

SÖKANDE

Janssen-Cilag AB

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 27 maj 2025 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer de alternativa försäljningspriserna till samma belopp som AIP (apotekens inköpspris).

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP ¹ (SEK)
Balversa	Tablett	3 mg	84 st	415130	89 824	91 124
Balversa	Tablett	4 mg	56 st	454312	89 824	91 124
Balversa	Tablett	5 mg	28 st	442428	89 824	91 124

¹ Apotekens utförsäljningspris

ANSÖKAN

Janssen-Cilag AB (företaget) har den 3 oktober 2024 ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Till stöd för sin ansökan har företaget kommit in med ett kliniskt underlag i form av en medicinsk dossier och resultat från en klinisk studie där Balversa jämförs mot kemoterapi (vinflunin eller docetaxel). I företagets underlag ingår även en hälsoekonomisk analys i form av en kostnadsnyttoanalys som jämför Balversa mot Javlor (vinflunin).

På TLV:s begäran har företaget även kommit in med en hälsoekonomisk analys i form av en kostnadsnyttoanalys som jämför Balversa mot "ingen behandling". Till stöd för antaganden om relativ effekt hänvisar företaget till resultat från en klinisk studie där effekt och säkerhet vid behandling med Javlor jämförts med bästa understödjande vård.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

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

- Företaget har visat att Balversa har en bättre effekt än jämförelsealternativet "ingen behandling".
- Balversa har en högre behandlingskostnad än jämförelsealternativet men kostnaderna bedöms vara rimliga utifrån läkemedlets bättre effekt.
- TLV har vid denna bedömning utgått från att urotelial cancer (cancer i urinblåsan eller i urinsystemet) är ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

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

Läkemedlet Balversa

Läkemedlet Balversa innehåller det verksamma ämnet erdafitinib, som blockerar aktiviteten hos fibroblasttillväxtfaktorreceptor (FGFR)-tyrosinkinas.

Förändringar i FGFR3-genen kan ge upphov till onormalt FGFR3-protein som orsakar okontrollerad tillväxt av cancerceller. Genom att blockera aktiviteten hos FGFR-tyrosinkinas kan Balversa bromsa tillväxt och spridning av cancer med onormalt FGFR3-protein.

Läkemedlet är avsett för behandling av patienter med urotelial cancer. Cancercellerna måste ha förändringar i FGFR3-genen. Balversa ges som ensam behandling till patienter med cancer som inte kan avlägsnas genom kirurgi (icke-resektabel) eller när cancer har spridit sig till andra delar av kroppen (metastatisk), som tidigare behandlats med minst en behandlingslinje som inkluderat immunterapi, i detta fall antikroppar riktade mot programmerad celledöd 1 receptor (PD-1) eller programmerad celledöd-ligand 1 (PD-L1).

Urotelial cancer som inte kan opereras bort eller som spridit sig till andra delar av kroppen är ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad

TLV bedömer att svårighetsgraden för tillståndet är mycket hög då sjukdomen har en stor inverkan på både livslängd och livskvalitet. TLV konstaterar att urotelial cancer med

sjukdomsprogress efter tidigare behandling är en allvarlig sjukdom som saknar bot och leder till en mycket förtida död. Medianöverlevnaden för patienter med urotelial cancer som spridit sig till andra delar av kroppen och som fått kemoterapi och efterföljande underhållsbehandling med immunterapi som primär behandling är knappt två år. Tillståndet resulterar i sjukdomsassocierade besvär såsom smärta och blödningar med stor påverkan på livskvaliteten.

Av 15 § förmånslagen framgår att TLV ska beakta de principer som ska ligga till grund för prioriteringarna i vården, bl.a. behovs- och solidaritetsprincipen, vid bedömningen av om ett läkemedel ska beviljas subvention. Behovs- och solidaritetsprincipen innebär att angelägenhetsgraden är av central betydelse vid prioriteringar i vården (prop. 2001/02:63 s. 44). De patienter som har de största behoven, de svåraste sjukdomarna och den sämsta livskvaliteten ska tilldelas mer av hälso- och sjukvårdens resurser. TLV bedömer därför vilken svårighetsgrad det aktuella tillståndet har för att avgöra vilken kostnad som kan accepteras per vunnen hälsoeffekt för en behandling.

Bedömningen av svårighetsgrad ska göras på gruppnivå för den patientpopulation som är drabbad av tillståndet och med utgångspunkten att dessa patienter står på standardbehandling enligt svensk klinisk praxis. Det är den fas av det medicinska tillståndet där behandling med det nya läkemedlet förväntas ske och hur tillståndet skulle utvecklats utan behandling med det nya läkemedlet som ska beaktas. Hänsyn tas till hur stor hälsoförlusten är över tid för personer som drabbas av tillståndet både vad gäller livskvalitet och påverkan på återstående livslängd. Tillståndets varaktighet och risken att försämrans i framtiden vägs därför in. TLV bedömer svårighetsgraden för ett tillstånd på en fyrgradig skala från låg till mycket hög.

”Ingen behandling” är jämförelsealternativ till Balversa

TLV anser att jämförelsealternativ till Balversa är ”ingen behandling”. Detta eftersom det saknas förutsättningar för TLV att anta att de kliniskt relevanta behandlingsalternativen är kostnadseffektiva.

Enligt 15 § förmånslagen kan ett läkemedel endast omfattas av läkemedelsförmånerna om det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga. Det innebär att kostnaden för det utvärderade läkemedlet måste ställas i relation till ett jämförelsealternativ.

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

När det saknas behandlingsalternativ som är både kliniskt relevanta och kostnadseffektiva kan jämförelsealternativet, enligt TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar, vara ”ingen behandling”.

Företaget anger i ansökan Javlor som det mest relevanta jämförelsealternativet. Företaget motiverar valet av jämförelsealternativ enligt följande. Javlor rekommenderas för den aktuella patientgruppen i de svenska behandlingsriktlinjerna och är det mest använda preparatet i senare behandlingslinjer när cancer har spridit sig till andra delar av kroppen. Företaget uppger även Padcev som ett möjligt jämförelsealternativ till Balversa.

TLV instämmer med företaget att både Javlor och Padcev utgör kliniskt relevanta jämförelsealternativ till Balversa. Båda läkemedlen är godkända för behandling av patienter med urotelial cancer och är enligt nationella behandlingsriktlinjer, senast uppdaterade i februari 2025, rekommenderade behandlingar för patienter där behandling med Balversa kan komma i fråga. Båda behandlingarna används i klinisk praxis. Enligt TLV:s kliniska expert är Padcev förstahandsvalet för patienter som tidigare behandlats med platinum-baserad kemoterapi och immunterapi. Javlor och Padcev är klinikläkemedel och ingår inte i läkemedelsförmånerna.

Behandling med Javlor har inte utvärderats av TLV med avseende på dess kostnadseffektivitet. Det saknas generiska produkter för Javlor och det är osäkert om behandling med Javlor är kostnadseffektiv. TLV har tidigare utfört en hälsoekonomisk bedömning av klinikläkemedlet Padcev, som i utredningen jämfördes mot Javlor. Det finns ett regiongemensamt avtal framtaget som gäller när läkemedlet hanteras via rekvisition. Enligt regionernas samverkansmodell för läkemedel omfattas den återbäring som erhålls enligt avtal i regel av sekretess på företagets begäran. TLV har inte tillgång till det avtalade priset för Padcev och kan därför inte bedöma om kostnaderna för Balversa är rimliga genom att göra en kostnadsnyttoanalys baserad på kostnaderna för Padcev.

På TLV:s begäran har företaget kommit in med en hälsoekonomisk analys som jämför Balversa mot "ingen behandling". Företaget har jämfört behandling med Balversa med bästa understödjande vård. Bästa understödjande vård inkluderar resursanvändning såsom vårdbesök, hemsjukvård, palliativ strålbehandling och smärtlindrande läkemedelsbehandling. Till stöd för de kostnader som antagits vid bästa understödjande vård hänvisar företaget till Javlors registreringsstudie samt behandlingsrekommendationer för cancerrelaterad smärta.

Företaget påpekar att bästa understödjande vård inte är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ för patienter som bedöms vara i stånd att klara behandling. Företagets kliniska expert bekräftar att bästa understödjande vård saknar stöd i både nationella behandlingsriktlinjer och klinisk praxis och inte är relevant att ha som jämförelsealternativ för den aktuella patientpopulationen. Företaget står således fast vid att Balversa bör jämföras med Javlor. Företaget framför att TLV ansett att Javlor var ett relevant jämförelsealternativ vid tidigare utvärderingar av klinikläkemedel, till exempel Padcev (dnr 3870/2021) och Keytruda (dnr 395/2017), för liknande patientgrupper inom urotelial cancer. TLV:s utvärderingar ledde sedermera till positiv rekommendation om användning av rådet för nya terapier (NT-rådet). Vidare framför företaget att priset för Javlor är detsamma idag som det var år 2017, trots inflationen, och att det är rimligt att anta att Javlor än idag är en kostnadseffektiv behandling.

Så som TLV konstaterar ovan är Javlor och Padcev kliniskt relevanta behandlingsalternativ. Eftersom de inte ingår i läkemedelsförmånerna och det i övrigt saknas förutsättningar för TLV att anta att de kliniskt relevanta behandlingsalternativen är kostnadseffektiva blir följden att "ingen behandling" utgör jämförelsealternativ till Balversa. TLV:s val av jämförelsealternativ "ingen behandling" avser ett hypotetiskt scenario där aktuell patientgrupp inte har tillgång till aktiv behandling.

Balversa har bättre effekt än ”ingen behandling”

TLV bedömer att Balversa har bättre effekt än ”ingen behandling” hos patienter med urotelial cancer, med FGFR3-förändringar, som inte kan opereras bort eller som spridit sig till andra delar av kroppen. Detta mot bakgrund av att behandling med Javlor tillsammans med bästa understödjande vård visats vara mer effektiv än enbart bästa understödjande vård.

Basen i den hälsoekonomiska analysen utgörs av en randomiserad öppen klinisk fas III-studie THOR kohort 1. TLV bedömer att evidensen för en kliniskt betydelsefull behandlingseffekt av erdafitinib (Balversa), som ensam behandling, är god då resultat bygger på en randomiserad klinisk fas III-studie där behandling med erdafitinib jämförts med kemoterapi (vinflunin eller docetaxel). TLV bedömer att studiens överförbarhet till den avsedda patientgruppen är god.

THOR-studien omfattar patienter med avancerad urotelial cancer med specifika genetiska förändringar i FGFR3-genen, och vars sjukdom har förvärrats efter behandling med PD-(L)1-hämmare. Studien visar en förbättring av överlevnaden hos patienter behandlade med erdafitinib jämfört med patienter som fick kemoterapi, vinflunin eller docetaxel. Patienter behandlade med erdafitinib levde i median 12,1 månader, jämfört med en total överlevnad (OS) på 7,8 månader i median för gruppen patienter behandlade med kemoterapi. Patienter som behandlades med erdafitinib levde också längre innan sjukdomen förvärrades, kallad progressionsfri överlevnad (PFS), jämfört med gruppen patienter som fick kemoterapi. PFS för patienter som behandlats med erdafitinib var i median 5,6 månader jämfört med 2,7 månader hos de som behandlats med kemoterapi.

För att uppskatta PFS och OS hos patienter som enbart får bästa understödjande vård har företaget valt att utgå från resultat ifrån Javlors registreringstudie där effekt och säkerhet vid behandling med Javlor, i tillägg till bästa understödjande vård, jämförts med enbart bästa understödjande vård. Studien visar en förbättring av OS och PFS hos patienter behandlade med Javlor jämfört med patienter som fick bästa understödjande vård. Patienter som i studien erhöll bästa understödjande vård levde i median 4,6 månader.

Baserat på resultat från Javlors registreringsstudie anser TLV att behandling med Balversa kan antas vara bättre än bästa understödjande vård (”ingen behandling”). Hur stor effektfördel Balversa har i förhållande till bästa understödjande vård bedöms däremot vara osäkert. Patienter rekryterades till Javlors registreringsstudie mellan åren 2003 och 2006, och behandlings-landskapet vid metastaserad urotelial cancer har förändrats sedan 00-talet.

De högre kostnaderna för Balversa bedöms vara rimliga i förhållande till den nytta som behandlingen ger

TLV:s sammanvägda bedömning är att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är i nivå med vad TLV vanligtvis bedömer som rimligt vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

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

TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) beskriver hur TLV anser att en hälsoekonomisk analys bör utformas. Av de allmänna råden framgår att den rekommenderade analysmetoden är kostnadseffektivitetsanalys, främst kostnadsnyttoanalyser med kvalitetsjusterade levnadsår

(QALY) som effektmått. Vid behandlingar som påverkar överlevnaden bör både livskvalitetsvinst och vunna levnadsår redovisas.

Företaget har lämnat in en kostnadsnyttoanalys där kostnader och effekter för behandling med Balversa jämförs mot Javlor. I en kostnadsnyttoanalys ingår både kostnader och effekter där effekten ofta mäts i kvalitetsjusterade levnadsår, vilket i sig innefattar två dimensioner av hälsa: livskvalitet och livslängd.

På begäran av TLV har företaget även kommit in med en hälsoekonomisk analys i form av en kostnadsnyttoanalys där Balversa jämförs mot "ingen behandling", som innebär att patienterna enbart får bästa understödjande vård. Vid jämförelsen mot bästa understödjande vård har företaget utgått från analysen mot Javlor och båda redogörs därför för nedan.

Jämförelse mot Javlor

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per QALY till cirka 630 000 kronor för behandling med Balversa jämfört med Javlor.

TLV bedömer att den totala överlevnaden hos patienter som behandlas med Javlor är underskattad i företagets modellering. TLV justerar företagets antaganden om överlevnad så att risken för att avlida blir densamma i båda behandlingsarmarna efter två år. Det innebär en bättre överlevnad för patientgruppen som behandlas med Javlor. Justeringen innebär att kostnaden per QALY ökar jämfört med företagets grundscenario.

TLV anser även att företagets modellering av behandlingens längd för patienter som erhåller Balversa kan vara underskattad. I enlighet med produktresumén antar företaget att behandling med Balversa endast pågår fram till sjukdomsprogress. TLV bedömer att det är mer lämpligt att skatta behandlingens längd utifrån den data över TTD (tid till behandlingens avbrott) som uppmätts i den kliniska studien. Detta är i enlighet med hur TLV brukar beräkna läkemedelskostnader i de fall studiedata visar att behandling fortsatt efter uppmätt progression. Justeringen innebär att kostnaden per QALY ökar jämfört med företagets grundscenario.

TLV uppskattar kostnaden per QALY vid jämförelse mot Javlor till cirka 950 000 kronor. För att undersöka osäkerheten i analysen har TLV även genomfört känslighetsanalyser. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per QALY mellan cirka 750 000 och 1 140 000 kronor vid jämförelse mot Javlor.

Jämförelse mot bästa understödjande vård

Företagets analys mot bästa understödjande vård utgår från ovan nämnda antaganden TLV gjort i jämförelsen mot Javlor. Företaget har skattat PFS och OS för bästa understödjande vård genom att utgå från TLV:s modellering av överlevnad för Javlor, samt resultat från Javlors registreringsstudie. Företaget antar att de resultat som uppnåddes i Javlors registreringsstudie, där Javlor har jämförts med bästa understödjande vård, kan överföras till patientgruppen i THOR kohort 1.

TLV bedömer att skattningen av Balversas relativa effekt jämfört med bästa understödjande vård är förenad med osäkerheter. TLV kan konstatera att patientkaraktäristika och vilken behandling patienterna har fått tidigare skiljer sig mellan registreringsstudien för Balversa och studien för Javlor. Registreringsstudien för Javlor är från 00-talet och behandlingens landskapet vid spridd urotelial cancer har förändrats. Jämförelsen mot bästa understödjande vård är teoretisk och avser en icke-kliniskt relevant situation där patienter

som är lämpliga för behandling med Balversa står utan aktiv behandling. Detta medför att alla skattningar av relativ effekt och resursutnyttjande hos patientgruppen är svårbedömda. Med anledning av dessa osäkerheter har TLV inte tagit fram något grundscenario utan endast genomfört scenarioanalyser mot bästa understödjande vård. I TLV:s scenarioanalyser varierar antaganden om Balversas relativa effekt och vårdkostnader för patienter som får bästa understödjande vård. Vidare presenterar TLV också en scenarioanalys där behandling med Balversa endast antas pågå till sjukdomsprogress, i enlighet med produktresumén.

TLV inkluderar vanligen kostnaden för eventuellt molekylärgenetiskt test som krävs för att identifiera de patienter som kan förväntas ha nytta av den nya målinriktade behandlingen. Sådan diagnostik för cancer kan sannolikt bli en del av rutinsjukvården framöver. TLV har därför genomfört en analys där kostnaden för molekylärgenetisk testning antas vara noll kronor.

I TLV:s scenarioanalyser mot bästa understödjande vård ligger resultaten inom ett relativt snävt spann kring vad TLV normalt accepterar vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Resultaten varierar mellan cirka 910 000 och 1 150 000 kronor per QALY. Även i TLV:s jämförelse mot Javlor ligger kostnaden per QALY inom ett relativt snävt spann mellan cirka 750 000 och 1 140 000 kronor. Sammantaget bedömer därför TLV att kostnaden per QALY är i nivå med vad TLV normalt accepterar vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), docenten Emelie Heintz, överläkaren Inge Eriksson, läkemedelschefen Maria Landgren, biträdande professorn Martin Henriksson, professorn Sofia Kälveborn Sporrang, forskningsansvarige Monica Persson och överläkaren Maria Strandberg. Ärendet har föredragits av hälsoökonomerna Hannah Almqvist. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredarna Sofi Eriksson och juristen Per Claesson medverkat.

Staffan Bengtsson

Hannah Almqvist

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.

BILAGA

Tillämpliga bestämmelser

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

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

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

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

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

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

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

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

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