVA sammenlignet med IVA på 5,8 prosentpoeng etter 8 uker blant pasienter med F/G-genotypen, og 2,0 prosentpoeng sammenlignet med TEZ/IVA for pasienter med F/RF-genotypen.

I samtlige studier ble det i tillegg observert en trend mot lavere forekomst av PEx ved behandling med ELX/TEZ/IVA sammenlignet med de ulike komparatorene. Forekomst av PEx var imidlertid definert som et utfallsmål kun i studie 102 (F/MF-genotypen).

Ifølge klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med er den observerte effekten på lungefunksjon av behandling med ELX/TEZ/IVA av en meget klinisk signifikant størrelse. Siden lungesykdom er den viktigste årsaken til sykkelighet og dødelighet ved CF mener klinikerne det er rimelig å forvente at behandling med ELX/TEZ/IVA vil resultere i en betydelig forbedring i både livskvalitet og levetid for pasienter med CF. Etersom CF er en progressiv sykdom mener klinikerne imidlertid at det er sannsynlig at den største gevinsten på både livskvalitet og levetid vil komme hos pasienter hvor behandlingen iverksettes relativt tidlig i sykdomsforløpet, dvs. før pasienten erverver funksjonell lungeskade og residiverende lungeinfeksjoner. Klinikerne mener at dersom behandling med ELX/TEZ/IVA iverksettes tidlig nok, kan det ikke utelukkes at pasientene kan oppnå tilnærmet normal livslengde med god livskvalitet.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

CF er en sjelden, genetisk sykdom som det i dag ikke fins noen kur for. CF forårsakes av mutasjoner i *CFTR*-genet og resulterer i svikt i transport av kloridioner over slimhinnene i kroppen. CF er en progressiv sykdom som er assosiert med en tiltakende sykdomsbyrde gjennom pasientens liv og vesentlig reduksjon i forventet levetid sammenlignet med normalbefolkningen. På gruppenivå ansees pasienter med genotypene F/F, F/MF og F/G å ha alvorlig CF-sykdom, med lite eller ingen gjenværende *CFTR*-funksjon, og ofte redusert funksjon i bukspyttkjertelen. Pasienter med F/RF-genotypen vurderes å ha noe mildere CF-sykdom enn de ovennevnte genotypene. Prognosen for de individuelle pasientene med CF vil imidlertid være avhengig av både pasientens genotype og fenotype. Legemiddelverket har beregnet APT for pasienter som i dag mottar symptomlindrende støttebehandling til ca. 36 QALYs.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Behandling med ELX/TEZ/IVA er assosiert med betydelig høyere kostnader enn behandling med BSC. Dette kan i all hovedsak tilskrives selve legemiddelprisen som Vertex har satt på ELX/TEZ/IVA, som er på ca. 2,9 millioner NOK (maksimal AUP, inkludert mva.) per pasient per år. De gjennomsnittlige samlede legemiddelkostnadene for ELX/TEZ/IVA gjennom et helt livsløp er estimerte til ca. 43,8 millioner NOK (maks. AUP, inkludert mva., diskonterte tall) per pasient. Behandling med ELX/TEZ/IVA kan føre til noen besparelser som følge av redusert forekomst av PEx og redusert behov for lungetransplantasjon, men disse besparelsene har liten innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen.

I denne metodevurderingen er den estimerte effektgevinsten av behandling med ELX/TEZ/IVA sammenlignet med BSC, både mht. vunne leveår og vunne QALYs, svært høy, og langt høyere enn det som vanligvis sees i metodevurderinger av nye intervensjoner i helsetjenesten. Likevel er den beregnede kostnadseffektivitetsbrøken også svært høy, i all hovedsak på grunn av at legemiddelprisen satt av Vertex for behandling med ELX/TEZ/IVA er ekstremt høy og behandlingen er livslang. Legemiddelverket vil påpeke at de årlige legemiddelkostnadene ved behandling med ELX/TEZ/IVA ved maksimal AUP i praksis er på et nivå hvor det aldri vil kunne bli kostnadseffektivt, uansett hvor stor nyttegevinsten av behandlingen er. Det er derfor behov for en meget stor prisreduksjon for at ELX/TEZ/IVA skal kunne ansees som kostnadseffektiv behandling i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Legemiddelverket vurderer at det er svært stor grad av usikkerhet i den helseøkonomiske analysen. Kort studieoppfølgingstid for en livslang behandling, mangel på overlevelsedata, mangel på direkte sammenlikning mot BSC og mangel på relevante mål for HRQoL påvirker usikkerheten i stor grad.

De kliniske studiene av ELX/TEZ/IVA er av kort varighet, og inkluderer ikke totaloverlevelse som utfallsmål. For å estimere overlevelsgevinsten av behandling med ELX/TEZ/IVA har Vertex vært nødt til å supplere den helseøkonomiske analysen med antagelser og eksterne data. Hvorvidt den reelle effektforskjellen på overlevelse mellom behandlingene er større eller mindre enn det som estimeres i den innsendte analysen er ikke kjent. Dette er sentrale usikkerhetsmomenter i den helseøkonomiske analysen. Det pågår for tiden langtidsstudier av ELX/TEZ/IVA, men ettersom disse studiene ikke inkluderer komparatorarm er det lite trolig at det vil komme direkte sammenlignende data av ELX/TEZ/IVA mot relevant komparator som spesifikt kartlegger totaloverlevelse.

Et karakteristisk kjennetrek ved CF er det gradvise tapet av lungefunksjon over tid. I den helseøkonomiske analysen har Vertex lagt til grunn at pasienter som behandles med ELX/TEZ/IVA har et

svært begrenset tap av lungefunksjon sammenlignet med BSC. Denne variabelen har betydelig innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen. Vertex har basert denne variabelen med nye data fra den åpne, pågående forlengelsesstudien 105, som inkluderer pasienter som fullførte studie 102 (F/MF) og studie 103 (F/F). 96-ukersdata fra denne studien viser at forbedringen i lungefunksjon som oppnås i løpet av de første behandlingsmånedene med ELX/TEZ/IVA tilsynelatende opprettholdes relativt stabil over tid. Studie 105 mangler imidlertid kontrollgruppe, så hvordan endring i lungefunksjon ville sett ut for tilsvarende pasienter som behandles med BSC i samme tidsrom er ikke kjent. Det må også poengteres at 96 uker utgjør en svært begrenset del av den helseøkonomiske analysens tidshorison, hvor mange av pasientene forblir på behandling med ELX/TEZ/IVA over mange tiår. Ifølge Vertex er studie 105 planlagt fullført i Q2/3 2023, når alle pasientene har fullført 192 uker med åpen behandling med ELX/TEZ/IVA. Ytterligere langtidsresultater fra studie 105 vil til en viss grad kunne bidra til å styrke eller svekke antakelsen om effektvarighet med ELX/TEZ/IVA, men dette vil fortsatt ha den begrensningen at det er effektdata uten komparatorarm. Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med mener likevel at det er klinisk plausibelt at langtidseffekten på lungefunksjon som er observert i studie 105 vil vedvare over enda lengre tid, spesielt blant pasienter som iverksetter behandlingen tidlig i sykdomsforløpet.

Dokumentasjonen som ligger til grunn for HRQoL er meget tynn. Fordi man ikke har troverdige data fra generiske måleinstrumenter er det problematisk å vurdere i hvilken grad nyttevektene som modelleres i den helseøkonomiske analysen er representative for CF-pasienter i klinisk praksis. Konverteringer fra sykdomsspesifikke måleinstrumenter som CFR-Q til EQ-5D er forbundet med betydelig usikkerhet og det foreligger også mangelfull dokumentasjon på forutsetningene som ligger til grunn for innsendte regresjonsanalyser. Det er derfor svært vanskelig å validere i hvilken grad nyttevektene som brukes i modellen er representative for norske CF-pasienter.

Når det gjelder kostnadene som er inkludert i modellen er Legemiddelverket skeptiske til de anslåtte kostnadene forbundet med de øvrige behandlingkostnadene. Disse er hentet fra utenlandske kilder, og er sannsynligvis ikke representative for norske forhold. Legemiddelverket mener også at det er en reell fare for dobbelttelling av kostnader forbundet med at Vertex antar vesentlig lavere kostnader for pasienter som får behandling med ELX/TEZ/IVA sammenlignet med pasienter som får behandling med BSC ved likt lungefunksjonsnivå. Denne antagelsen er også basert på en utenlandsk kilde som kun sier noe om total reduksjon i sykehusinnleggelse ved behandling med CFTR modulerende legemidler. Siden de totale kostnadene i hovedsak er forbundet med det høye prisnivået på ELX/TEZ/IVA får imidlertid alle andre kostnader i modellen begrenset betydning. Dette er vist i Legemiddelverkets hovedanalyse der de totale kostnadene for behandling ELX/TEZ/IVA per pasient er estimert til ca. 38,5 millioner NOK (uten mva., diskonterte tall) hvor legemiddelkostnadene for ELX/TEZ/IVA utgjør ca. 35 millioner NOK (uten mva., diskonterte tall).

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med er det om lag 210 pasienter som er aktuelle for behandling med ELX/TEZ/IVA dersom dette innføres som et behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis, og det vil tilkomme om lag 7-10 nye pasienter hvert år. Estimerte årlige budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett det femte året etter innføring er anslått til ca. 510 millioner NOK. Budsjettberegningene er imidlertid usikre og forenklete, og blant annet vil følgende faktorer kunne påvirke budsjettberegningene i varierende grad:

- Høyere etterlevelse av behandling med ELX/TEZ/IVA+IVA enn det som er antatt i den helseøkonomiske analysen (80 %) vil gi høyere budsjettkonsekvenser.

- Dersom det legges til grunn en høyere rate for at pasienter avslutter behandling med ELX/TEZ/IVA+IVA vil budsjettkonsekvensene reduseres.

Statens legemiddelverk, 10-12-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Kristian Samdal
Morten Søndena
saksutredere

REFERANSER

1. Nye Metoder. Elexakaftor, tezakaftor og ivakaftor (Kaftrio) 2021 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/elexakaftor-tezakaftor-og-ivakaftor-kaftrio>].
2. UK Cystic Fibrosis Registry. UK Cystic Fibrosis Registry - Annual Data Report 2019 2020 [Available from: https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-12/2019%20Registry%20Annual%20Data%20report_Sep%202020.pdf].
3. European Medicines Agency. European Public Assessment Report - Kaftrio. 2020.
4. Nasjonale medisinsk kvalitetsregister for cystisk fibrose. Nasjonale medisinsk kvalitetsregister for cystisk fibrose - Årsrapport 2018 2021 [Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/seksjon/Norsksenterforcystiskfibrose/Documents/Nasjonalt%20medisinsk%20kvalitetsregister%20for%20cystisk%20fibrose.%20%C3%85rsrapport%202018.pdf>].
5. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2007;151(2):134-9, 9 e1.
6. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153-78.
7. Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):627-32.
8. European Medicines Agency. GUIDELINE ON THE CLINICAL DEVELOPMENT OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS 2010 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf].
9. Oslo universitetssykehus - Norsk senter for cystisk fibrose. Diagnostiske prosedyrer for å bekrefte diagnosen cystisk fibrose hos spedbarn som har testet positivt ved nyfødtscreening for cystisk fibrose. . 2012.
10. Geborek A, Hjelte L. Association between genotype and pulmonary phenotype in cystic fibrosis patients with severe mutations. *J Cyst Fibros*. 2011;10(3):187-92.
11. European Medicines Agency. Preparatomtale - Kaftrio 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_no.pdf].
12. European Medicines Agency. Preparatomtale - Kalydeco 2012 [
13. Norsk barnelegeforening. Pediatriveilederen - 7.14 Cystisk fibrose 2018 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5969&key=144554>].
14. Norsk senter for cystisk fibrose. Anbefalinger for rutinemessig kontroll og oppfølging av pasienter med cystisk fibrose - arbeidsgruppens anbefalinger. 2012.
15. Statens legemiddelverk. Single Technology assessment - Tezacaftor/ivacaftor (Symkevi) in combination with ivacaftor (Kalydeco) for the treatment of patients ≥ 12 years with cystic fibrosis, ID2018_112 2020 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_112_Tezacaftor-Ivacaftor\(Symkevi\)-%20hurtig%20metodevurdering-%20offentlig.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_112_Tezacaftor-Ivacaftor(Symkevi)-%20hurtig%20metodevurdering-%20offentlig.pdf)].

16. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019;381(19):1809-19.
17. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10212):1940-8.
18. Barry PJ, Mall MA, Alvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med.* 2021;385(9):815-25.
19. Griese M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, et al. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(3):381-5.
20. UK Cystic Fibrosis Registry. UK CF Registry - Annual Data Report 2008 2008 [Available from: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-12/2008%20Registry%20Annual%20Data%20Report.pdf>.
21. Suthoff ED, Bonafede M, Limone B, O'Callaghan L, Sawicki GS, Wagener JS. Healthcare resource utilization associated with ivacaftor use in patients with cystic fibrosis. *J Med Econ.* 2016;19(9):845-51.
22. Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros.* 2020;19(1):68-79.
23. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol.* 2001;153(4):345-52.
24. Sawicki G, Konstan M, McKone E, Moss RB, Lubarsky B, Suthoff E, et al. P255 Rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis (cf) having a residual function gene mutation. *Thorax.* 2017;72:A222.
25. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax.* 2007;62(4):360-7.
26. Whiting P, Al M, Burgers L, Westwood M, Ryder S, Hoogendoorn M, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2014;18(18):1-106.
27. Adler AI, Shine BS, Chamnan P, Haworth CS, Bilton D. Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes: results from a British cohort of children and adults. *Diabetes Care.* 2008;31(9):1789-94.
28. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISLHT). Adult Lung Transplantation Statistics 2017 [Available from: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp?yearToDisplay=2017>.
29. Solem CT, Vera-Llonch M, Liu S, Botteman M, Castiglione B. Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. *Health Qual Life Outcomes.* 2016;14:63.

30. Solem CT, Vera-Llonch M, Liu S, Botteman M, Lin FJ, Castiglione B. Impact of Pulmonary Exacerbations On Eq-5d Measures In Patients With Cystic Fibrosis. *Value Health*. 2014;17(7):A535.
31. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. 2021 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler>].
32. Acaster S, Pinder B, Mukuria C, Copans A. Mapping the EQ-5D index from the cystic fibrosis questionnaire-revised using multiple modelling approaches. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:33.
33. Acaster, S., Mukuria, C., Rowen, D., Brazier, J., Wainwright, C. et al. Development of the Cystic Fibrosis Questionnaire—Revised Preference Based Scoring Algorithm (CFQ-R-8D). North American Cystic Fibrosis Conference (NACFC), Nashville, TN. . 2019.
34. McKone EF, Ariti C, Jackson A, Zolin A, Carr SB, Orenti A, et al. Survival estimates in European cystic fibrosis patients and the impact of socioeconomic factors: a retrospective registry cohort study. *Eur Respir J*. 2021;58(3).
35. Ramagopalan, S., Lambrelli, D. and Rubin, J. Predictors of healthcare costs for cystic fibrosis patients in the United Kingdom. 15th Biennial European Meeting at the Society for Medical Decision Making, Antwerp, Belgium. 2014.
36. Feng LB, Grosse SD, Green RF, Fink AK, Sawicki GS. Precision Medicine In Action: The Impact Of Ivacaftor On Cystic Fibrosis-Related Hospitalizations. *Health Aff (Millwood)*. 2018;37(5):773-9.
37. Hassan, M., Bonafede, M., Limone, B., Hodgkins, P., Suthoff, E. D., et al. Reduction in pulmonary exacerbations (PE_x) after initiation of ivacaftor: a retrospective cohort study among patients with cystic fibrosis (CF) treated in real-world settings. *Journal of Cystic Fibrosis* 15. 2016.
38. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf#regelverk-1>].
39. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med BSC.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen. Beregnet alvorlighets grad er vist i Tabell 34.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder i alvorlighetsberegningene i denne metodevurderingen er de kliniske studiene som også er benyttet i den helseøkonomiske modellen.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_{S_A}. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁹. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)¹⁰. Tabell 35 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{S_A} - P_A$

Tabell 34: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	26
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{S_A}	47,4
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	11,6
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	35,8

Beregning av alvorlighetsgrad ut fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 36 QALY.

⁹ SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

¹⁰ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå¹¹ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene¹² for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al¹³. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige¹⁴, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹⁵.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (39), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹⁶ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁷ av rådata fra Stavem et al¹⁸. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹⁹. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

¹¹ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

¹² Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

¹³ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

¹⁴ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

¹⁵ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

¹⁶ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹⁷ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹⁸ Stavem- personlig kommunikasjon

¹⁹ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell 35: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Det finns slutsatser och tolkningar av underlaget i rapporten som Vertex håller med om och sådana vi inte håller med om. Vanligtvis hade vi argumenterat med kraft och evidens mot vissa av slutsatserna, men i detta speciella fall väljer vi – i likhet med SLV – en pragmatisk syn. Det innebär dock inte att vi håller med om alla slutsatser, och vi förbehåller oss möjligheten att argumentera vidare mot dessa i andra utvärderingar och sammanhang.