

Datum  
2021-05-20Vår beteckning  
3747/2020**SÖKANDE**Roche AB  
Box 1228  
171 23 Solna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 21 maj 2021 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer de alternativa försäljningspriserna till samma belopp som AIP.

| Namn      | Form         | Styrka | Förp.            | Varunr. | AIP (SEK) | AUP (SEK) |
|-----------|--------------|--------|------------------|---------|-----------|-----------|
| Rozlytrek | Kapsel, hård | 200 mg | Burk, 90 kapslar | 448584  | 43 518,02 | 44 434,63 |
| Rozlytrek | Kapsel, hård | 100 mg | Burk, 30 kapslar | 548868  | 72 15,22  | 7 405,77  |

**Begränsningar**

Subventioneras endast för 1) behandling av vuxna och barn från 12 års ålder och äldre med solida tumörer som uttrycker en neurotrofisk tyrosinreceptorkinas genfusion, som har en sjukdom som är lokalt avancerad, metastaserad eller när kirurgisk resektion sannolikt leder till svår morbiditet, som inte tidigare har fått en NTRK-hämmare, som inte har några tillfredsställande behandlingsalternativ samt 2) för behandling av vuxna patienter med ROS1-positiv, avancerad icke-småcellig lungcancer som inte tidigare behandlats med ROS1-hämmare.

**Villkor**

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

## ANSÖKAN

Roche AB har ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

## UTREDNING I ÄRENDET

Rozlytrek, som innehåller den aktiva substansen entrectinib, hämmar aktiviteten hos tropomyosin tyrosinkinaserceptorerna (TRKA, TRKB och TRKC) som kodas av neurotrofisk tyrosinreceptorkinas (NTRK)-generna, proto-onkogen tyrosin-proteinkinaser ROS (ROS1) och anaplastisk lymfomkinaser (ALK). Rozlytrek har ett villkorat marknadsgodkännande.

Läkemedlet är avsett för behandling av vuxna och barn från 12 års ålder och äldre med solida tumörer som uttrycker en NTRK-genfusion som har en sjukdom som är lokalt avancerad, metastaserad eller när kirurgisk resektion sannolikt leder till svår morbiditet, som inte tidigare har fått en NTRK-hämmare och som inte har några tillfredsställande behandlingsalternativ. Rozlytrek är också avsett för behandling av vuxna patienter med ROS1-positiv, avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte tidigare behandlats med ROS1-hämmare.

Det finns idag ingen definierad och gemensam standardbehandling för patienter med NTRK-fusionspositiva tumörer. Behandlingen följer för närvarande terapiriktlinjer för specifika tumörtyper baserat på deras individuella känslighet för olika behandlingar. Xalkori är den rekommenderade behandlingen för avancerad ROS1-positiv NSCLC.

Företaget anger behandling med kemoterapi som relevant jämförelsealternativ vid NTRK-fusionspositiv cancer och behandling med Xalkori som relevant jämförelsealternativ vid ROS1-positiv NSCLC.

Rozlytreks effekt och säkerhet studeras i fyra pågående öppna, enarmade multi-center, fas I/II kliniska studier på vuxna och pediatrika patienter med olika tumörtyper. Primärt effektmått är total responsfrekvens. Sekundära effektmått är bland annat responsduration, säkerhet, total överlevnad, progressionsfri överlevnad, klinisk nyttofrekvens, tid till respons samt intrakraniell progressionsfri överlevnad. De poolade analysuppsättningarna med 74 patienter med NTRK-fusionspositiv solida tumörer och 161 patienter med ROS1-positiv NSCLC visar att entrectinib har effekt i olika NTRK-genfusionspositiva tumörtyper, metastaser i centrala nervsystemet och ROS1-positiv NSCLC.

Eftersom det saknas direkt jämförande studier mellan Rozlytrek och standardbehandling eller Xalkori har företaget kommit in med indirekta jämförelser i form av bland annat matchad justerad indirekt jämförelse (MAIC) och retrospektiva jämförande analyser med real world data.

Baserat på indirekta jämförelser argumenterar företaget för att Rozlytrek har bättre effekt än standardbehandling, inklusive kemoterapi, vid behandling av patienter med NTRK-fusionspositiv tumör samt att Rozlytrek har snarlik effekt som Xalkori vid behandling av avancerad ROS1-positiv NSCLC.

TLV har, i likhet med företaget, analyserat ROS1-positiva patienter och NTRK-fusionspositiva patienter var för sig avseende såväl klinisk effekt som hälsoekonomiskt.

3747/2021

Huruvida kostnaden för behandling med Rozlytrek är rimlig för NTRK-genfusionspositiva patienter analyseras med hjälp av en kostnadsnyttoanalys medan en kostnadsminimeringsanalys tillämpas för ROS1-positiva patienter.

Till rekommenderad dos kostar behandling med Rozlytrek cirka 45 000 kronor i månaden. Tillämpad dos i kostnadsnyttoanalysen är reducerad i enlighet med studiedata och därför uppgår den månatliga kostnaden i denna analys till cirka 38 000 kronor i månaden. I kostnadsminimeringsanalysen tillämpas rekommenderad dos.

Företagets kostnadsnyttoanalys av NTRK-genfusionspositiva patienter visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Rozlytrek uppgår till cirka 565 000 kronor, jämfört med kemoterapi i form av pemetrexed i kombination med karboplatin. Kostnadsminimeringsanalysen av ROS1-positiva patienter visar att kostnaderna för behandling med Rozlytrek är identiska med kostnaderna för behandling med Xalkori.

## SKÅLEN FÖR BESLUTET

### Tillämpliga bestämmelser m.m.

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

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

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

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

Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket enligt 11 § förmånslagen besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning).

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

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

### **TLV gör följande bedömning**

Rozlytrek är avsett för behandling av vuxna och barn från 12 års ålder och äldre med solida tumörer som uttrycker NTRK-genfusion och som har en sjukdom som är lokalt avancerad, metastaserad eller när kirurgisk resektion sannolikt leder till svår morbiditet. Rozlytrek är således avsett för svårt sjuka cancerpatienter i stadier där ingen annan tillfredsställande behandling finns. Rozlytrek är också avsett för behandling av vuxna patienter med ROS1-positiv, avancerad NSCLC. Behandlingen av dessa patienter är palliativ och syftar till att lindra symtom samt förlänga livet. Förekomsten av ROS1-genförändring utgör en negativ prognostisk faktor. TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög på gruppnivå.

TLV bedömer att det finns tre relevanta behandlingsalternativ till Rozlytrek vid behandling av NTRK-fusionspositiva solida tumörer: bästa understödjande behandling, kemoterapi och kirurgi. För den största andelen patienter avsedda för behandling med Rozlytrek utgör emellertid bästa understödjande behandling inklusive kemoterapi den mest relevanta behandlingen, varför detta enligt TLV bedöms vara relevant jämförelsealternativ. TLV bedömer att Xalkori (krizotinib) är det relevanta jämförelsealternativet till Rozlytrek vid behandling av avancerad ROS1-positiv NSCLC.

TLV anser att analysresultaten av poolade data från studierna visar att entrectinib har effekt i olika NTRK-genfusionspositiva tumörtyper, metastaser i centrala nervsystemet och ROS1-positiv NSCLC. Dock bedömer TLV att avsaknaden av jämförelsearm, heterogeniteten hos studiepatienterna och det låga patientantalet för enskild tumörtyp försvårar tolkningen av klinisk relevans.

Eftersom det saknas direkt jämförande studier mellan Rozlytrek och standardbehandling vid behandling av NTRK-genfusionspositiva tumörer samt mellan Rozlytrek och Xalkori vid behandling av avancerad ROS1-positiv NSCLC och Xalkori har företaget kommit in med indirekta jämförelser. Trots osäkerheter förknippade med enarmade kliniska studier och indirekta jämförelser gör TLV den samlade bedömningen att Rozlytrek i dagsläget utifrån befintligt underlag kan förväntas ha bättre effekt än standardbehandling hos patienter med NTRK-genfusionspositiva tumörer och att Rozlytrek och Xalkori i nuläget får anses vara jämförbara.

TLV:s kostnadsnyttoanalys av patienter med solida tumörer med NTRK-genfusion visar att patienter som behandlas med Rozlytrek uppvisar såväl längre progressionsfri som total överlevnad än patienter som behandlas med standardbehandling (kemoterapi). Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår i TLV:s grundscenario till antingen 836 000 kronor eller 685 000 kronor beroende på om kostnaderna för kemoterapi baseras på pemetrexed i kombination med karboplatin eller doxorubicin som monoterapi. Osäkerheten i resultaten bedöms som mycket hög, vilket beror på ett flertal faktorer men framför allt på att relativ effekt baseras på en naiv indirekt jämförelse. TLV har utfört ett antal känslighetsanalyser och en majoritet av dessa indikerar att kostnaden för behandling med Rozlytrek är rimlig i förhållande till läkemedlets nytta.

Företagets kostnadsminimeringsanalys av patienter med ROS1-positiv NSCLC, vilken TLV accepterar, visar att kostnaderna för behandling med Rozlytrek är jämförbara med kostnaderna för behandling med Xalkori. Analysen omfattas av hög osäkerhet vilket i huvudsak beror på att relativ effekt baseras på indirekta jämförelser, exempelvis en matchad indirekt jämförelse (MAIC).

3747/2021

TLV har endast prövat om kostnaden för Rozlytrek är rimlig i förhållande till läkemedlets nuvarande godkända indikation. Eftersom kliniska studier på vuxna och pediatrika patienter pågår gällande Rozlytreks effekt och säkerhet kan det inte uteslutas att användning av Rozlytrek kan bli aktuellt för nya indikationer framöver. TLV bedömer därför att det finns skäl att förena beslutet om subvention med en begränsning till den godkända indikationen.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för 1) behandling av vuxna och barn från 12 års ålder och äldre med solida tumörer som uttrycker en neurotrofisk tyrosinreceptorkinas genfusion, som har en sjukdom som är lokalt avancerad, metastaserad eller när kirurgisk resektion sannolikt leder till svår morbiditet, som inte tidigare har fått en NTRK-hämmare, som inte har några tillfredsställande behandlingsalternativ samt 2) för behandling av vuxna patienter med ROS1-positiv, avancerad icke-småcellig lungcancer som inte tidigare behandlats med ROS1-hämmare.

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Överläkaren Margareta Berglund Rödén (ordförande), läkemedelschefen Maria Landgren, intressepolitiska chefen Eva-Maria Dufva, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, Professorn Ewa Swahn och överläkaren Maria Strandberg. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Mirjana Poljakovic och seniora juristen Elin Borg deltagit.

Margareta Berglund Rödén

Isak Nilsson

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

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