

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Retsevmo (selperkatinib)

Utvärderad indikation

Retsevmo som monoterapi är avsett för behandling av vuxna med RET-fusionspositiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC), som inte tidigare behandlats med RET-hämmare.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Retsevmo
Aktiv substans	selperkatinib
ATC-kod	L01EX22
Beredningsform	Kapsel
Företag	Eli Lilly Sweden AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2023-05-08
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	RET-fusionspositiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC)
Relevant jämförelsealternativ	Gavreto
Antal patienter i Sverige ¹	[-----] patienter
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	Cirka [-----] miljoner kronor (AUP)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Retsevmo	40 mg	56 kapslar	11 727,60	12 008,40
Retsevmo	80 mg	112 kapslar	46 910,39	47 894,85

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Jan Wahlström (medicinsk utredare), Sonja Tähti (hälsoekonom), Emma Norrefalk (medicinsk utredare) och Mattias Ahlstedt (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 2238/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

¹ Baserat på förekomst av RET-fusion vid NSCLC, enligt vårdprogram, samt skattningar från expert som anlits av företaget.

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP² eller AUP³	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

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

Klinikläkemedel och medicinteknik

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

² Apotekets inköpspris

³Apotekets utförsäljningspris

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Bifall med begränsning och villkor**

Begränsningstext

Subventioneras endast som monoterapi för behandling av vuxna med RET-fusionspositiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC), som inte tidigare behandlats med RET-hämmare.

Villkorstext

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

- Ungefär 80 procent av alla lungcancerfall är icke-småcellig lungcancer (NSCLC⁴). En till två procent av alla patienter med NSCLC utvecklar sjukdomen på grund av en genetisk förändring i form av en RET-fusion⁵.
- Retsevmo (selperkatnib) är en selektiv hämmare av RET-tyrosinkinasreceptorn. Genom att blockera aktiviteten hos RET hämmar selperkatnib cancercellernas delning och spridning.
- Retsevmo som monoterapi är avsett för behandling av vuxna med RET-fusionspositiv avancerad NSCLC, som inte tidigare behandlats med RET-hämmare.
- TLV bedömer, i likhet med företaget, att Gavreto (pralsetinib) är relevant jämförelsealternativ till Retsevmo. Detta eftersom Gavreto har samma indikation för NSCLC som Retsevmo och ingår i läkemedelsförmånerna.
- Selperkatnib har utvärderats i fas I/II-studien LIBRETTO-001.
- Då det saknas studier som direkt jämför effekten av Retsevmo med Gavreto har företaget gjort indirekta jämförelser med hjälp av data för pralsetinib från studien ARROW.
- De indirekta jämförelserna visade [-----

-----].
- TLV bedömer att den kliniska effekten av selperkatnib och pralsetinib är jämförbar. Den indirekta jämförelsen är behäftad med osäkerheter.
- Den dagliga läkemedelskostnaden för Retsevmo, vid rekommenderad standarddos för patienter med en kroppsvikt ≥ 50 kg uppgår till 1 715,49 kronor (40 mg) respektive 1 710,53 kronor (80mg). Detta motsvarar en läkemedelskostnad på 52 236,67 kronor (40 mg) respektive 52 085,64 kronor (80 mg), vid en behandlingscykel om 28 dagar. TLV tar i sin analys även hänsyn till dosreduceringar.
- Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Retsevmo och relevant jämförelsealternativ Gavreto, baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse.
- TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Retsevmo är i nivå med den för Gavreto.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsning och villkor. Subventioneras endast som monoterapi för behandling av vuxna med RET-fusionspositiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC), som inte tidigare

⁴ NSCLC = Non-small cell lung cancer

⁵ RET = rearranged during transfection

behandlats med RET-hämmare. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Icke-småcellig lungcancer (NSCLC).....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
2	Hälsoekonomi	19
2.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	19
3	Resultat	22
3.1	Företagets kostnadsjämförelse	22
3.2	TLV:s kostnadsjämförelse	22
3.3	Budgetpåverkan.....	23
3.4	Samlad bedömning av resultaten	23
4	Subvention och prisnivåer i andra länder	24
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	24
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	24
5	Regler och praxis	26
5.1	Den etiska plattformen	26
5.2	Författningstext m.m.	26
5.3	Praxis.....	26
6	Sammanvägning	26
Bilagor		28
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	28

1 Medicinskt underlag

1.1 Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)⁶

Varje år drabbas cirka 3 800 personer av lungcancer i Sverige. Det finns två huvudtyper av lungcancer: småcellig (SCLC) och icke-småcellig (NSCLC⁷). NSCLC är den vanligast förekommande formen och utgör ungefär 80-85 procent av all lungcancer. De två vanligaste formerna av NSCLC är adenokarcinom och skivepitelcellscancer. Adenokarcinom är den vanligast förekommande formen.

Två av de viktigaste kliniska prognosfaktorerna vid lungcancer är tumörstadium och patientens så kallade performance status. Även kön, ålder, tumörtyp, val av behandling och en rad tumörbiologiska egenskaper har prognostisk betydelse.

Enligt Socialstyrelsen⁸ har cirka 70 procent av alla personer med lungcancer en långt framskriden sjukdom (stadium IIIB–IV) redan vid diagnos och går då i många fall inte att bota. De drabbas ofta av svår smärta, hosta, andnöd och ångest. Ungefär 75 procent av personer med lungcancer i dessa stadier dör inom ett år.

En till två procent av patienterna med NSCLC har en så kallad RET⁹-fusion. Detta leder till konstitutivt aktivt RET-protein som stimulerar cancerceller att dela sig på ett okontrollerat sätt. RET-fusion som orsak till lungcancer är vanligare hos yngre individer, icke-rökare, patienter med bättre performance status och patienter med andra typer av lungcancer än skivepitelcancer.

1.2 Läkemedlet

Läkemedlet Retsevmo innehåller den aktiva substansen selperkatiniib och fick villkorat marknadsgodkännande i Europa 11 februari 2021. Den aktuella indikationen godkändes av EMA den 22 juni 2022.

1.2.1 Indikation

Retsevmo som monoterapi är avsett för behandling av vuxna med RET-fusionspositiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC), som inte tidigare behandlats med RET-hämmare.

1.2.2 Verkningsmekanism

Selperkatiniib är en hämmare av *RET*-tyrosinkinasreceptorn. Vid NSCLC är RET-fusioner som leder till konstitutivt aktiverat RET-protein en av de huvudsakliga faktorerna som driver utvecklingen av cancer genom att främja cancercellernas proliferation. Genom att blockera aktiviteten hos RET hämmar selperkatiniib cancercellernas delning och spridning.

1.2.3 Dosering/administrering

Behandling med Retsevmo ska sättas in och övervakas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling. Förekomsten av en RET-genfusion ska bekräftas med ett validerat test innan behandling med Retsevmo inleds vid NSCLC.

Retsevmo är avsett för oral användning.

Den rekommenderade dosen Retsevmo baserad på kroppsvikt är:

⁶ Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från: Regionala cancercentrum i samverkan *Lungcancer, Nationellt vårdprogram 2022-05-10*.

⁷ Non-small cell lung cancer

⁸<https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/slutliga-riktlinjer/lungcancer/>

⁹ RET = rearrangerad under transfektion (rearranged during transfection)

- under 50 kg: 120 mg två gånger dagligen.
- 50 kg eller mer: 160 mg två gånger dagligen.

Behandlingen ska fortsätta tills sjukdomsprogression eller oacceptabla biverkningar. För hantering av vissa biverkningar kan behandlingsuppehåll och/eller dosreduktion krävas.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer NSCLC

Behandlingsrekommendationerna nedan utgår från det nationella vårdprogrammet för lungcancer¹⁰. För referenser se vårdprogrammet.

Antitumoral läkemedelsbehandling vid metastaserad NSCLC omfattar flera modaliteter: konventionell cytostatikabehandling, målriktad terapi och immunterapi. Identifiering av behandlingsprediktiva markörer ökar precisionen i behandlingsvalet. I den primära utredningen av patienter med NSCLC rekommenderas molekylärpatologisk analys av EGFR-, ALK-, ROS1-, BRAF- RET- och NTRK-status, samt immunhistokemisk analys av PD-L1-uttryck i tumören.

Utöver EGFR, ALK, ROS1 och BRAF, mot vilka målriktade terapier rekommenderas, finns vid NSCLC ett antal tumörgenetiska, potentiellt prediktiva markörer för respons på målriktad terapi. Dessa inkluderar RET, MET, HER2, KRAS och NTRK.

RET-fusioner ses hos 1–2 procent av patienter med NSCLC. I vårdprogrammet nämns att aktiviteten hos multikinashämmare, såsom kabozantinib, vandetanib, sunitinib, sorafenib och alektinib i tidiga studier har varierat med responstal mellan 16 och 47 procent. Selperkatinib är en nyare RET-hämmare som i fas I/II-studier medfört responstal på 64 procent hos tidigare behandlade patienter och 85 procent hos obehandlade patienter. Selperkatinib fick nyligen EMA-godkännande. Pralsetinib är en annan ny och mer specifik RET-hämmare med responstal på 58 procent och liknande effekt oavsett behandlingslinje.

Vårdprogrammet anger att data på behandlingseffekt med målinriktad terapi ännu inte är tillräckligt robusta för att sådan behandling ska rekommenderas i första hand i klinisk praxis vid RET, MET och ytterligare några mutationer. Målinriktad terapi kan dock övervägas i selekterade fall om andra behandlingsalternativ bedöms mindre effektiva eller uttömts.

Behandling av RET-fusionspositiv NSCLC sker idag därför enligt samma behandlingsalgoritm som NSCLC utan påvisad behandlingsprediktiv molekylärgenetisk markör.

Behandlingsrekommendationerna för NSCLC stadium IV sammanfattas i nedanstående figurer (Figur 1).

¹⁰ Regionala cancercentrum i samverkan *Lungcancer, Nationellt vårdprogram 2022-05-10*

Figur 1. Behandlingsrekommendationer för NSCLC stadium IV, immunterapi och cytostatika, enligt Nationellt vårdprogram för lungcancer

Rekommendation:

- Vid avsaknad av behandlingsprediktiva tumör genetiska markörer rekommenderas kombinationsbehandling med cytostatika och immunterapi (pembrolizumab, atezolizumab eller ipilimumab + nivolumab). Rekommendationen gäller fr.a. patienter i PS 0 eller 1, men kan i selekterade fall övervägas i PS 2.
- Monoterapi med atezolizumab eller pembrolizumab är rekommenderade behandlingsalternativ vid tumörer med högt PD-L1-uttryck, för båda preparaten vid ≥ 50 % pos tumör celler, för atezolizumab även vid ≥ 10 % PD-L1-pos tumör infiltrerande immunceller.
- Patienter i PS 2, eller med ökad risk för komplikationer vid immunterapi, bör erbjudas konventionell cytostatikabehandling med en platinumbesättning. Rimliga behandlingsalternativ är cisplatin/karboplatin + pemetrexed vid icke-skivepitelcancer, och cisplatin/karboplatin + vinorelbin oavsett histologisk subtyp.
- Som recidivbehandling efter primär cytostatikabehandling rekommenderas i första hand monoterapi med en PD-1- eller PD-L1-hämmare, i andra hand med docetaxel eller pemetrexed.
- Som recidivbehandling efter primär immunterapi med pembrolizumab (utan cytostatika) rekommenderas cytostatikabehandling med en platinumbesättning enl. ovan.
- Vid recidiv efter kombinationsbehandling med cytostatika och immunterapi kan monoterapi med docetaxel eller pemetrexed övervägas.

Till patienter med NSCLC utan påvisad behandlingsprediktiv molekyलगenetisk markör rekommenderas i första hand kombinationsbehandling med platinumbaserad cytostatika och immunterapi (pembrolizumab, atezolizumab eller ipilimumab + nivolumab). Monoterapi med pembrolizumab eller atezolizumab rekommenderas som behandlingsalternativ vid högt PD-L1-uttryck i tumören. I vårdprogrammet står att det idag finns otillräckligt underlag för att rekommendera något av behandlingsalternativen framför övriga, då direkt jämförande data saknas. I situationer där snabb behandlingsrespons eftersträvas, t.ex. vid snabbt progredierande tumör och/eller påverkan på centrala strukturer i thorax, kan kombinationsbehandling med cytostatika och immunterapi sannolikt motiveras framför monoterapi, om patienten är i skick för detta.

Det finns i dag ingen standardregim för första linjens cytostatikabehandling av avancerad icke-småcellig lungcancer. En kombination av cisplatin och något av preparaten vinorelbin, docetaxel, paklitaxel, gemcitabin eller pemetrexed förefaller utifrån publicerade kontrollerade studier ha likartade effekter på överlevnad och livskvalitet. Beträffande pemetrexed förefaller effekten vara bäst vid adenokarcinom, medan preparatet inte rekommenderas då skivepitelcancer dominerar den histologiska bilden.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Enligt företaget ingår Gavreto i läkemedelsförmånerna och är det enda läkemedel som har samma indikation som Retsevmo. Gavreto utgör därmed det mest relevanta jämförelsealternativet.

TLV:s diskussion

Enligt befintligt vårdprogram rekommenderas kombinationsbehandling med cytostatika (kemoterapi) och immunterapi i första linjen. Immunterapi som monoterapi rekommenderas vid högt PD-L1-uttryck. Även konventionell cytostatikabehandling med en platinumbesättning nämns i första linjen. Behandling av RET-fusionspositiv NSCLC rekommenderas, enligt nu

gällande vårdprogram, i första hand enligt behandlingsalgoritmen för NSCLC utan påvisad behandlingsprediktiv molekyärgenetisk markör.

Vårdprogrammet återspeglar dock inte att Gavreto sedan 22 april 2022 ingår i läkemedelsförmånerna¹¹. Gavreto och Retsevmo har i praktiken identiska indikationer för NSCLC, och verkningmekanismen är densamma (RET-hämmare). TLV har också fått det bekräftat att Gavreto används i svensk klinisk praxis¹².

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med företaget, att Gavreto är relevant jämförelsealternativ till Retsevmo. Detta eftersom Gavreto har samma indikation för NSCLC som Retsevmo, ingår i läkemedelsförmånerna och används i svensk klinisk praxis för den aktuella patientgruppen.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Pivotal klinisk studie LIBRETTO-001

Studiedesign

LIBRETTO-001 är en multicenter, öppen, fas I/II-studie som inkluderar patienter med avancerade solida tumörer, inklusive RET-fusionpositiva solida tumörer, RET-muterad medullär tyreoidcancer (MTC) och andra tumörer med RET-aktivering (till exempel mutationer i andra tumörtyper eller annat bevis för RET-aktivering)^{13,14}. Studien är pågående och omfattar två delar: Fas I (doseskalering) och Fas II (dosexpansion).

Retsevmo (selperkatini) administrerades oralt antingen en eller två gånger dagligen beroende på dos.

En rekommenderad fas II-dos om 160 mg två gånger dagligen valdes av studiens Safety Review Committee under fas I av studien. Studien fortsätter att inkludera patienter med avancerade solida tumörer med bevis på RET-genförändring i tumör och/eller blod. Totalt hade 796 patienter från både fas I- och fas II-kohorterna med minst en dos av selperkatini den 15 juni 2021. Patienter inkluderas i en av fem fas II-kohorter för att bestämma säkerhet och effekt av selperkatini i patienter med specifika avvikelser i RET.

Individuella patienter behandlades med selperkatini i 28-dagarscykler tills sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller andra anledningar att avsluta behandlingen. Fyra veckor efter att den sista dosen av studieläkemedlet intogs genomgick samtliga behandlade patienter en säkerhetsuppföljning. Patienter med dokumenterad sjukdomsprogression kunde fortsätta att behandlas med selperkatini om det enligt prövarens bedömning förelåg en klinisk nytta med att fortsätta behandlingen, och en fortsatt behandling godkändes av studiens sponsor. Samtliga patienter genomgick även långtidsuppföljningar var tredje månad. Dessa kunde genomföras per telefon och inkluderade efterföljande anticancerbehandling(ar) och överlevnadsstatus.

¹¹ Vårdprogrammet publicerades 10 maj 2022, men remissrundan avslutades redan i februari.

¹² Tillfrågad lungcancerspecialist på Sahlgrenska Universitetssjukhuset

¹³ Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHH, Johnson M, Gainor J, et al. Efficacy of Selpercatinib in *RET* Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Aug 27;383(9):813-824.

¹⁴ Drilon A, Subbiah V, Gautschi O, Tomasini P, de Braud F, Solomon BJ et al. Selpercatinib in Patients With *RET* Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 10;41(2):385-394.

Effektmått

Primära effektmått

Fas I

Det primära syftet med fas I-delen av LIBRETTO-001 var att bestämma maximalt tolererad dos och rekommenderad dos för fas II.

Fas II

Det primära effektmåttet i fas II-delen var objektiv svarsfrekvens (ORR, definierat som komplett svar (CR) och partiellt svar (PR)) bedömt av en oberoende granskningskommitté (IRC, independent review committee) med användning av kriterierna i RECIST 1.1¹⁵.

Sekundära effektmått

Fas I

Sekundära syften med fas 1-delen inkluderade att bestämma säkerhet och tolerabilitet, karaktärisera farmakokinetiska egenskaper, och att bedöma den antitumorala effekten av selperkatiniib genom att bestämma ORR enligt RECIST 1.1-kriterierna.

Fas II

Sekundära effektmått inkluderade bästa förändring i tumörstorlek från baslinjen, svarsduration (DOR), CNS¹⁶ ORR, CNS DOR, tid till svar och till bästa svar, clinical benefit rate (CBR), PFS och OS. Sekundära syften med fas 2-delen inkluderade också att bestämma säkerhet och tolerabilitet för selperkatiniib och att karaktärisera farmakokinetiska egenskaper.

Patientrapporterade utfall

Formuläret EORTC QLQ-C30 (för vuxna) administrerades enligt planen som finns beskriven i CSR (clinical study report). Frågeformulär angående livskvalitet administrerades cykel 1 dag 1 före första dosen (baslinjebedömning för patientrapporterade utfall).

För varje verktyg beräknades följsamhet (compliance) för andelen patienter som antalet ifyllda formulär dividerat med det förväntade antalet formulär (det vill säga patienter som fortfarande behandlades) vid schemalagda besök. Följsamhet i procent summerades både totalt sett och per studiebesök.

Total följsamhet beräknades som det totala antalet patienter som hade EORTC QLQ-C30 bedömt vid varje besök dividerat med totala antalet patienter som stod på behandling vid varje besök. För varje schemalagt besök definierades följsamhet som andelen patienter som hade EORTC QLQ-C30 bedömt vid respektive besök av patienter som stod på behandling vid det besöket.

Baslinjekaraktäristika

Medianåldern för samtliga patienter med RET-fusionpositiv NSCLC var 61 år och omfattade ett brett spann (23-92 år). Majoriteten av patienterna var kvinnor (57,2%). Baslinjekaraktäristika för behandlingsnaiva patienter och patienter som tidigare erhållit platinumbaserad kemoterapi visas i nedanstående tabell 1.

¹⁵ RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. För patienter med primära CNS-tumörer användes kriterier enligt RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology).

¹⁶ CNS = centrala nervsystemet

Tabell 1. Baslinjekaraktäristika för patienter med RET-fusionpositiv NSCLC i LIBRETTO-001

Analysis Set	Prior Platinum Chemotherapy (N=247)	Treatment-Naïve (N=69)
Age (Median ,years), n (Range)	61.0 (23-81)	63.0 (23-92)
Overall age group, n (%)		
18-44 years	33 (13.4)	7 (10.1)
45-64 years	127 (51.4)	31 (44.9)
65-74 years	70 (28.3)	24 (34.8)
75-84 years	17 (6.9)	4 (5.8)
≥85 years	0 (0.0)	3 (4.3)
Sex, n (%)		
Male	107 (43.3)	26 (37.7)
Female	140 (56.7)	43 (62.3)
Race, n (%)		
White	108 (43.7)	48 (69.6)
Black or African American	12 (4.9)	4 (5.8)
Asian	118 (47.8)	13 (18.8)
Other/Missing	8 (3.2)	4 (5.8)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	7 (2.8)	1 (1.4)
Not Hispanic or Latino	235 (95.1)	67 (97.1)
Missing	5 (2.0)	1 (1.4)
Body weight (kg)		
n	246	69
Median	64.950	71.200
Range	38.85-148.00	44.00-130.50
Baseline ECOG, n (%)		
0	90 (36.4)	25 (36.2)
1	150 (60.7)	40 (58.0)
2	7 (2.8)	4 (5.8)
Smoking history, n (%)		
Never smoked	165 (66.8)	48 (69.6)
Former smoker	78 (31.6)	19 (27.5)
Current smoker	4 (1.6)	2 (2.9)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; N = number of patients; n = number of patients in specific category; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = REarranged during Transfection.

Note: (Data Cutoff: 15 June 2021)

Source: Lilly Data on file. CSR LOXO-RET-17001 (J2G-OX-JZJA)

Resultat

Analyserna avseende klinisk effekt baseras på data från fler patienter än de som ingick i ansökan för ursprungligt marknadsgodkännande, och med längre uppföljningstid. Patienter som inkluderades i analyserna uppnådde minst sex månaders potentiell uppföljningstid från den första dosen av selperkatnib (eller sjukdomsprogression eller död, vilketdera som inträffade först) vid tidpunkten 15 juni 2021¹⁷.

Behandlingsnaiva patienter med RET-fusionpositiv NSCLC

Vid den databrytpunkt som användes för den aktuella ansökan hade 69 tidigare behandlingsnaiva patienter behandlats med selperkatnib, och hade följts upp minst sex månader från den första dosen. Trettiofyra patienter (46%) stod fortfarande på behandling.

ORR (objektiv svarsfrekvens) och BOR (best overall respons)

ORR var 84,1 procent (58/69, 95% KI: 73,3-91,8) bedömt av IRC (tabell 2 nedan).

CBR (clinical benefit rate)

CBR (CR + PR + SD)¹⁸ var 92,8% (95% KI: 83,9-97,6) enligt IRC.

DOR (svarsduration)

Median DOR var enligt IRC 20,2 månader (95% KI: 13,0-NE¹⁹), med 39,7 procent av patienterna med fortsatt behandling eller progressionsfria vid en median uppföljningstid om 20,3 månader; se nedanstående figur 2.

PFS (progressionsfri överlevnad)

Median-PFS enligt IRC var 21,95 månader (95 % KI: 13,8-NE) med 53,6 procent av patienterna progressionsfria med en medianuppföljningstid på 21,91 månader; se nedanstående figur 2. På grund av antalet patienter som var progressionsfria vid databrytpunkten (53,6 %) kunde PFS-data ännu inte anses mogna.

OS (total överlevnad)

Median-OS kunde inte uppskattas (95 % KI: 27,9-NE) i behandlingsnaiva patienter, med 71,0 procent av patienterna vid liv vid en median uppföljningstid på 25,2 månader. OS-andelen vid 12 eller fler månader var 92,7 procent, vid 24 eller fler månader var OS-andelen 69,3 procent och vid 36 eller fler månader var OS-andelen 57,1 procent.

Patienter med RET-fusionpositiv NSCLC som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi

Ovanstående stycke avser behandlingsnaiva patienter. Motsvarande resultat för tidigare behandlade patienter redovisas i nedanstående tabell 2 och figur 2.

¹⁷ Drilon A, Subbiah V, Gautschi O, Tomasini P, de Braud F, Solomon BJ et al. Selpercatnib in Patients With *RET* Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Jan 10;41(2):385-394.

¹⁸ Clinical benefit rate (%) definieras som andelen patienter med "best overall response" i form av bekräftat CR, PR eller SD som varar minst 16 veckor. Stabil sjukdom mättes från datum för första dosen selperkatnib tills kriterier för sjukdomsprogression uppfylldes första gången.

¹⁹ NE = not estimable (kan ej uppskattas)

Tabell 2. Resultat för primärt och sekundära effektmått i LIBRETTO-001.

Response	Treatment-Naive (n = 69)	Previous Platinum Chemotherapy (n = 247)
Objective response by IRC, % (95% CI)	84 (73 to 92)	61 (55 to 67)
Best response, No. (%)		
CR	4 (6)	18 (7)
Partial response	54 (78)	133 (54)
Stable disease	6 (9)	81 (33)
Progressive disease	3 (4)	7 (3)
NE	2 (3)	8 (3)
DoR		
Median (95% CI), months	20.2 (13.0 to NE)	28.6 (20.4 to NE)
Censoring rate (%)	55.2	60.9
Median duration of follow-up, months	20.3	21.2
1-year DoR, % (95% CI)	66.1 (51.6 to 77.3)	73.1 (64.9 to 79.7)
2-year DoR, % (95% CI)	41.6 (25.6 to 56.8)	55.8 (46.4 to 64.2)
PFS		
Disease progression, No. (%)	29 (42.0)	89 (36.0)
Median (95% CI), months	22.0 (13.8 to NE)	24.9 (19.3 to NE)
Censoring rate, No. (%)	37 (53.6)	138 (55.9)
Median duration of follow-up, months	21.9	24.7
1-year PFS, % (95% CI)	70.6 (57.8 to 80.2)	70.5 (64.1 to 76.0)
2-year PFS, % (95% CI)	41.6 (26.8 to 55.8)	51.4 (44.3 to 58.1)
OS		
Patients with censored data, No. (%)	49 (71.0)	169 (68.4)
Median duration of follow-up, months	25.2	26.4
1-year OS, % (95% CI)	92.7 (83.3 to 96.9)	87.9 (83.0 to 91.4)
2-year OS, % (95% CI)	69.3 (55.2 to 79.7)	68.9 (62.2 to 74.7)
3-year OS, % (95% CI)	57.1 (35.9 to 73.6)	58.5 (49.7 to 66.3)

Abbreviations: CR, complete response; DoR, duration of response; IRC, independent review committee; NE, could not be evaluated; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Figur 2. Svardsduration och progressionsfri överlevnad i LIBRETTO-001

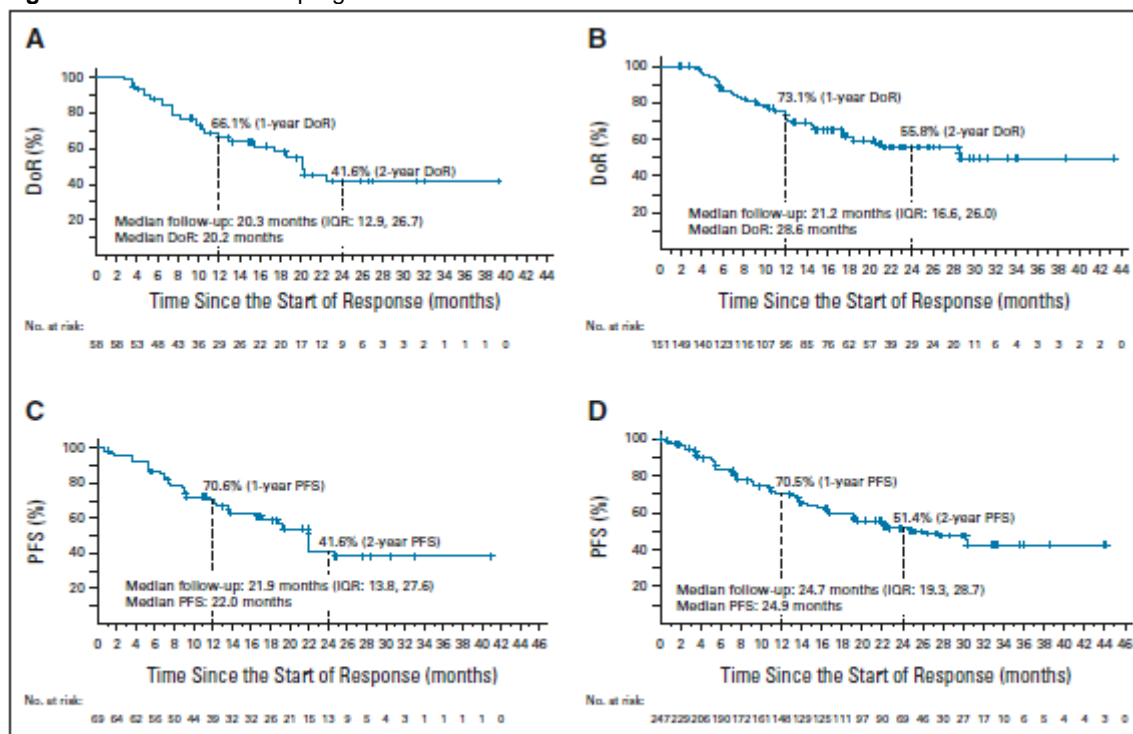


FIG 2. Long-term outcomes with seliprecatinib. Kaplan-Meier (KM) plots depict PFS for patients who (A) were treatment-naive or (B) had previous platinum chemotherapy. KM plots depict DoR for patients who (C) were treatment-naive or (D) had previous platinum chemotherapy. Median PFS is displayed in the Table inset. Tick marks indicate censored data. DoR, duration of response; IQR, interquartile range; PFS, progression-free survival.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen enligt produktresumén för Retsevmo

Uppgifterna avseende biverkningar i produktresumén är hämtade från studien LIBRETTO-001.

De vanligaste allvarliga biverkningarna är buksmärta (2,5 %), överkänslighet (2,0 %), diarré (1,9 %), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) (1,5 %), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) (1,5 %).

Retsevmo sattes ut permanent på grund av biverkningar under behandlingen, oavsett orsak, hos 8,0 procent av patienterna. Biverkningar som resulterade i permanent utsättning (två eller fler patienter) var förhöjt ALAT (0,6 %), utmattning (0,6 %), förhöjt ASAT (0,5 %), överkänslighet (0,3 %) och trombocytopeni (0,3 %).

TLV:s diskussion

De viktigaste resultaten i den pivotala, enarmade fas I/II-studien LIBRETTO-001 var följande för gruppen av behandlingsnaiva patienter: Svansfrekvens (ORR) 84,1 procent, median svardsduration 20,2 månader, median PFS 22,0 månader, median OS ej uppnått.

Svansfrekvensen (ORR) bedömdes av EMA som kliniskt relevant. Den observerades oberoende av behandlingslinje, men med högre ORR i behandlingsnaiva patienter.

Trots att ORR var högre i behandlingsnaiva patienter var median-PFS och median svardsduration kortare i denna patientgrupp än för tidigare behandlade patienter. Företagets kommentar i EPAR om detta var att det troligen beror på slumpmässig statistisk variation i jämförelsen av punkttestimat i ett litet dataset i en pågående studie.

Effekten vad gäller ORR observerades konsekvent i de fördefinierade subgrupperna (utgående från exempelvis ålder, kön, etnicitet, ECOG score, rökstatus med mera) med undantag för subgrupper baserade på vilka gener som utgjorde fusionspartner till RET. ORR var högre hos patienter med CCDC6-RET (81 %) än hos patienter med KIF5B-RET (56 %). EMA kommenterar att oberoende av fusionspartner var svarsfrekvensen högre än vad som är fallet med kemoterapi och immuncheckpointinhibitorer.

EMA bedömer svaren som hållbara och KM-estimatet för median-PFS och -OS gav anledning att förvänta sig en bestående effekt av behandlingen. Man nämner också att kliniskt relevanta intrakraniella svar observerades med selperkatnib hos patienter med CNS-metastaser, vilket representerar en signifikant fördel jämfört med kemoterapibehandling.

Att studien är enarmad är en svaghet, liksom att resultaten vad gäller överlevnad, särskilt OS, är baserade på ett litet antal händelser.

Marknadsgodkännandet för den utökade indikationen är villkorat. Företaget skall inkomma med längre uppföljningsdata från LIBRETTO-001 samt genomföra studien LIBRETTO-431, en randomiserad fas III-studie i behandlingsnaiva patienter med lokalt avancerad eller metastaserande RET-fusionpositiv NSCLC. I LIBRETTO-431 jämförs selperkatnib med platinabaserad pemetrexedbehandling med eller utan pembrolizumab.

TLV:s bedömning: Objektiv svarsfrekvens (ORR) bedöms som kliniskt relevant. Studiens huvudsakliga svagheter är avsaknad av kontrollarm och omogna överlevnadsdata.

1.4.2 Indirekta jämförelser

Klinisk effekt av jämförelsealternativet pralsetinib (Gavreto)

Pralsetinib är en proteinkinashämmare som är selektivt riktad mot onkogen RET-fusionsproteiner. Den rekommenderade dosen är 400 mg en gång dagligen. Behandlingen ska fortsätta tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Förekomsten av en RET-genfusion ska, liksom för selperkatnib, bekräftas med ett validerat test innan behandling med pralsetinib inleds vid NSCLC.

Indikationen för Gavreto är identisk med den för Retsevmo: ”Gavreto som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med RET-fusionspositiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte tidigare behandlats med en RET-hämmare.”

Pivotal studie BLU-667-1101 (ARROW)

Effekten av pralsetinib för behandling av patienter med RET-fusionpositiv avancerad NSCLC undersöktes i studien BLU-667-1101 (ARROW), en multicenter, enarmad, öppen, multikohort fas I/II-studie^{20,21}. I studien inkluderades, i separata kohorter, patienter med RET-fusionpositiv avancerad NSCLC som hade progredierat på platinabaserad kemoterapi samt patienter som progredierat på annan föregående behandling än platinabaserad eller som var systemiskt behandlingsnaiva. Studien var pågående vid tidpunkten för marknadsgodkännandet.

²⁰ Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, Lee DH, Besse B, Baik CS, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2021 Jul;22(7):959-969.

²¹ Griesinger F, Curigliano G, Thomas M, Subbiah V, Baik CS, Tan DSW et al. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial. *Ann Oncol.* 2022 Nov;33(11):1168-1178.

Samtliga NSCLC-patienter hade lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom med mätbar sjukdom enligt RECIST v1.1 och hade en RET-fusion påvisad med lokalt test.

Det primära effektmåttet var objektiv svarsfrekvens (ORR) enligt RECIST v1.1 utvärderat av en blindad oberoende granskningsgrupp (BICR, blinded independent central review). Sekundära effektmått inkluderade svarsduration (DOR), progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS).

I ARROW inkluderades 233 patienter med RET-fusionpositiv avancerad NSCLC som behandlades med en startdos på 400 mg oralt en gång dagligen, inklusive 75 patienter som var behandlingsnaiva och 136 patienter som tidigare erhållit platinabaserad kemoterapi. Vid den senaste databrytpunkten var medianuppföljningstiden 17,1 månader.

Baslinjekaraktäristika för patienterna redovisas i nedanstående tabell 3.

Tabell 3. Baslinjekaraktäristika för patienter i ARROW

	Treatment-naïve			Prior treatment		RET fusion-positive NSCLC (n = 233)
	All (n = 75)	Before eligibility revision (n = 47) ^a	After eligibility revision (n = 28) ^a	Prior platinum-based chemotherapy (n = 136)	Prior non-platinum systemic therapy (n = 22)	
Median age (range), years	63 (30-87)	65 (30-87)	56 (35-87)	59 (26-85)	61 (47-84)	60 (26-87)
Male, n (%)	39 (52)	26 (55)	13 (46)	65 (48)	7 (32)	111 (48)
Race, n (%)						
White	52 (69)	30 (64)	22 (79)	55 (40)	14 (64)	121 (52)
Asian	17 (23)	13 (28)	4 (14)	70 (51)	5 (23)	92 (39)
Other/unknown	6 (8)	4 (9)	2 (7)	11 (8)	3 (14)	20 (9)
Smoking history, n (%)						
Current/former	32 (43)	21 (45)	11 (39)	48 (35)	4 (18)	84 (36)
Never	41 (55)	25 (53)	16 (57)	86 (63)	18 (82)	145 (62)
Unknown	2 (3)	1 (2)	1 (4)	2 (1)	0	4 (2)
ECOG PS, n (%)						
0	31 (41)	18 (38)	13 (46)	37 (27)	10 (45)	78 (33)
1	43 (57)	28 (60)	15 (54)	94 (69)	12 (55)	149 (64)
2 ^b	1 (1)	1 (2)	0	5 (4)	0	6 (3)
Brain metastases, n (%) ^c	25 (33)	17 (36)	8 (29)	54 (40)	8 (36)	87 (37)
RET fusion partner, n (%)						
KIF5B	50 (67)	33 (70)	17 (61)	98 (72)	16 (73)	164 (70)
CCDC6	13 (17)	5 (11)	8 (29)	24 (18)	4 (18)	41 (18)
NCOA4	1 (1)	0	1 (4)	0	0	1 (<1)
Other	11 (15)	9 (19)	2 (7)	14 (10)	2 (9)	27 (12)
RET local testing method, n (%)						
NGS	54 (72)	—	—	112 (82)	19 (86)	185 (79)
Tissue	36 (48)	—	—	50 (37)	14 (64)	100 (43)
Plasma ^d	12 (16)	—	—	20 (15)	5 (23)	37 (16)
Unknown	6 (8)	—	—	42 (31)	0	48 (21)
FISH	20 (27)	—	—	19 (14)	3 (14)	42 (18)
Other	1 (1)	—	—	5 (4)	0	6 (3)
Prior therapy type, n (%)						
Platinum-based chemotherapy	0	0	0	136 (100)	0	136 (58)
Non-platinum-based chemotherapy	0	0	0	0	2 (9)	2 (1)
Multikinase inhibitor	0	0	0	38 (28)	6 (27)	44 (19)
PD-L1 inhibitor	0	0	0	55 (40)	14 (64)	69 (30)

ctDNA, circulating tumour DNA; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FISH, fluorescence in situ hybridization; ITT, intent-to-treat; NSCLC, non-small-cell lung cancer; NGS, next-generation sequencing; PD-L1, programmed cell death/programmed cell death ligand-1.

^aProtocol amendment July 2019; this amendment expanded inclusion criteria to allow recruitment of treatment-naïve patients eligible for standard platinum-based therapy who had previously not been permitted.

^bECOG PS of 2 was permitted before protocol amendment in July 2018.

^cHistory of or current.

^dIf local testing method is NGS but specimen type is missing, and ctDNA testing method is also NGS and specimen type is available, the specimen type used in ctDNA test is applied.

Klinisk effekt

Resultaten vad gäller det primära effektmåttet (ORR) och för sekundära effektmått visas i nedanstående tabell 4²². Mediantiden till första svar var 1,8 månader för hela patientpopulationen (spänn: 0,9-11,4 månader), liksom för patienter tidigare behandlade med platinabaserad kemoterapi (spänn: 1,3-11,4 månader) och behandlingsnaiva patienter (spänn: 0,9-6,1 månader).

ORR för de 233 patienterna med RET-fusionpositiv avancerad NSCLC i effektpopulationen var 64,4 procent (95 % KI: 57,9-70,5) och median DOR var 22,3 månader (95 % KI: 14,7-NR²³).

Tabell 4. Resultat för primärt effektmått (BICR bedömd) och sekundära effektmått i ARROW (effektpopulationen)

	Treatment-naive			Prior treatment		RET fusion-positive NSCLC (n = 233)
	All (n = 75)	Before eligibility revision (n = 47) ^a	After eligibility revision (n = 28) ^a	Prior platinum-based chemotherapy (n = 136)	Prior non-platinum systemic therapy (n = 22)	
ORR, % (95% CI)	72 (60-82)	68 (53-81)	79 (59-92)	59 (50-67)	73 (50-89)	64 (58-71)
Best overall response, n (%)						
CR	4 (5)	4 (9)	0	7 (5)	0	11 (5)
PR	50 (67)	28 (60)	22 (79)	73 (54)	16 (73)	139 (60)
SD	14 (19)	9 (19)	5 (18)	43 (32)	4 (18)	61 (26)
PD	5 (7)	5 (11)	0	6 (4)	2 (9)	13 (6)
NE	2 (3)	1 (2)	1 (4)	7 (5)	0	9 (4)
DCR, % (95% CI) ^b	91 (82-96)	87 (74-95)	96 (82-100)	90 (84-95)	91 (71-99)	91 (86-94)
CBR, % (95% CI) ^c	80 (69-88)	74 (60-86)	89 (72-98)	74 (66-81)	77 (55-92)	76 (70-82)
Median time to first response (range), months	1.8 (0.9-6.1)	1.8 (0.9-5.6)	1.8 (1.7-6.1)	1.8 (1.3-11.4)	1.8 (1.6-5.5)	1.8 (0.9-11.4)
Median DOR (95% CI), months	NR (9.0-NR)	11.0 (7.4-NR)	NR (NR-NR)	22.3 (15.1-NR)	NR (9.2-NR)	22.3 (14.7-NR)
DOR rate, % (95% CI)						
6-month	84 (73-95)	79 (63-94)	93 (81-100)	83 (74-91)	93 (81-100)	84 (78-91)
12-month	54 (34-74)	49 (29-69)	NR (NR-NR)	68 (57-80)	56 (25-87)	64 (55-73)
Median follow-up (95% CI), months	7.4 (6.4-9.5)	11.1 (9.5-13.6)	5.6 (4.3-6.5)	16.7 (12.9-18.5)	18.5 (7.7-22.0)	12.4 (9.3-16.6)
Median PFS (95% CI), months ^d	13.0 (9.1-NR)	10.9 (7.7-NR)	NR (NR-NR)	16.5 (10.5-24.1)	12.8 (9.1-NR)	16.4 (11.0-24.1)
PFS rate, % (95% CI)						
6-month	80 (71-90)	75 (62-88)	89 (78-100)	72 (64-80)	76 (58-94)	75 (69-81)
12-month	53 (38-68)	44 (28-60)	84 (70-99)	57 (48-66)	52 (29-76)	56 (49-63)
Median follow-up (95% CI), months	9.2 (8.6-11.0)	13.2 (11.0-14.8)	8.2 (7.3-9.1)	18.4 (13.2-19.8)	20.2 (9.3-23.8)	12.9 (11.1-17.5)

CBR, clinical benefit rate; CI, confidence interval; CR, complete response; DCR, disease control rate; DOR, duration of response; ITT, intent-to-treat; NSCLC, non-small-cell lung cancer; NE, not evaluable; NR, not reached; ORR, overall response rate; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PR, partial response; QD, once daily; SD, stable disease.

^aProtocol amendment July 2019; this amendment expanded inclusion criteria to allow recruitment of treatment-naive patients eligible for standard platinum-based therapy who had previously not been permitted.

^bConfirmed CR or PR or SD.

^cCR or PR or SD of ≥ 16 weeks.

^dEvaluated in all patients with RET fusion-positive NSCLC who initiated 400 mg QD pralsetinib by 22 May 2020.

I ARROW (N=528) var 37,8 procent av patienterna 65 år eller äldre. Överlag observerades inga skillnader i farmakokinetik, säkerhet eller effekt jämfört med yngre patienter.

²² Griesinger F, Curigliano G, Thomas M, Subbiah V, Baik CS, Tan DSW et al. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial. *Ann Oncol.* 2022 Nov;33(11):1168-1178.

²³ NR = ej uppnått (not reached)

Komparativ effekt och säkerhet

För att uppskatta komparativ effekt och säkerhet av selperkatnib och pralsetinib har företaget genomfört en indirekt jämförelse i form av en MAIC²⁴. De data som låg till grund för jämförelsen var följande:

- Selperkatnib: individuella patientdata från LIBRETTO-001, databrytpunkt 15 juni 2021²⁵.
- Pralsetinib: de senast rapporterade resultaten för NSCLC från studien ARROW, databrytpunkt 4 mars 2022²⁶.

[-----]
-----].

Metod

- [-----]
- [-----]
 - [-----]²⁷
 - [-----]
 - [-----]
 - [-----]
-----]
 - [-----]

[-----]
-----]

[-----]
-----]²⁸ [-----]
-----]²⁹

[-----]
-----]

- [-----]
- [-----]
 - [-----]
 - [-----]
 - [-----]
 - [-----]
 - [-----]
-----]
 - [-----]

²⁴ MAIC = matching-adjusted indirect comparison

²⁵ Drilon A, Subbiah V, Gautschi O, Tomasini P, de Braud F, Solomon BJ et al. Selperkatnib in Patients With *RET* Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 10;41(2):385-394.

²⁶ Besse B, Griesinger F, Curigliano G, Thomas M, Subbiah V, Baik CS et al. Updated efficacy and safety data from the phase I/II ARROW study of pralsetinib in patients (pts) with advanced *RET* fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S1083-S1084.

²⁷ [-----]
-----]

²⁸ [-----]
-----]

²⁹ [-----]
-----]

- [-----]
-----]
- [-----]
-----]
- [-----]
-----]

[-----]
-----]
-----]
-----]30 [-----]

[-----]

Tabell 5. [-----]

<p><i>Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).</i></p>
--

[-----]
[-----]

Resultat

[-----]
[-----]
-----]
-----]

³⁰ [-----]
-----]

Figur 3. [-----]
[-----]

*Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 §
offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).*

[-----]
[-----]
[-----]
[-----]
[-----]
[-----]
[-----]
[-----]
[-----]
[-----]

Tabell 6. [-----]

*Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 §
offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).*

[-----]
[-----]
[-----]
[-----]
[-----]

Figur 4. [-----]

-----]

*Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 §
offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).*

[-----]

-----]

Tabell 7. [-----]

*Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 §
offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).*

[-----]
[-----]
[-----]

-----]

Tabell 8. [-----]

*Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 §
offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).*

[-----]
[-----]

TLV:s diskussion

Eftersom den pivotala studien för selperkatiniib, LIBRETTO-001, var enarmad hämtades data för effektjämförelser mot pralsetiniib från motsvarande pivotala studie, ARROW.

För den indirekta jämförelsen användes MAIC-analys där man justerade för olikheter i baslinjekaraktäristika mellan populationerna. De kliniska effektmått som jämfördes var [-----
-----]

[-----

-----]

[-----

-----]

Överlag är studierna ARROW och LIBRETTO-001 mycket lika med avseende på vilka patienter som inkluderats. En skillnad i inklusionskriterierna var att en ändring i protokollet gjorde att ARROW begränsades till ECOG PS 0–1 efter att studien påbörjats, medan LIBRETTO-001 inkluderade patienter med ECOG PS 0-2. Andelen patienter med ECOG PS2 skilde sig därför mellan studierna särskilt vad gäller behandlingsnaiva patienter men andelen var i båda studierna låg (<6%) och matchades för i MAIC. En annan skillnad var att behandlingsnaiva patienter inledningsvis endast inkluderades i ARROW om de inte var kandidater för tillgängliga standardbehandlingar. I den kohort som användes för MAIC hade [---] procent av de behandlingsnaiva patienterna i ARROW inkluderats utan denna restriktion, det vill säga enligt samma kriterier som för LIBRETTO-001. Enligt företaget är det oklart vilken påverkan denna skillnad i initiala inklusionskriterier har på resultaten av MAIC.

I MAIC kunde företaget justera för de flesta av de kända viktiga prognostiska faktorerna identifierade i en systematisk litteratursökning 2020. Matchningen gjorde att patientpopulationerna blev väl balanserade med avseende på de faktorer man matchade för. För några av kovariaterna saknades dock data vilket gjorde att man fullt ut inte kunde följa rekommendationerna från NICE som säger att matchning skall genomföras för samtliga prognostiska faktorer och effektmodifierare vid en oförankrad MAIC³¹.

[-----

-----]

Antalet behandlingsnaiva patienter som erhållit selperkatiniib är relativt litet, och den effektiva provstorleken minskar ytterligare till följd av viktningen i MAIC.

På grund av de ovan nämnda skälen finns alltså osäkerheter vad gäller resultaten av de indirekta jämförelserna.

Slutligen kan nämnas att effekten av respektive behandling observerats i samtliga fördefinierade subgrupper för både selperkatiniib och pralsetiniib, med ett undantag: för selperkatiniib fanns en skillnad i effekt beroende på RET-fusionspartner (se TLV:s diskussion avseende den

³¹ National Institute for Health and Care Excellence, NICE. (Dec 2016). NICE DSU technical support document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. Available: <http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/population-adjusted-indirect-comparisons-maic-and-stc/>

pivotala studien under avsnitt 1.4.1). Den planerade fas III-studie som nämndes i den diskussionen kommer att ge mer kunskap om huruvida fusionspartner är en prediktiv faktor för behandlingssvar efter selperkatnibbehandling.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, med stöd av en indirekt jämförelse, att selperkatnib har jämförbar effekt avseende [-----] med det relevanta jämförelsealternativet, pralsetinib.

TLV bedömer att resultatet från den indirekta jämförelsen är behäftat med högre osäkerheter än resultat från en väl utförd direkt jämförelse.

2 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en kostnadsjämförelse mellan Retsevmo (selperkatnib) och Gavreto (pralsetinib). Företaget anser att effekten mellan Retsevmo och Gavreto är jämförbar för patienter med RET-fusionspositiv NSCLC samt att behandling med Retsevmo är kostnadsbesparande jämfört med behandling med Gavreto.

2.1 Kostnader och resursutnyttjande

2.1.1 Dosering/administrering

Retsevmo

Rekommenderad dosering av Retsevmo vid RET-fusionspositiv NSCLC är 320 mg per dag för patienter som väger minst 50 kg och 240 mg per dag för övriga patienter.

I produktresumén för Retsevmo anges tre dosjusteringar.

Gavreto

Rekommenderad dosering för Gavreto vid RET-fusionspositiv NSCLC är 400 mg en gång per dag.

Enligt produktresumén för Gavreto kan dosen sänkas i steg om 100 mg till minimidosen 100 mg en gång dagligen vilket i praktiken också innebär tre dosjusteringar.

2.1.2 Kostnader för läkemedlet

Läkemedelskostnaderna för Retsevmo respektive Gavreto redovisas i tabell 9.

Tabell 9. Läkemedelskostnad för Retsevmo respektive Gavreto, SEK, AUP

Läkemedel	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris per mg/kapsel	Pris per förpackning
Retsevmo	80 mg	112 kapslar	5,35 kr	47 894,85 kr
Retsevmo	40 mg	56 kapslar	5,26 kr	12 008,40 kr
Gavreto	100 mg	120 kapslar	4,28 kr	51 307,38 kr

Företagets hälsoekonomiska analys baseras på dosen 320 mg per dag för vilken den dagliga läkemedelskostnaden för Retsevmo vid ansökt AUP uppgår till cirka 1 711 kronor (80 mg) respektive 1 715 kr (40 mg). Detta motsvarar en kostnad på cirka 47 895 kronor (80 mg) respektive 48 034 kr (40 mg) per cykel om 28 dagar. För Gavreto motsvarar detta en kostnad på 47 877 kr per cykel om 28 dagar. Läkemedelskostnaderna för respektive läkemedel vid rekommenderad standarddos redovisas i tabell 10.

Tabell 10. Läkemedelskostnad för Retsevmo respektive Gavreto, SEK, AUP.

Läkemedel	Styrka	Förp. stl.	Patientens kroppsvikt	Rekommenderad daglig dos enligt SmPC	Kostnad per dag	Kostnad per cykel om 28 dagar
Retsevmo	80 mg	112	≥ 50 kg	320 mg (4 kapslar)	1 710,53 kr	47 894,84 kr
			<50 kg	240 mg (3 kapslar)	1 282,90 kr	35 921,14 kr
Retsevmo	40 mg	56	≥ 50 kg	320 mg (8 kapslar)	1 715,49 kr	48 033,72 kr
			<50 kg	240 mg (6 kapslar)	1 286,61 kr	36 025,08 kr
Gavreto	100 mg	120	NA	400 mg (4 kapslar)	1 710,25 kr	47 887,00 kr

2.1.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

I företagets kostnadsjämförelse inkluderas vårdkostnader för Retsevmo och Gavreto som baseras på Södra sjukvårdsregionens prislista från 2022³². Vidare har företaget antagit en frekvens för resursutnyttjande per år. Dessa är hämtade från TLV:s tidigare utvärderingar av Retsevmo (dnr 1347/2021³³) respektive Gavreto (dnr 3599/2021). Enligt företaget innebär behandling med Retsevmo lägre vårdkostnader och resursutnyttjande. Dessa kostnader presenteras i tabell 11.

Tabell 11: Enhetskostnader och vårdkostnader och resursutnyttjande i företagets analys

Retsevmo	Enhetskostnad*	Frekvens per vecka		Kostnad per år
		PFS	PD	
CT	2 342 kr	0,14	0,14	34 100 kr
Besök hos onkolog	2 507 kr	0,17	0,29	59 967 kr
Övriga smärre kostnader (t.ex. leverfunktionstest, elektrolyter)	90 kr	1	1	4 680 kr
Kostnader i livets slutskede		-		76 927 kr
Totalt				175 674 kr
Gavreto	Enhetskostnad*	Frekvens per år		Kostnad per år
		PFS	PD	
Återbesök onkologi, strålningsfysik	2 507 kr	9,61	7,91	43 923 kr
Thoraxröntgen	493 kr	6,79	6,5	6 552 kr
DT thorax och buk med iv kontrast (kod 83980)	2 342 kr	0,62	0,24	2 014 kr
DT huvud och hals med iv kontrast	2 515 kr	0,35	0,42	1 937 kr
EKG, 12 avledningar, standard	455 kr	1,04	0,88	874 kr
Läkarbesök i primärvård	500 kr	20,7	34,79	27 745 kr
Besök hos annan personal, onkologi och strålningsfysik	1 051 kr	12	12	25 224 kr
Psykolog eller kurator i primärvård	949 kr	0	26,09	24 759 kr
Kostnader i livets slutskede		-		76 927 kr
Totalt				209 955 kr

*Baserad på Södra sjukvårdsregionens prislista för 2022.

2.1.4 Kostnader för biverkningar

Företaget har antagit en generisk kostnad per biverkning på 500 kronor för respektive läkemedel. Kostnaderna för behandling av biverkningar som tillämpas i företagets analys uppgår till 6 975 kronor för Gavreto respektive 1 130 kronor för Retsevmo. Frekvens av biverkningar för respektive läkemedel i företagets analys baseras på studiedata från ARROW respektive uppdaterade data från LIBRETTO-001. Andelen behandlingsrelaterade biverkningar av grad ≥ 3 var fler vid behandling med Gavreto än Retsevmo (62,6 % respektive 40,2%).

2.1.5 Övriga direkta kostnader

Företaget har antagit en engångskostnad på 76 927 kronor för vård i livets slutskede för respektive läkemedel (med hänvisning till TLV:s utredning av Gavreto, dnr 3599/2021).

³² Regionala Priser och Ersättningar för Södra Sjukvårdsregionen 2022. <https://sodrasjukvardsregionen.se/download/regionala-priser-och-ersattningar-for-sodra-sjukvardsregionen-2022/?wpdmdl=24791&refresh=6390a1ee1c6ad1670423022>

³³ Ansökan avsåg samtliga, vid den tidpunkten, godkända indikationer för Retsevmo. Företaget valde att dra tillbaka ansökan den 21 september 2021.

2.1.6 Indirekta kostnader

Företaget har inte inkluderat några indirekta kostnader.

TLV:s diskussion

Mot bakgrund av att effekten för Retsevmo och Gavreto bedömts vara jämförbar tar TLV enbart hänsyn till faktiska skillnader i läkemedelskostnader i sin analys. Eftersom behandling med Retsevmo respektive Gavreto pågår fram till progression och behandlingseffekten bedöms som jämförbar antas ingen skillnad i behandlingstid. TLV anser att en eventuell skillnad i relativ dosintensitet (RDI) kan ha betydelse för läkemedelskostnaden.

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att TLV, i likhet med företaget, bedömer att Retsevmo har en jämförbar effekt med den för Gavreto baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. TLV inkluderar endast skillnader i läkemedelskostnad mellan Retsevmo och Gavreto där hänsyn tas till dosreduktion och relativ dosintensitet.

3 Resultat

3.1 Företagets kostnadsjämförelse

Enligt resultatet i företagets kostnadsjämförelse innebär behandling med Retsevmo en kostnadsbesparing på cirka 40 000 kronor i jämförelse med Gavreto. Läkemedelskostnaderna för Retsevmo är enligt företagets analys högre än läkemedelskostnaderna för Gavreto, Däremot antar företaget att vårdkostnaderna för Retsevmo är lägre än för Gavreto, vilket innebär en kostnadsbesparing, se tabell 12.

Tabell 12. Resultat i företagets kostnadsjämförelse

	Retsevmo	Gavreto	Skillnad
Läkemedelskostnader	624 754 kr*	624 652 kr	102 kr
Övriga vårdkostnader (inkl. biverkningar)	176 804 kr	216 930 kr	-40 126 kr
Totala behandlingskostnader per år	801 558 kr	841 582 kr	-40 024 kr

*Årlig läkemedelskostnad för Retsevmo baseras på kapslar i styrkan 80 mg vid en dosering på 320 mg/dag och beräknas utifrån 365,24 dagar/år.

3.2 TLV:s kostnadsjämförelse

TLV:s analys avseende läkemedelskostnad vid rekommenderad dos skiljer sig inte från företagets. TLV har i likhet med företaget, bedömt att Retsevmo har en jämförbar effekt med den för Gavreto och TLV:s hälsoekonomiska bedömning baseras därmed på en kostnadsjämförelse. TLV inkluderar endast läkemedelskostnader för Retsevmo och Gavreto där hänsyn tas till dosreduktion och relativ dosintensitet.

I särskilda fall kan det vara nödvändigt att göra en dosreducering, varpå TLV har valt att göra en analys utifrån de dosjusteringar som rekommenderas för respektive läkemedel

TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Retsevmo är i nivå med läkemedelskostnaden för Gavreto vid respektive dosjustering vilket framgår av sammanställningen i tabell 13. En dosreducering har således liten påverkan på läkemedelskostnaden som helhet. Detta stöds även av den relativa dosintensiteten som anges för den RET-fusions positiva NSCLC säkerhetspopulationen i LIBRETTO-001 respektive ARROW, 92,7 procent³⁴ respektive 92,1 procent³⁵ i median.

Tabell 13. TLV:s kostnadsjämförelse vid dosreducering av Retsevmo respektive Gavreto, SEK, AUP

Dos	Retsevmo*		Gavreto	
	Dos per dag	Kostnad per dag	Dos per dag	Kostnad per dag
Rekommenderad dos	320 mg (4 kapslar à 80 mg)	1 710,53 kr	400 mg (1x4 kapslar à 100 mg)	1 710,25 kr
1: a dosjustering	240 mg (2 kapslar à 80 mg och 2 kapslar à 40 mg)	1 284,14 kr	300 mg (3 kapslar à 100 mg)	1 282,68 kr
2: a dosjustering	160 mg (2 kapslar à 80 mg)	855,27 kr	200 mg (2 kapslar à 100 mg)	855,12 kr
3:e dosjustering	80 mg (2 kapslar à 40 mg)	428,87 kr	100 mg (1 kapsel à 100 mg)	427,56 kr

* Dosjustering för Retsevmo baseras på kroppsvikt \geq 50 kg och styrka (40 och/eller 80 mg) enligt möjlig administrering av 2 gånger dagligen enligt rekommendation.

³⁴ Retsevmo - European Public Assessment Report, EMA/583379/2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/retsevmo-h-c-005375-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf

³⁵ Gavreto – European Public Assessment Report, EMA/CHMP/41191/2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report_en.pdf

1.2.1 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheterna i jämförelsen av läkemedelskostnader bedöms vara låg. TLV menar att det finns viss osäkerhet kring andelen patienter som behöver en dosreducering för respektive läkemedel, vilket kan komma att påverka den genomsnittliga läkemedelskostnaden. Dosreduceringar sker generellt under kortare perioder och dosintensiteten för den RET-fusions positiva säkerhetspopulationen i LIBRETTO-001 respektive ARROW är i nivå med varandra. I detta fall ser TLV det därför som osannolikt att dessa faktorer skulle påverka läkemedelskostnaderna i någon större utsträckning, även över en längre tidshorisont.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget skattar att [-----] till [-----] patienter per år kommer att vara aktuella för behandling med Retsevmo till en förväntad fullskaleförsäljning på cirka [-----] miljoner kronor per år.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Retsevmo och Gavreto baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. I TLV:s kostnadsjämförelse tas hänsyn till dosreduktion och relativ dosintensitet. TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Retsevmo är i nivå med läkemedelskostnaden för Gavreto.

Sammantaget bedömer TLV att läkemedelskostnaden vid rekommenderad dos och ansökt pris för Retsevmo är i nivå med den för Gavreto och rimliga för behandling av patienter med RET-fusionspositiv avancerad NSCLC som inte tidigare behandlats med RET-hämmare.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i Storbritannien utvärderar för närvarande Retsevmo (selperkatinitib) för samma indikation som denna ansökan avser³⁶.

Scottish Medicines Consortium (SMC) har utvärderat Retsevmo (selperkatinitib) jämfört med docetaxel för behandling av vuxna med RET-fusionspositiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) och beslutat att inte rekommendera läkemedlet. SMC har bedömt att kostnaderna av Retsevmo inte är rimliga i förhållandet till nyttan³⁷.

4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bland annat pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder. Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 14. Pris- och subventionsuppgifter

Country	Reimbursed indications and date for reimbursement	Price per 112 tablets of 80 mg	Comments
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]
[-]	[-]	[-]	[-]

³⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/TA760/documents/129>

³⁷ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/selpercatinitib-retsevmo-nsclc-full-smc2371/>

[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

5 Regler och praxis

5.1 Den etiska plattformen

I förarbetena 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. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

5.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

5.3 Praxis

Lumykras (dnr 141/2022)

I augusti 2022 beslutade TLV att Lumykras skulle ingå i läkemedelsförmånerna. Lumykras subventioneras i likhet med föreliggande förslag till beslut, som monoterapi för behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Lumykras används dock för behandling av lungcancer med annan mutation.

6 Sammanvägning

Ungefär 80 procent av alla lungcancerfall är icke-småcellig lungcancer (NSCLC). En till två procent av alla patienter med NSCLC utvecklar sjukdomen på grund av en genetisk förändring i form av en RET-fusion.

Retsevmo (selperkatiniib) är en selektiv hämmare av RET-tyrosinkinasreceptorn. Genom att blockera aktiviteten hos RET hämmar selperkatiniib cancercellernas delning och spridning.

Retsevmo som monoterapi är avsett för behandling av vuxna med RET-fusionspositiv avancerad NSCLC, som inte tidigare behandlats med RET-hämmare.

TLV bedömer, i likhet med företaget, att Gavreto (pralsetiniib) är relevant jämförelsealternativ till Retsevmo. Detta eftersom Gavreto har samma indikation för NSCLC som Retsevmo och ingår i läkemedelsförmånerna.

Selperkatiniib har utvärderats i fas I/II-studien LIBRETTO-001.

Eftersom det saknas studier som direkt jämför effekten av Retsevmo med Gavreto har företaget gjort indirekta jämförelser med hjälp av data för pralsetiniib från studien ARROW.

De indirekta jämförelserna visade [-----

-----].

Resultaten av effektjämförelser mellan selperkatnib och jämförelsealternativet är förknippade med osäkerheter eftersom den pivotala studien är en enarmad fas I/II-studie med omogna data och indirekta jämförelser har använts.

TLV bedömer att den kliniska effekten av selperkatnib och pralsetinib är jämförbar.

Mot bakgrund av att den kliniska effekten mellan Retsevmo och relevant jämförelsealternativ Gavreto bedöms vara jämförbar, baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Retsevmo vid ansökt AUP är i nivå med läkemedelskostnaden för Gavreto.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att den dagliga läkemedelskostnaden för Retsevmo, vid rekommenderad standarddos för patienter med en kroppsvikt ≥ 50 kg uppgår till 1 715,49 kronor (40 mg) respektive 1 710,53 kronor (80mg). Läkemedelskostnaden per behandlingscykel om 28 dagar för Retsevmo uppgår till 52 236,67 kronor (40 mg) respektive 52 085,64 kronor (80 mg).

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsning och villkor. Subventioneras endast som monoterapi för behandling av vuxna med RET-fusionspositiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC), som inte tidigare behandlats med RET-hämmare.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

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

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

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

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