

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Balversa (erdafitinib)

Utvärderad indikation

Balversa som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med icke-resekerbar eller metastaserad urotelial cancer (UC), med specifika genförändringar i fibroblasttillväxtfaktorreceptor 3 (FGFR3), som tidigare har behandlats med minst en behandlingslinje innehållande en PD-1- eller PD-L1-hämmare vid icke-resekerbar eller metastaserad sjukdom.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Bifall**

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Balversa (erdafitinib), tablett, L01EN01
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Vuxna patienter med icke-resekerbar eller metastaserad urotelial cancer (UC), med specifika genförändringar i fibroblasttillväxtfaktorreceptor 3 (FGFR3), som tidigare har behandlats med minst en behandlingslinje innehållande en PD-1- eller PD-L1-hämmare vid icke-resekerbar eller metastaserad sjukdom. Patientgruppen omfattar enligt företaget cirka [--] patienter per år.
Företagets prognostiserade försäljning	Cirka [--] kronor per år.
Trepartsöverläggning	Nej.
Sista beslutsdag	-

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Balversa	3 mg	84 st	89 824	91 124
Balversa	4 mg	56 st	89 824	91 124
Balversa	5 mg	28 st	89 824	91 124

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofi Eriksson (medicinsk utredare), Hannah Almqvist (hälsoekonom) och Per Claesson (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 beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Fredrik Liedberg professor/överläkare, Urologkliniken/Skånes universitetssjukhus, Malmö. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det hälsoekonomiska underlag som företaget har lämnat in. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR

Sjukdomens svårighetsgrad	TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög. Patienter med lokalt avancerad eller spridd (metastaserande) urotelial cancer har en låg förväntad överlevnad. Tillståndet resulterar i sjukdomsassocierade besvär såsom smärta och blödningar med kraftigt försämrad livskvalitet. Tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till en mycket förtida död.
Relevant jämförelsealternativ	<p>TLV bedömer att jämförelsealternativ till Balversa är "ingen behandling".</p> <p>TLV instämmer med företaget att läkemedlen Javlor med det verksamma ämnet vinflunin, och Padcev, med det verksamma ämnet enfortumab vedotin, är kliniskt relevanta jämförelsealternativ till Balversa för den indikation som utvärderas. Båda läkemedlen är godkända för behandling av patienter med urotelial cancer och är enligt nationella behandlingsriktlinjer rekommenderade behandlingar för patienter där behandling med Balversa kan komma i fråga. Båda läkemedlen används i klinisk praxis.</p> <p>Javlor och Padcev är klinikläkemedel och ingår inte i läkemedelsförmånerna. TLV har på begäran av NT-rådet gjort en hälsoekonomisk bedömning av Padcev och det finns ett regiongemensamt avtal framtaget mellan regionerna och företaget som tillhandahåller Padcev. TLV har inte kännedom om det avtalade priset för Padcev och kan därför inte bedöma om kostnaderna för användningen av Balversa är rimliga genom att göra en kostnadsnyttoanalys baserad på kostnaderna för Padcev.</p> <p>Det finns offentlig tillgänglig information om Javlors pris. Behandling med Javlor har däremot inte utvärderats av TLV med avseende på dess kostnadseffektivitet. Det saknas generiska produkter för Javlor och det är osäkert om läkemedelsbehandlingen har en rimlig kostnad i förhållande till de hälsovinster den ger. Eftersom det saknas behandlingsalternativ som är både kliniskt relevanta och som kan antas vara kostnadseffektiva anser TLV att "ingen behandling" utgör jämförelsealternativ till Balversa. Förfarandet är i enlighet med TLV:s allmänna råd. Med "ingen behandling" menas att patienterna inte får någon specifik tilläggsbehandling utöver bästa understödjande vård (best supportive care, BSC).</p>
Relativ effekt och säkerhet	<p>Effekt och säkerhet av Balversa i underlag till ansökan är baserad på kohort 1 i studien THOR. THOR är en randomiserad, öppen fas III-studie bestående av patienter med avancerad (icke-resekerbar eller metastaserande) urotelial cancer med specifika genetiska förändringar i fibroblasttillväxtfaktorreceptor (FGFR) 3-genen, och som har progredierat efter en eller två tidigare behandlingar, varav minst en inkluderar immunterapi, dvs. en programmerad celldödsreceptor-1 (PD-1)- eller programmerad celldödsligand-1 (PD-L1)-hämmare (anti-PD-(L)-1), som används vid behandling av lokalt avancerade icke-resekerbart eller metastaserande tillstånd. Studiens huvudsakliga syfte var att visa överlägsenhet avseende effekt med Balversa jämfört med läkarens val av kemoterapi (vinflunin eller docetaxel) genom bedömning av total överlevnad (OS). Sekundärt effektmått utgjordes bland annat av progressionsfri överlevnad (PFS).</p> <p>Studien visade en statistiskt signifikant effektfördel för Balversa avseende total överlevnad och progressionsfri överlevnad jämfört med kemoterapi hos patienter med icke-opererbar eller metastaserad urotelial cancer med FGFR3-förändringar, som tidigare har behandlats med minst en behandlingslinje innehållande en PD-(L)1-hämmare vid icke-opererbar eller metastaserad sjukdom.</p> <p>För att uppskatta effekten (progressionsfri- och total överlevnad) av Balversa jämfört med BSC har företaget utgått från resultat rapporterat från Javlors registreringsstudie (VFL302), där effekt och säkerhet av Javlor som tillägg till BSC jämförts med BSC. Behandling med Javlor visade en effektfördel jämfört med BSC i registreringsstudien. Baserat på resultaten från Javlors registreringsstudie bedömer TLV att behandling med Balveras kan antas vara överlägsen BSC. Hur stor effektfördel Balversa har i förhållande till BSC är däremot osäkert. Patienter rekryterades till Javlors registreringsstudie mellan 2003 och 2006, och behandlingslandskapet vid metastaserad urotelial cancer har förändrats sedan dess. Nyare kliniska studier inom terapiområdet inkluderar i regel inte BSC.</p>

<p>Beskrivning av hälsoekonomisk analys</p>	<p>Företaget har lämnat in en kostnadsnyttoanalys där kostnader och effekter för behandling med Balversa jämförs mot Javlor.</p> <p>På TLV:s begäran har företaget inkommit med en kompletterande analys mot "ingen behandling". Företaget har lämnat in en kostnadsnyttoanalys där kostnader och effekter för behandling med Balversa jämförs mot BSC. Vid jämförelsen mot BSC har företaget utgått från analysen mot Javlor och båda redogörs därför för i underlaget.</p>
<p>Modellering av klinisk effekt</p>	<p>De viktigaste effektmåten i företagets hälsoekonomiska modell är PFS och OS. För att skatta PFS och OS för patienter som behandlas med Balversa och Javlor har företaget extrapolerat överlevnadsdata från THOR med parametrisk metod.</p> <p>TLV bedömer att den totala överlevnaden hos patienter som behandlas med Javlor är underskattad i företagets modellering. TLV justerar företagets antaganden om total 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 grundscenari.</p> <p>Företaget har skattat PFS och OS för bästa understödande vård genom att utgå från TLV:s modellering av överlevnad för Javlor, samt resultat från Javlors registreringsstudie. TLV bedömer att skattningen av Balversas relativa effekt jämfört med BSC är förenad med osäkerheter.</p>
<p>Hälsorelaterad livskvalitet</p>	<p>Inom ramen för THOR har information om patienternas livskvalitet samlats in med hjälp av EQ-5D-5L-formulär. Företaget har omvandlat data till EQ-5D-3L med hjälp av en metod av Hernandez <i>et al.</i> Brittiska allmänhetens värdering av de olika kombinationerna skapar nyttovikter mellan 0 och 1 för hälsotillståndens progressionsfri och progredierad. TLV bedömer företagets val av nyttovikter som rimliga.</p>
<p>Viktigaste kostnaderna</p>	<p>Det är främst läkemedelskostnader för Balversa som påverkar den totala kostnadsskillnaden i analysen. I enlighet med produktresumén antar företaget att behandling med Balversa endast kan pågå fram till progression.</p> <p>TLV anser att företagets modellering av behandlingens längd för patienter som erhåller Balversa kan vara underskattad. TLV bedömer att det är mer lämpligt att skatta behandlingens längd utifrån den data över TTD (tid till behandlingsavbrott) som uppmätts i den kliniska studien. Justeringen innebär att kostnaden per QALY ökar jämfört med företagets grundscenari.</p> <p>Baserat på Javlors registreringsstudie och med stöd av utlåtande från experter antar företaget att progressionsfria patienter som behandlas med bästa understödande vård gör fler vårdbesök än progressionsfria patienter som behandlas med Balversa eller Javlor. TLV bedömer att det föreligger osäkerhet gällande företagets antaganden om vårdbesök för patienter som erhåller bästa understödande vård.</p>
<p>Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet</p>	<p>Det råder viss osäkerhet avseende antaganden om modellerad behandlingens längd för Balversa. Huruvida behandling med Balversa tillåts pågå efter progression eller ej har viss påverkan på kostnaden per QALY.</p> <p>Registreringstudien för Javlor är från 00-talet och behandlingslandskapet vid metastaserad urotelial cancer har förändrats. Jämförelsen mot bästa understödande 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. TLV presenterar scenarioanalyser i stället för ett grundscenari till följd av att analysen mot bästa understödande vård omgärdas av hög osäkerhet.</p>
<p>Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser</p>	<p>TLV uppskattar kostnaden per QALY vid jämförelse mot Javlor till cirka 950 000 kronor. För att undersöka osäkerheten i analysen har TLV genomfört känslighetsanalyser. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per QALY mellan cirka 750 000 och 1,14 miljoner kronor vid jämförelse mot Javlor.</p> <p>Osäkerheten avseende Balversas relativa effekt vid jämförelse mot bästa understödande vård bedöms vara hög. I TLV:s scenarioanalyser ligger dock resultaten inom ett relativt snävt spann och varierar mellan cirka 910 000 och 1,15 miljoner kronor per QALY.</p>

**Sammanvägd
bedömning**

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

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Urotelial cancer	1
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	2
3	Läkemedlet	2
3.1	Indikation.....	2
3.2	Verkningsmekanism	2
3.3	Dosering/administrering.....	2
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
5	Jämförelsealternativ	3
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	5
6.1	Kliniska studier	5
6.2	Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....	12
7	Hälsoekonomi	16
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	16
7.2	Effektmått	17
7.2.1	Klinisk effekt.....	17
7.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet.....	20
7.3	Kostnader	20
7.3.1	Kostnader för läkemedlet	20
7.3.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande	23
7.3.3	Övriga direkta kostnader	24
7.3.4	Indirekta kostnader.....	24
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	26
8.1	Företagets grundscenario	26
8.1.1	Antaganden i företagets grundscenario	26
8.1.2	Resultatet i företagets grundscenario	26
8.1.3	Företagets känslighetsanalyser.....	26
8.2	TLV:s analyser vid jämförelse mot Javlor	27
8.2.1	Viktiga antaganden i TLV:s analyser	27
8.2.2	Resultat i TLV:s analyser.....	27
8.3	Kompletterande analys mot bästa understödjande vård (BSC)	28
8.3.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys	28
8.3.2	Resultatet i TLV:s scenarioanalyser	30
8.3.3	Osäkerhet i resultaten	31
8.4	Samlad bedömning av resultaten	32
9	Regler och praxis	34
9.1	Den etiska plattformen	34
9.2	Författningstext m.m.	34
10	Referenser	35

1 Företagets ansökan

Företaget ansöker om generell subvention för Balversa.

2 Urotelial cancer

Urotelial cancer (UC) involverar hela urotelet (urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör) och indelas i urotelial cancer i de övre urinvägarna innefattande cancer i urinledare (uretärer) och njurbäcken samt urotelial cancer i de nedre urinvägarna där urinblåsecancer utgör den största andelen [1]. Urinblåsecancer och urotelial cancer i övre urinvägarna utgår ifrån urotelet som bekläder de urinbärande delarna av hela systemet - från njurbäckenet, genom urinledarna, ned till urinblåsan och utmed en stor del av urinröret [1].

UC kan vara icke-muskelinvasiv, muskelinvasiv eller lokalt avancerad (LA)/metastaserande (mUC). En form av urinblåsecancer är så kallad cancer in situ, vilken enbart engagerar slemhinnan utan att någon synlig tumör kan uppfattas [2]. Obehandlad cancer in situ löper stor risk att utvecklas till muskelinvasiv cancer [2]. Vid muskelinvasiv cancer har tumören vuxit in i djupliggande vävnader i och kring blåsan [2]. Vid diagnos är 80 procent icke-muskelinvasiva cancer och 20 procent muskelinvasiva tumörer [3]. Vid invasion av muskellaget är femårsöverlevnaden endast drygt 50 procent i hela den muskelinvasiva gruppen trots terapi [3].

Muskelinvasiv urinblåsecancer har hög tendens att sprida sig och bilda metastaser [2]. Metastaserna kan antingen vara regionala, vilket benämns lokalt avancerad cancer, eller fjärrmetastaser, vilket benämns metastaserad urotelial cancer. Lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer är i dagsläget obotlig och behandlingsmöjligheterna är begränsade. Innan introduktionen av nya systemiska cytostatikabehandlingsregimer var medianöverlevnaden begränsad till cirka 4–6 månader [3, 4], men efter introduktion av dessa har den förbättrats till cirka 14–15 månader [3, 5]. Medianöverlevnaden för patienter som ges primär cytostatika och efterföljande underhållsbehandling med immunterapi till knappt 2 år [3, 6].

I Sverige är incidensen cirka 3200 fall per år och varje år dör 700 individer till följd av urinblåsecancersjukdomen (2022) [3, 7]. Samtidigt är prevalensen, dvs. antalet individer som lever med diagnosen urotelial cancer (urinblåsecancer och övrig urotelial cancer), i Sverige 29 530 per den 31 december 2021 [3, 8]. Under senare år har incidensen urinblåsecancer varit ökande och i Cancerfondsrapporten Cancer i siffror (2023) är cancer i urinblåsa och urinvägar den fjärde vanligaste cancerformen hos män i Sverige [3]. Könsfördelningen mellan män och kvinnor är ungefär 3:1 och medianåldern vid insjuknande i Sverige är 76 år, även om blåscancer också förekommer i yngre åldrar [9].

Rökning och ålder utgör riskfaktorer [2]. Det första tecknet på cancer i urinblåsan är oftast blod i urinen, så kallat hematuri. Cancerformen är förknippad med smärtor och blödningar. Vid spridd urinblåsecancer är trötthet, viktnedgång och smärta vanliga symptom.

En del patienter som drabbas av UC har genetiska förändringar i fibroblast tillväxtfaktor-receptor (FGFR)3. FGFR är en familj av transmembrana receptorkinaser som är viktiga för cellfunktioner som proliferation, överlevnad, migration och differentiering. Prevalensen av FGFR3-mutationer är upp till 42 procent vid UC och mellan 15–20 procent vid mUC [10]. FGFR-förändringar driver tumörtillväxten och tumörer med FGFR-förändringar är känsliga för FGFR-hämning. Den prognostiska betydelsen är i dagsläget osäker; i en registerstudie drogs slutsatsen att FGFR3-förändringar varken är prediktiva eller prognostiska hos patienter med mUC som får första linjens platinumbaserad kemoterapi eller andra linjens immunterapi [11].

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög. Patienter med lokalt avancerad / metastaserande UC har en låg förväntad överlevnad. Tillståndet resulterar i sjukdomsassocierade besvär såsom smärta och blödningar med kraftigt försämrad livskvalitet. Tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till en mycket förtida död.

3 Läkemedlet

Balversa innehåller den aktiva substansen erdafitinib [12]. Den 22 augusti 2024 fick Balversa marknadsgodkännande i Europa [13, 14].

3.1 Indikation

Balversa som monoterapi (ensild behandling) är indicerat för behandling av vuxna patienter med icke-resektbar (inte kan avlägsnas genom kirurgi) eller metastaserad urotelial cancer (cancer i urinblåsan eller i urinsystemet), med specifika genförändringar i fibroblasttillväxtfaktorreceptor 3 (FGFR3), som tidigare har behandlats med minst en behandlingslinje innehållande en PD-1- eller PD-L1-hämmare (immunterapi) vid icke-resektbar eller metastaserad sjukdom [12].

3.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Balversa, erdafitinib, är en FGFR-tyrosinkinashämmare och verkar genom att blockera aktiviteten hos onormal FGFR3 på cancercellernas yta, vilket hindrar proteinet från att fungera och på så sätt bromsar cancers tillväxt och spridning [13].

3.3 Dosering/administrering

Balversa finns som tabletter i styrkorna 3 mg, 4 mg och 5 mg [12]. Den rekommenderade startdosen av Balversa är 8 mg oralt (genom munnen) en gång dagligen. Denna dos ska bibehållas och fosfatnivån i serum ska bedömas mellan 14 och 21 dagar efter påbörjad behandling. Dosen ska upptitreras till 9 mg en gång dagligen om serumfosfatnivån är under 9,0 mg/dl och det inte finns någon läkemedelsrelaterad toxicitet. Om fosfatnivån är 9,0 mg/dl eller högre ska relevant dosändring följas. Efter dag 21 ska serumfosfatnivån inte användas som vägledning i beslut om upptitrering.

Behandlingen ska fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppträder.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det nationella vårdprogrammet för cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör har nyligen uppdaterats¹ [3]. Nedan återges de delar av rekommendationerna som är relevanta för patientgruppen aktuell för behandling med Balversa och dessförinnan.

Systemisk behandling vid mUC omfattas av konventionell cytostatikabehandling, immunterapi och antikropps-läkemedelskonjugat (enfortumab vedotin).

Vid bedömning av en patients systemiska behandlingsalternativ är tolerans av platinumbaserad kemoterapi central och patienter delas in enligt följande; de som tål cisplatinbaserad kombinationskemoterapi, de som tål karboplatinbaserad kombinationskemoterapi (men inte tål cisplatinbaserad kemoterapi) samt de som inte tål vare sig cisplatin- eller karboplatininnehållande kombinationskemoterapi. Dessa tre kategorier benämns i klinisk praxis för "cisplatin-

¹ Nationellt vårdprogram för Cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör, 2025-02-25 version 5.0.

fit”², ”cisplatin-unfit”³ respektive ”platinum-unfit”⁴. Val av behandling i andra och tredje linjen styrs bland annat av vilken behandling patienten har fått i föregående linje / linjer.

Första linjens behandling

För patienter som tål cisplatinbaserad behandling rekommenderas kombinationsbehandling med cytostatika-immunterapi (gemcitabin-cisplatin-nivoliumab), alternativt enbart kombinationscytostatika⁵. För patienter som inte tål cisplatinbaserade regimer rekommenderas cytostatika med karboplatin-gemcitabin eller immunterapi (pembrolizumab eller atezolizumab) vid högt uttryck av PD-L1. Patienter som utvecklar stabil sjukdom eller respons på första linjens cisplatin- eller karboplatininnehållande kombinationsbehandling rekommenderas fortsatt underhållsbehandling med immunterapi (avelumab). För patienter som inte bedöms tåla platinumbaserad kemoterapi i första linjen kan singelbehandling med gemcitabin övervägas alternativt immunterapi med pembrolizumab eller atezolizumab om patienten är PD-L1 positiv.

Andra linjens behandling

Vid progress efter platinumbaserad kombinationskemoterapi rekommenderas immunterapi med pembrolizumab alternativt kemoterapi med vinflunin. Läkemedel som innehåller dessa substanser är Javlor, som innehåller den aktiva substansen vinflunin, och Keytruda, som innehåller den aktiva substansen pembrolizumab.

Vid sjukdomsprogress efter platinabaserad kombinationskemoterapi och efter immunterapi rekommenderas för patienter i gott allmäntillstånd (ECOG 0–1) systemisk målriktad behandling med antikroppsläkemedelskonjugat, enfortumab vedotin. Läkemedlet Padcev innehåller denna aktiva substans.

5 Jämförelsealternativ

Företaget anser att Javlor är det mest relevanta jämförelsealternativet till Balversa och utvecklar valet av jämförelsealternativ enligt följande.

Jämförelsegruppen i THOR kohort 1 (se kapitel 6) var en kombination av läkarens val av en av två kemoterapier, docetaxel och Javlor [15]. Av dessa är docetaxel varken rekommenderat i de svenska riktlinjerna eller verkar ha någon regelbunden användning för behandling av metastaserad UC i Sverige, åtminstone inte i senare linjer efter behandling med immunterapi [16]. Docetaxel är därför inte ett relevant jämförelsealternativ för patienter i svensk klinisk praxis. Javlor är däremot godkänt för behandling av lokalt avancerad/metastaserad UC efter progression på en platinuminnehållande behandling, och rekommenderas för lokalt avancerad/metastaserad UC i svenska behandlingsriktlinjer. Företaget framhåller att Javlor är den mest använda behandlingen i senare linjer vid lokalt avancerad/metastaserad UC, efter behandling med PD-1-hämmare [14].

Med hänvisning till behandlingsriktlinjer och användningen av Javlor efter progression på en PD-1-hämmare anser företaget att Javlor är det mest relevanta jämförelsealternativet i svensk klinisk praxis. Företaget hänvisar även till att Javlor användes som jämförelsealternativ i de svenska hälsoekonomiska utvärderingarna av bland annat Padcev (enfortumab vedotin) (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

² Cisplatin-fit; Patienter med gott allmäntillstånd (PS 0–1), bibehållen njurfunktion (GFR >50–60 ml/min) och i övrigt utan komplicerande sjukdomstillstånd utgör cisplatin-fit gruppen

³ Cisplatin-unfit; Patienter som har en eller flera av följande karakteristiska: PS ≥ 2, nedsatt njurfunktion (GFR 30–50/60 ml/min), hörselnedsättning (> grad 1), perifer neuropati (> grad 1) och hjärtsvikt (NYHA klass III–IV)

⁴ Platinum-unfit; patienter med PS > 2, gravt nedsatt njurfunktion (< 30 ml/min) eller kombination av PS 2 och GFR < 50–60 ml/min)

⁵Kombinationscytostatika som rekommenderas är gemcitabin-cisplatin (GC), metotrexat-vinblastin-doxorubicin-cisplatin (MVAC) eller gemcitabin-cisplatin-paklitaxel (IGCP)

nya terapier (NT-rådet). Av utvärderingarna framgår att priset på Javlor är detsamma idag som det var år 2017, trots inflationen, och att det är rimligt att anta att Javlor är en kostnads-effektiv behandling än idag.

Enligt företaget skulle Padcev kunna vara ett annat möjligt jämförelsealternativ. Företaget anger att Balversa är indicerat för andra linjens FGFR-patienter medan Padcev är rekommenderat i tredje linjen hos patienter oberoende av FGFR-mutationsstatus. Jämförelser med denna behandling skulle kräva indirekta jämförelser eftersom den inte ingick i THOR-studien, vilket i sig ökar osäkerheten. Dessutom godkändes Padcev, i kombination med pembrolizumab, nyligen av europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) som första linjens behandling vid metastaserad UC. Behandling med Padcev i första linjen rekommenderas också i flera europeiska riktlinjer. Således kommer användningen av Padcev i senare linjer sannolikt att minska avsevärt, vilket gör jämförelsen av Padcev i monoterapi mindre relevant.

På TLV:s begäran har företaget kommit in med en kompletterande hälsoekonomisk analys som jämför Balversa mot "ingen behandling".⁶ Företaget påpekar dock 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.

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2) bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. Ibland kan det vara motiverat att använda mer än ett 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".

Det nationella vårdprogrammet rekommenderar användning av kemoterapi med vinflunin eller immunterapi med pembrolizumab i andra linjen för patienter som progredierat i sin sjukdom efter platinuminnehållande kombinationskemoterapi. Enfortumab vedotin rekommenderas i andra och tredje linjen vid sjukdomsprogress efter platinumbaserad kombinationskemoterapi och efter immunterapi. En positiv rekommendation för Padcev finns även från rådet för nya terapier, NT-rådet. Ovan nämnda behandlingar marknadsförs som Javlor (vinflunin), Keytruda (pembrolizumab) och Padcev (enfortumab vedotin).

Indikationen för Balversa innebär att patienterna ska ha fått immunterapi innan. Patienterna kan således vara patienter som tidigare behandlats med immunterapi i kombination med platinuminnehållande kemoterapi, immunterapi som underhållsbehandling efter platinuminnehållande kombinationskemoterapi eller enbart immunterapi.

Enligt TLV:s kliniska expert är immunterapi efter tidigare immunterapi, så kallad "re-challenge" ovanligt, även om det kan komma att användas för enstaka patienter i framtiden. TLV anser därför att immunterapi inte utgör ett kliniskt relevant jämförelsealternativ till Balversa.

Både Javlor och Padcev används i klinisk praxis. Enligt TLV:s kliniska expert är Padcev första handsvalet för patienter som tidigare behandlats med platinuminnehållande kemoterapi och

⁶ Med "ingen behandling" menas att patienterna inte får någon specifik tilläggsbehandling utöver bästa understödjande vård (best supportive care, BSC).

immunterapi. TLV:s expert uppger att användningen av Javlor har minskat. Samtidigt påpekar experten att det kan förekomma skillnader i användningen. Samma patientgrupper som i dagsläget får Javlor eller Padcev kan komma i fråga för behandling med Balversa. TLV anser därför att både Javlor och Padcev är kliniskt relevanta jämförelsealternativ till Balversa.

Javlor och Padcev är klinikläkemedel och ingår inte i läkemedelsförmånerna. TLV har på begäran av NT-rådet gjort en hälsoekonomisk utvärdering av Padcev jämfört med Javlor hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer. Efter avtal som innebär återbäring av en del av kostnaden för Padcev till regionerna rekommenderar NT-rådet användning med Padcev. 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.

Till skillnad från Padcev, finns det offentligt tillgänglig information om Javlors pris. Behandling med Javlor har däremot inte utvärderats av TLV med avseende på dess kostnadseffektivitet. Priset för jämförelsealternativet är av avgörande betydelse för vilket pris som kan bedömas som rimligt för det läkemedel som är föremål för ansökan om subvention. Det saknas generiska produkter för Javlor (vinflunin) och TLV anser att det är osäkerhet om behandling med Javlor är kostnadseffektivt.

Eftersom TLV inte tidigare har prövat om behandling med Javlor uppfyller kriterierna för kostnadseffektivitet enligt 15 § förmånslagen 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.⁷ TLV:s val av jämförelsealternativ "ingen behandling" avser ett hypotetiskt scenario där aktuell patientgrupp inte har tillgång till aktiv behandling.

TLV:s bedömning: 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. Förfarandet är i enlighet med TLV:s allmänna råd.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet för erdafitinib har utvärderats i studierna BLC2001 (NCT0236597) och BLC3001 (NCT03390504), THOR, kohort 1 [15]. Det kliniska underlaget för aktuell ansökan baseras på THOR studiekohort 1 [14, 15].

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
THOR (BLC3001) kohort 1	Öppen, randomiserad, fas-III-studie	Kemoterapi (vinflunin respektive docetaxel)	N=266 erdafitinib n=136, kemoterapi n=130 Patienter med icke-resektbar eller metastaserande urotelial cancer med genetiska förändringar i FGFR, och som har progredi-	OS Erdafitinib 12,1 månader vs Kemoterapi 7,8 månader HR=0,64 (95% KI: 0,47, 0,88; p=0,0050)

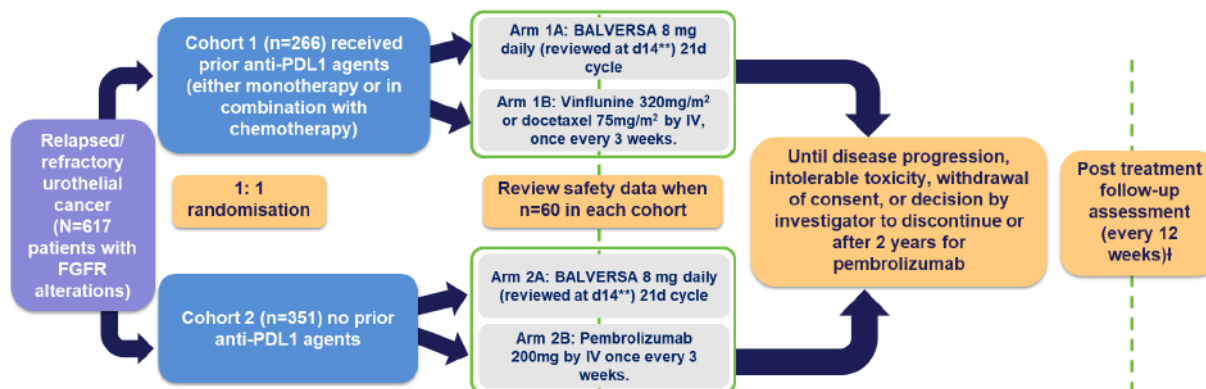
⁷ Vad gäller val av jämförelsealternativ krävs att två kriterier är uppfyllda, jämförelsealternativet ska vara både kliniskt relevant och kostnadseffektivt. När det saknas jämförelsealternativ som uppfyller dessa båda kriterier kan jämförelsealternativet vara "ingen behandling".

			erat efter tidigare behandling med immunterapi	<p>PFS Erdafitinib 5,6 månader vs Kemoterapi 2,7 månader HR=0,58; (95 % KI: 0,44, 0,78; p=0,0002)</p> <p>ORR Erdafitinib 45,6% Kemoterapi 11,5%; Relativ risk=3,94 (95% KI: 2,37, 6,57; 2-sidig p<0,001)</p>
--	--	--	--	---

Metod

THOR studiekohort 1 är den ena kohorten i en randomiserad, öppen fas III-studie bestående av patienter med avancerad (icke-resekerbar eller metastaserande) urotelial cancer med specifika genetiska förändringar i FGFR, och som har progredierat efter en eller två tidigare behandlingar, varav minst en inkluderar en programmerad celldödsreceptor-1 (PD-1)- eller programmerad celldödsligand-1 (PD-L1)-hämmare (anti-PD-(L)-1) som används vid behandling av lokalt avancerade icke-resekerbara eller metastaserande tillstånd. Studiens huvudsakliga syfte vara att visa överlägsenhet avseende effekt med erdafitinib jämfört med kemoterapi (vinflunin eller docetaxel) genom bedömning av total överlevnad (OS). Studiedesignen illustreras i Figur 1 nedan.

Figur 1. Studiedesign över THOR-studien



Inklusions-och exklusionskriterier

För att inkluderas i studien krävdes metastaserande eller icke-resekerbar urotelialcancer. Patienterna skulle ha progredierat i sin sjukdom och tidigare behandlats med immunterapi i monoterapi eller i kombination med kemoterapi. Tidigare behandling med immunterapi kunde ges som neoadjuvant terapi, adjuvant eller vid metastatisk sjukdom (antingen tillsammans med kemoterapi eller som underhållsbehandling efter kemoterapi). Patienter som fick neoadjuvant eller adjuvant kemoterapi eller immunterapi och visade sjukdomsprogression inom 12 månader efter den sista dosen ansågs ha fått systemisk behandling vid metastaserad sjukdom. I studien krävdes det att patienter skulle ha minst en av följande FGFR-fusioner: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1 eller en av följande FGFR3- genmutationer: R248C, S249C, G370C eller Y373C. Molekylär lämplighet bestämdes med hjälp av centrala eller lokala FGFR-resultat. Tumörprover testades för FGFR-genförändringar med

Qiagen Therascreen FGFR RGQ RT-PCR Kit vid det centrala laboratoriet. Lokala historiska test på tumör- eller blodprover utfördes med lokal Next Generation Sequencing (NGS) testning.

Patienter med okontrollerad kardiovaskulär sjukdom under de föregående tre månaderna eller med grad 2 eller högre (≥ 481 ms) QTc-förlängning och försämrad sårhäkning exkluderades från studien, liksom patienter med central serös retinopati eller näthinneavlossning oberoende av allvarlighetsgrad.

Behandling

Patienterna (n=266) randomiserades (1:1) till erdafitinib (8 mg med individualiserad upptitring till 9 mg om serumfosfatnivån var $<9,0$ mg/dl och utan läkemedelsrelaterad toxicitet) jämfört med kemoterapi (docetaxel 75 mg/m² en gång var tredje vecka eller vinflunin 320 mg/m² en gång var tredje vecka).

Stratifiering skedde utifrån ECOG-status (0 eller 1 vs 2), sjukdomsdistribution (närvaro vs frånvaro av visceral metastaser [lunga, lever eller ben]), och geografiska region (Nordamerika vs Europa vs resten av världen).

Effektmått

Det primära effektmåttet var total överlevnad (OS), mätt från randomisering till död. Progressionsfri överlevnad (PFS) och total svarsfrekvens (ORR) inkluderades som sekundära effektmått. PFS definierades som tid från randomisering till progression (bedömt av prövare utifrån RECIST v1.1) eller död. ORR definierades som andel patienter som uppnådde komplett respons (CR) eller partiell respons (PR) (bedömt av prövare utifrån RECIST v1.1).

Tumörbedömningar (CT-skanning⁸ eller MRI⁹) utfördes var 6:e vecka under de första 6 månaderna och sedan var 12:e vecka under de kommande 6 månaderna (± 7 -dagars fönster) med tidpunkten för randomisering som referens. Bedömning av radiologiskt svar utfördes tills sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet, återkallande av samtycke eller beslut av prövaren att sätta ut behandlingen eller avslut av studien, beroende på vilket som inträffade först.

Resultat

Den hälsoekonomiska utvärderingen i aktuell ansökan baseras på resultat från databytpunkt (DCO) 15 januari 2023. Vid denna tidpunkt var medianuppföljningstid 15,9 månader; 18,0 månader för patienterna i erdafitinibgruppen och 14,9 månader för patienterna i kemoterapigruppen.

Totalt randomiserades 266 patienter till studiekohort 1; 136 patienter i erdafitinibgruppen och 130 patienter i kemoterapigruppen. Klinisk effekt utvärderades hos alla patienter som randomiserades. Säkerhetsanalysen involverade alla patienter som fått minst en dos av studieläkemedel. Antalet patienter som påbörjade behandling var 135 patienter i erdafitinibgruppen och 112 patienter kemoterapigruppen. Vid brytpunkt för datainsamling hade 208 (erdafitinib, n=106, kemoterapi, n=102) avbrutit behandlingen. Vanligaste orsaken till avbruten behandling var sjukdomsprogression (erdafitinib, 81/135 [60 %]; kemoterapi, 102/112 [91 %]).

Demografiska data

I studiekohorten hade 99 procent av patienterna FGFR-genförändringar (2 patienter hade inte FGFR-förändringar: 81 % av patienterna hade FGFR3-mutationer, 17 % av patienterna hade FGFR3-fusioner och 2 % av patienterna hade både FGFR3-mutationer och fusioner). Inga patienter observerades med FGFR2-förändringar i denna studiekohort. Alla patienter i studiekohorten med FGFR-förändringar hade minst en FGFR3-förändring. Av de personer som genomgick screening och fick ett giltigt testresultat, hade 16,6 procent en avvikelse i FGFR.

⁸ CT skanning kallas även för datortomografi eller skiktröntgen och är en form av röntgen som tar detaljerade bilder av kroppens organ i tre dimensioner.

⁹ MRI kallas även MRT eller magnetröntgen och är en form av röntgen som tar detaljerade bilder av kroppens organ med hjälp av magnetfält och radiovågor.

De demografiska egenskaperna var balanserade mellan grupperna som behandlades med erdafitinib och kemoterapi. Medianåldern vid screening var 67 år (intervall: 32 till 86 år). Majoriteten av patienterna var 65 år eller äldre: 20 procent 65 till 69 år, 20 procent 70 till 74 år, 21 procent 75 år eller äldre. Majoriteten av patienterna var män (71 %). Den primära tumörplaceringen var de övre urinvägarna hos 34 procent av patienterna och nedre urinvägarna hos 67 procent. Patienterna hade vid behandlingsstart en ECOG-status på 0 (43 %), 1 (48 %) eller 2 (9 %). Alla patienter hade minst en tidigare linje av anticancerterapi som måste ha inkluderat en anti-PD-(L)-1. De mest förekommande anti-PD-(L)-1-behandlingarna inkluderade pembrolizumab (35 %), avelumab (22 %) och atezolizumab (20 %). Tidigare behandling med kemoterapi var inget krav men majoriteten av patienterna (89 %) hade fått minst en tidigare behandlingslinje med kemoterapi. Nästan alla patienter fick platinumbaserad kemoterapi (90 % i erdafitinibgruppen, 85 % i kemoterapigruppen); mest förekommande var cisplatin (56 % i erdafitinibgruppen, 45 % i kemoterapigruppen) följt av karboplatin (27 % i erdafitinibgruppen, 32 % i kemoterapigruppen).

Demografi och baslinjekaraktäristika för patienterna redovisas i tabell 2 nedan.

Tabell 2. Baslinjekaraktäristika för patienter i THOR Kohort 1

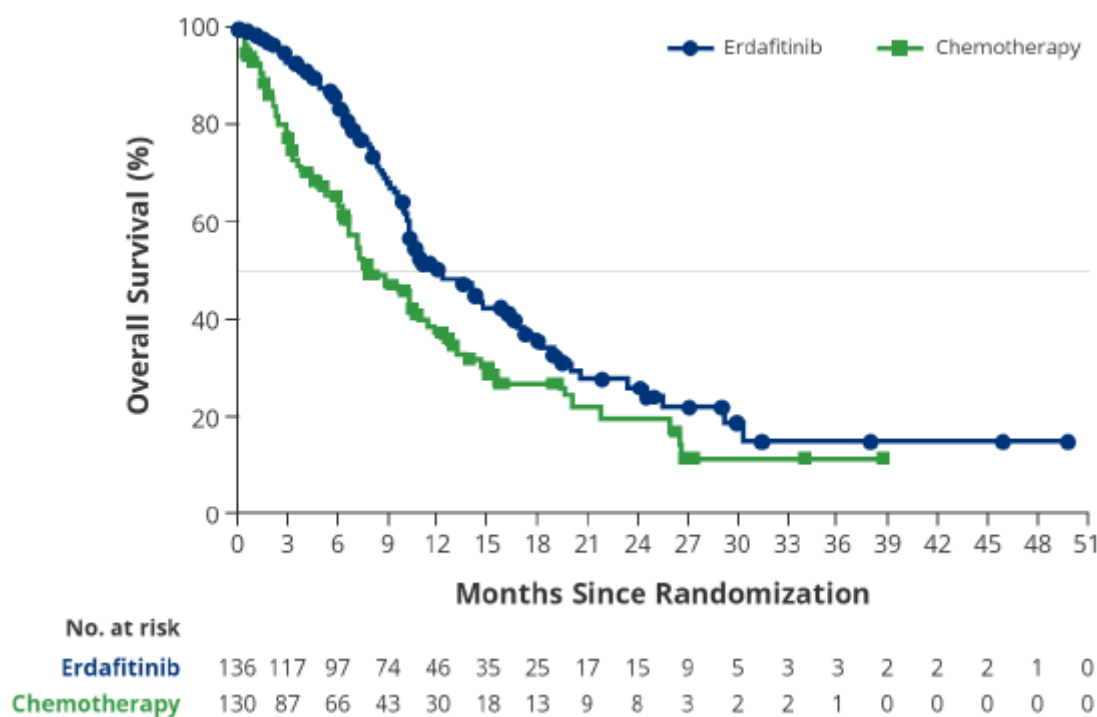
	Erdafitinib n=136	Kemoterapi n=130	Total n=266
Ålder			
Medel (standardavvikelse)	64,8 (10,40)	67,9 (9,07)	66,3 (9,87)
Median	66,0	69,0	67,0
Intervall	(32,0, 85,0)	(35,0, 86,0)	(32,0, 86,0)
< 65	59 (43,4%)	45 (34,6%)	104 (39,1%)
65 – 69	30 (22,1%)	23 (17,7%)	53 (19,9%)
70 – 74	21 (15,4%)	32 (24,6%)	53 (19,9%)
>= 75	26 (19,1%)	30 (23,1%)	56 (21,1%)
Kön			
Kvinnor	40 (29,4%)	36 (27,7%)	76 (28,6%)
Män	96 (70,6%)	94 (72,3%)	190 (71,4%)
Etnicitet			
Hispanisk eller latinamerikan	2 (1,5%)	4 (3,1%)	6 (2,3%)
Ej Hispanisk eller latinamerikan	114 (83,8%)	96 (73,8%)	210 (78,9%)
Ej rapporterat	20 (14,7%)	30 (23,1%)	50 (18,8%)
Geografisk region			
Nordamerika	8 (5,9%)	5 (3,8%)	13 (4,9%)
Europa	82 (60,3%)	80 (61,5%)	162 (60,9%)
Övriga världen	46 (33,8%)	45 (34,6%)	91 (34,2%)
Hemoglobinnivå			
< 10 g/dL	24 (17,6%)	20 (15,4%)	44 (16,5%)
>= 10 g/dL	112 (82,4%)	110 (84,6%)	222 (83,5%)
CrCl (mL/min)			
<30	2 (1,5%)	1 (0,8%)	3 (1,1%)
30 – <60	57 (41,9%)	73 (56,2%)	130 (48,9%)
≥60	77 (56,6%)	56 (43,1%)	133 (50,0%)

Total överlevnad

Behandling med erdafitinib visade en statistiskt signifikant förbättring av OS jämfört med kemoterapi med en reducerad risk att avlida på 36 procent (HR=0,64; 95% KI: 0,47, 0,88; p=0,0050). Median OS var 12,1 månader (95% KI: 10,28, 16,36) med erdafitinib och 7,8 månader (95% KI: 6,54, 11,07) med kemoterapi.

I en subgruppsanalys visade erdafitinib en signifikant minskad risk för död jämfört med vinflunin [-----]. Kaplan-Meier-kurva för OS för erdafitinib och kemoterapi redovisas i figur 2 nedan.

Figur 2. Kaplan Meier-kurva över OS för erdafitinib och kemoterapi i THOR studiekohort 1 (brytdatum 15 januari 2023)



Tabell 3. Resultat för total överlevnad från THOR kohort 1

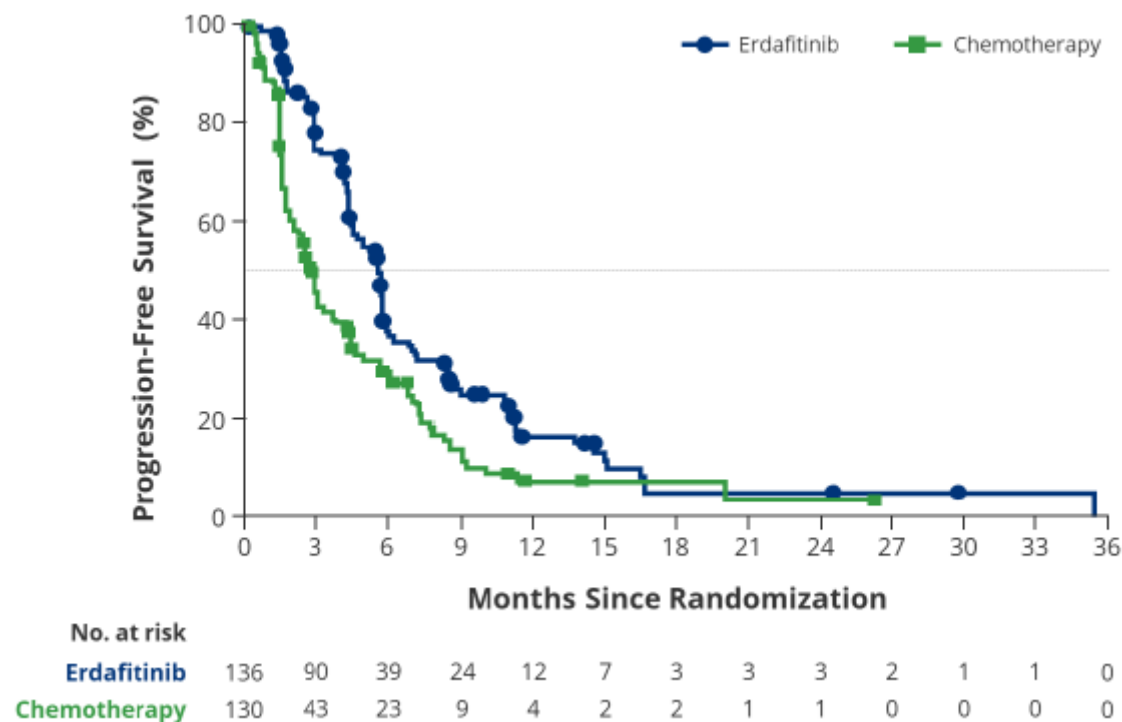
	Erdafitinib n=136	Kemoterapi n=130	Erdafitinib n=136	Vinflunin n=48
Median OS, månader (95% KI)	12,06 (10,28, 16,36)	7,79 (6,54, 11,07)	12,06 (10,28, 16,36)	7,56 (4,04, 10,35)
HR (95% KI)	0,64 (0,47, 0,88); p-värde=0,0050		[-----]	
OS 6 månader	85%	66%	85%	[----]
OS 12 månader	51%	38%	51%	[----]
OS 24 månader	26%	20%	26%	[----]

Progressionsfri överlevnad

Behandling med erdafitinib visade en statistiskt signifikant förbättring av PFS jämfört med patienter som behandlades med kemoterapi med en reducerad risk för sjukdomsprogression eller död på 42 procent (HR=0,58; 95 % KI: 0,44, 0,78; p-värde=0,0002). Median PFS var 5,55 månader (95 % KI: 4,40, 5,65) med erdafitinib och med kemoterapi 2,73 månader (95 % KI: 1,81, 3,68).

I en subgruppsanalys visade erdafitinib en signifikant minskad risk för sjukdomsprogression eller död med vinflunin [-----]. Kaplan-Meier-kurva för PFS för erdafitinib och kemoterapi redovisas i figur 3 nedan.

Figur 3. Kaplan Meier-kurva över PFS för erdafitinib och kemoterapi i THOR studiekohort 1 (brytdatum 15 januari 2023)



Tabell 4. Resultat för progressionsfri överlevnad från THOR kohort 1

	Erdafitinib n=136	Kemoterapi n=130	Erdafitinib n=136	Vinflunin n=48
Median PFS, månader (95% KI)	5,55 (4,40, 5,65)	2,73 (1,81, 3,68)	5,55 (4,40, 5,65)	[----] [-----]
HR (95% KI)	0,58 (0,41, 0,82); p-värde=0,0002		[-----]	
PFS 6 månader	37%	27%	37%	[----]
PFS 12 månader	17%	0,08%	17%	[----]
PFS 24 månader	5%	4%	5%	[----]

Objektiv svarsfrekvens

Objektivt svar utifrån provares bedömning var högre i erdafitinibgruppen än i kemoterapigruppen (45,6% vs 11,5%). Skillnaden i ORR mellan behandlingsgrupperna var statistiskt signifikant med en observerad relativ risk på 3,94 (95% KI: 2,37, 6,57; p<0,001). I erdafitinibgruppen hade 9 patienter (6,6%) ett komplett svar och 53 (39,0%) hade ett partiellt svar. I kemoterapigruppen hade 1 patient (0,8 %) ett fullständigt svar och 14 patienter (10,8 %) ett partiellt svar.

Biverkningar

Säkerhetsprofilen är baserad på sammanslagna data från 479 patienter med lokalt avancerat icke-resekerbar eller metastaserande urotelial cancer som behandlades med Balversa i kliniska studier¹⁰ [9, 11].

Några av de vanligaste biverkningarna som orsakades av Balversa (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare) involverar bland annat naglar, hud och mag-tarmkanalen. Nagelförändringar som onykolys (separation av finger- eller tånaglarna från nagelbädden), missfärgning och nagelbandsinfektion var mycket vanligt. Nagelförändringar rapporterades hos 62,6 procent av patienterna. Torr hud, hand- och fotsyndrom (palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom), alopeci (håravfall) var andra mycket vanliga biverkningar vid behandling med Balversa. Hudförändringar rapporterades hos 54,5 procent av patienterna. Även diarré, stomatit (inflammation i munslemhinnan) och muntorrhet var mycket vanligt förekommande biverkningar.

Balversa kan orsaka ögonförändringar, inklusive central serös retinopati (CSR) (ett samlingsbegrepp som inkluderar retinal pigmentepitelavlossning som resulterar i synfältsdefekt). Biverkningar av CSR rapporterades hos 31,5 procent av patienterna. CSR är en känd klasseffekt av FGFR-hämmare. Innan behandling med Balversa påbörjas ska en oftalmologisk undersökning utföras och varje månad under de första fyra månaderna av behandlingen och var tredje månad därefter, och skyndsamt när som helst synsymtom uppkommer.

Balversa kan orsaka hyperfosfatemi och rapporterades som en biverkan hos 78,5 procent av patienterna som behandlades med Balversa. Långvarig hyperfosfatemi kan leda till mjukdelsmineralisering, kutan kalcinos, icke-uremisk kalcifylaxi, hypokalcemi, anemi, sekundär hyperparatyreoidism, muskelkramper, krampanfall, förlängt QT-intervall och arytmier. Hyperfosfatemi rapporterades tidigt under behandling med Balversa där de flesta fall inträffade inom de första 3–4 månaderna och fall av grad 3 inträffade under den första månaden. Fosfatnivåerna ska kontrolleras under hela behandlingen.

De vanligaste biverkningarna av grad 3 eller högre var stomatit, hyponatremi, hand- och fotsyndrom, onykolys, diarré, hyperfosfatemi, minskad aptit och nageldystrofi.

Biverkningar som föranledde dosminskning förekom hos 59,7 % av patienterna. Stomatit, hand- och fotsyndrom, onykolys och hyperfosfatemi var de vanligaste biverkningarna som ledde till dosminskning.

Biverkningar som föranledde utsättande av behandlingen inträffade hos 19,4 % av patienterna. Avlossning av retinalt pigmentepitel och stomatit var de vanligaste biverkningarna som föranledde utsättningar av behandling.

Europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, anser att biverkningarna för Balversa är hanterbara med behandlingsavbrott och dosmodifieringar.

¹⁰ Omfattar data från integrerar data från patienter med lokalt avancerad eller metastaserad UC som behandlats med erdafitinib monoterapi 8 mg dagligen med individuell upptitrering till 9 mg dagligen (8/9 mg daglig dosregim; n=467) eller erdafitinib monoterapi 9 mg dagligen (n=9). Studier som ingick i poolen var: BLC3001 (308/479) BLC2001 (huvudstudie plus mUC-personer i DDI-delstudien), BLC2002 (erdafitinib monoterapiarm) och ED11001.

6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen

På TLV:s begäran har företaget kommit in med en hälsoekonomisk analys som jämför Balversa mot ”ingen behandling”. Med ”ingen behandling” menas att patienterna inte får någon specifik tilläggsbehandling utöver bästa understödande vård (best supportive care, BSC).

Det saknas direkt jämförande studier av erdafitinib och BSC. För att ändå kunna skatta den relativa effekten mellan erdafitinib och BSC har företaget använt sig av data från en annan studie VFL302, som undersöker effekt och säkerhet av vinflunin (Jaylor) i tillägg till BSC jämfört med BSC [16-18]. VFL302 studien visar att patienter som behandlats med vinflunin tillsammans med BSC hade förbättrad OS och PFS jämfört med de som bara fick BSC, se tabell 5. Real-world-studier har därefter bekräftat att det finns en klinisk nytta av vinflunin vid behandling av mUC [19-20].

Företaget antar att de resultat som uppnåddes i studien VFL302, där man jämförde läkemedlet vinflunin med BSC, kan överföras till den patientgrupp som ingår i studien THOR-1. I den hälsoekonomiska analysen används hasardkvoter för PFS och OS från VFL302 för att skapa PFS och OS kurvor för BSC, som sedan används för skattning av erdafitinibs effekt i förhållande till BSC (för mer information se avsnitt 8.3.1).

Information om Javors (vinflunin) registreringsstudie VFL302

Effekten av vinflunin som tillägg till BSC (n=253) jämfört med BSC (n=117) har undersökts i en öppen, randomiserad (2:1), fas-III-studie omfattande patienter med avancerad eller metastaserande urotelial cancer som progredierat efter platinabaserad kemoterapi (1L). Totalt 370 patienter inkluderades i studien (Intention-to-treat, ITT) mellan maj 2003 och augusti 2006. Medianålder för patienter i studien var 64 år (intervall: 37 till 86 år). Studien inkluderade patienter (minst 18 år fyllda) med en prestationsförmåga och funktionsstatus 0–1 enligt skalan Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Samtliga patienter i studien har behandlats med en tidigare linje kemoterapi. FGFR3-mutationsstatus i studiepopulationen för VFL302 är okänd. Stratifiering av patienter vid baslinje baserades på refraktäritet mot tidigare platinabehandling och den geografiska platsen där de rekryterades. Studiens primära utfallsmått var OS. Median uppföljningstid vid den sista planerade analysen var 45,4 månader.¹¹

Totalt 13 patienter som vid behandlingsstart inte uppfyllde inklusionskriterierna inkluderades ändå i studien och är en del av ITT populationen. ITT inkluderar till exempel studiedeltagare som fått platinumbaserad kemoterapi som (neo)adjuvat behandling och/eller utan progression efter första linjens behandling vid avancerad sjukdom. Enligt EMA:s utredningsprotokoll är effektanalysen som exkluderar patienterna¹² med protokollavvikelser (modifierad ITT population) den relevanta patientpopulationen då den återspeglar patientpopulation som var tänkt att behandlas.

Total överlevnad vid behandling med vinflunin visade en numerisk men inte statistiskt signifikant förbättring hos ITT-populationen. OS hos ITT-population¹³ var 6,9 månader vid behandling med vinflunin i tillägg till BSC och 4,6 månader vid enbart BSC. En statistiskt signifikant förbättring av OS observerades däremot hos den modifierade ITT populationen (mITT) behandlad med vinflunin. OS för mITT var 6,9 månader vid behandling med vinflunin i tillägg till BSC och 4,3 månader vid enbart BSC. Hasardkvot för OS var 0,78 (95%KI 0,61, 0,96, p=0,0227) för mITT.

¹¹ 34 procent av patienterna i BSC-gruppen fick kemoterapi som efterföljande behandling (3:e linjen). 29 procent av patienterna i vinflunin-gruppen fick kemoterapi som efterföljande behandling.

¹² Av de 13 patienterna som exkluderades återfanns 9 patienter i BSC-gruppen och 4 patienter i vinflunin-gruppen.

¹³ Analys innefattar patientgrupp enligt ursprunglig randomisering.

En obalans i patientkaraktäristika mellan behandlingsgrupperna/studiearmarna avseende ECOG observerades i VFL302. Fler patienter med en sämre ECOG status (PS 1) allokerades till vinflunin-gruppen (72%) jämfört med BSC-gruppen (62%). I studien inkluderades en multivariat-regressionsanalys av överlevnaden för att undersöka hur stratifiering av patienter utifrån prognostiska faktorer såsom ECOG-status påverkar resultatet av behandling. Analysen redovisas i publikationer och EMA:s utredningsprotokoll. Med anledning av obalanser i baslinje-data (ECOG) har företaget valt att utgått från hasardkvoter från multivariat analys (mITT-population).

Tabell 5. Resultat över OS och PFS från Javlor's registreringsstudie

VFL302	mITT n=357		ITT n=370	
	Vinflunine+BSC n=249	BSC n=108	Vinflunine+BSC n=253	BSC n=117
Median OS, månader (95% KI)	6,9 (5,7, 8,0)	4,3 (3,8, 5,4)	6,9	4,6
HR (95% KI)	0,78 (0,61, 0,96) p=0,023		0,88 (0,69, 1,10) p=0,261	
HR multivariat-analys* Behandlingsgrupp	0,63 (0,50, 0,80) p=0,0002		0,72 (0,57, 0,91) p=0,005	
Median PFS, månader (95% KI) IRC	Ej rapporterad	Ej rapporterad	3,0 (2,1, 4,0)	1,5 (1,4, 2,3)
HR (95% KI)	Ej rapporterad		0,68 (0,54, 0,86) p=0,001	

*Cox regression (proportional Hazard Model)

TLV:s diskussion

Effekt av erdafitinib

THOR-studien var en randomiserad kontrollerad studie (RCT) som jämförde erdafitinib med kemoterapi hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad UC med FGFR-förändringar, som tidigare hade behandlats med anti-PD-1 eller anti-PD-L1-hämmare. Flera patienter som randomiserades till kemoterapigruppen fick inte studiebehandling (n=18) jämfört med erdafitinibgruppen (n=1). Den vanligaste anledningen till att patienterna inte påbörjade behandlingen var att de själva avböjde den (n=12; alla från kontrollgruppen). Detta visar på en viss obalans mellan grupperna. Dock var demografiska och sjukdomsegenskaper vid baslinjen tillräckligt jämförbara mellan de patienter som randomiserades och behandlades och de patienter som randomiserades och inte behandlades. Tidigare behandling mot cancer var i allmänhet balanserad mellan behandlingsgrupperna. Alla deltagare i studien hade minst en FGFR3-förändring. Den genomsnittliga åldern på deltagarna i studien var 66 år. Denna är lägre än den ålder som TLV:s kliniska expert uppskattar för patienter som förväntas få Balversa. I den hälsoekonomiska analysen har den genomsnittliga åldern därför justerats upp.

Det var rimligt med en öppen studiedesign på grund av utredarens val av behandling i kontrollarmen och på grund av de olika administreringsätten för erdafitinib (oralt en gång dagligen), vinflunin (20 minuters intravenös infusion en gång var tredje vecka) och docetaxel (1 timmes intravenös infusion var tredje vecka). Total överlevnad var lämpligt som effektmått vid utvärdering av behandlingseffekten. De viktigaste sekundära effektmåtten PFS och ORR är relevanta i en situation där OS är det primära effektmåttet. EMA anger att censureringsreglerna för PFS inte var i linje med rekommendationerna från EMA, eftersom patienterna censurerades efter ny cancerbehandling. Eftersom PFS endast är ett sekundärt effektmått accepterades detta.

Studien uppfyllde sitt primära effektmått för OS, och visade en statistiskt signifikant förbättring av OS till förmån för erdafitinib i monoterapi. Detta resultat stöds av de viktigaste sekundära effektmåtten för PFS och ORR som visade statistiskt signifikant förbättring till förmån för erdafitinib.

Relativ effekt erdafitinib vs BSC

Det saknas direkta jämförande studier av erdafitinib och BSC. Utifrån resultaten som redovisats från studierna THOR och VFL302 anser TLV dock att behandling med erdafitinib kan antas vara bättre än BSC. Hur stor effektfördel erdafitinib har i förhållande till BSC är däremot osäkert. TLV konstaterar att det finns skillnader mellan studierna THOR och VFL302, till exempel i patientkaraktäristika och vilken behandling patienterna har fått tidigare. Patienter rekryterades till VFL302 mellan 2003 och 2006, och behandlingslandskapet vid metastaserad urotelial cancer har förändrats sedan dess. För patienter som tidigare fått behandling med immunterapi/PD-(L)1-hämmare, och där läkare bedömt att ytterligare behandling är lämpligt, saknas information om effekten av BSC.

Företaget refererar till resultat från en registerstudie av patienter diagnostiserade med mUC (mellan 2010 och 2022) för validering av antaganden för BSC. Registerstudien är gjord i södra Finland och inkluderar patienter från tiden för diagnos [21]. I aktuell studie var observerad medianöverlevnad bland patienter som inte fick någon aktiv behandling 4,4 månader. Studien inkluderar även patienter som inte fick någon aktiv behandling i första linjen.

TLV:s bedömning:

Studien THOR visar en statistiskt signifikant effektfördel för Balversa avseende total överlevnad och progressionsfri överlevnad jämfört med kemoterapi hos patienter med icke-resektbar eller metastaserad urotelial cancer med FGFR3-förändringar, som tidigare har behandlats med minst en behandlingslinje innehållande en PD-1- eller PD-L1-hämmare vid icke-resektbar eller metastaserad sjukdom.

TLV bedömer att evidensen för en kliniskt relevant behandlingseffekt (PFS och OS) av Balversa är god då resultaten bygger på en randomiserad fas-III-studie. Studiens överförbarhet till den avsedda patientgruppen i svensk kliniks praxis bedöms vara god.

TLV bedömer att Balversa har bättre effekt än "ingen behandling" hos patienter med avancerad urotelial cancer. Detta mot bakgrund av att behandling med Javlor tillsammans med BSC visats vara mer effektivt än enbart BSC. Hur stor effektfördel behandling med Balversa har i förhållande till BSC är däremot osäkert. Patienter rekryterades till Javlor's registreringsstudie mellan 2003 och 2006, och behandlingslandskapet vid metastaserad urotelial cancer har förändrats. För patienter som tidigare fått PD-(L)1-hämmare, och där läkare bedömt att ytterligare behandling är lämpligt, saknas det data avseende BSC.

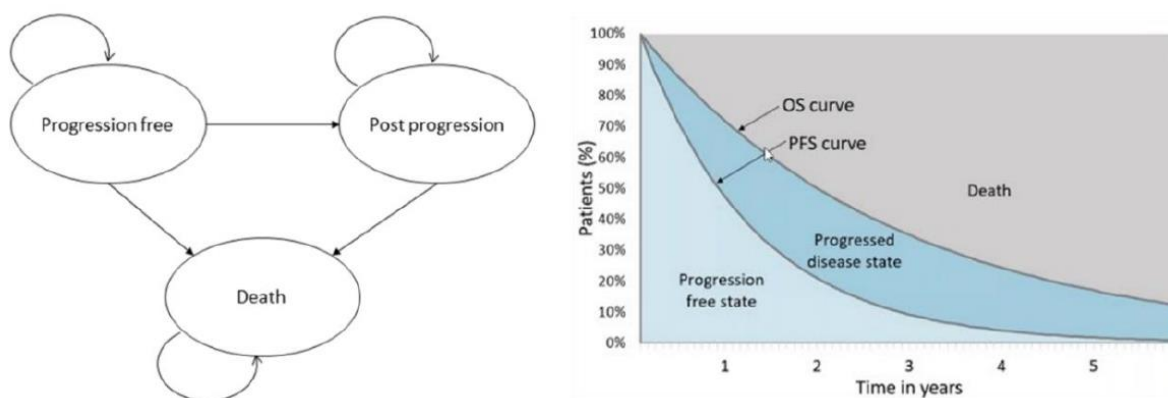
7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys i form av en partitioned survival-modell. Modellen består av tre hälsotillstånd: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död, se figur 4 nedan. Samtliga patienter startar i det progressionsfria tillståndet där de antas er-hålla behandling med Balversa eller Javlor. Patienterna i modellen avbryter behandling vid oacceptabla biverkningar eller progression. Patienter som har progredierat förflyttar sig till det progredierade tillståndet. Patienterna kan även när som helst avlida.

Patienternas genomsnittsalder vid behandlingsstart är 66 år i enlighet med medelåldern för påbörjad behandling i THOR-studien. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent och företaget antar en livstidshorisont för patienterna motsvarande maximalt 40 år i sina beräkningar. Längden på en cykel i modellen motsvarar en vecka och halvcykelkorrigering tillämpas.

Figur 4. Företagets hälsoekonomiska modell



TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert uppskattar att den förväntade genomsnittsaldern för patienter aktuella för behandling med Balversa i Sverige är något högre än 66 år. Enligt det nationella kvalitetsregistret för urinblåse- och urinvägscancer uppgår medianålder vid insjuknande till 76 år [9]. Vidare betonar experten att selektion medför att de patienter som inkluderas i randomiserade studier ofta är yngre och friskare än de patienter som förväntas erhålla läkemedlet i klinisk praxis. Företaget har inkommit med en nordisk registerstudie av Holmsten *et al.* där man undersökt effekten av andra respektive tredje linjens kemoterapi efter behandling med immunterapi (pembrolizumab). I de två patientpopulationerna uppgick medianåldern till 73 respektive 71 år [22].

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av utlåtande från klinisk expert samt tillgängliga svenska och nordiska data bedömer TLV att den förväntade genomsnittsaldern för patienter aktuella för behandling med Balversa i Sverige är något högre än 66 år. TLV justerar upp genomsnittsalder vid behandlingsstart till 72 år. Justering av genomsnittsalder vid behandlingsstart har en liten påverkan på kostnaden per vunnet QALY.

På begäran av TLV har företaget i ett sent skede av utredningen kommit in med en kompletterande hälsoekonomisk analys där Balversa jämförs mot BSC (se avsnitt 5). Denna presenteras i avsnitt 8.3.

7.2 Effektmått

Kliniska data i den hälsoekonomiska modellen baseras på kohort 1 i THOR (datauttag 15 januari 2023, medianuppföljningstid 15,9 månader). För kontrollarmen används endast KM-estimat från den subgrupp patienter som erhållit behandling med Javlor.

7.2.1 Klinisk effekt

De viktigaste effektmåtten i företagets hälsoekonomiska modell är PFS och OS. Eftersom modellens tidshorisont överskrider uppföljningstiden från den kliniska studien som ligger till grund för effektt uppskattningarna har företaget extrapolerat sina data.

En one-piece-metod tillämpas, vilket betyder att en extrapoleringsfördelning används för att estimera effekten över hela tidshorisonten. Enligt företaget håller inte antagandet om proportionella hasarder och KM-data extrapoleras därför separat för Balversa- och Javlor-armen.

Val av extrapoleringsfördelning baseras på statistisk passform till KM-estimat utifrån AIC- och BIC-värden, visuell inspektion samt klinisk rimlighet utifrån hasardernas utveckling relativt vad som observerats i THOR. För OS baseras val av extrapoleringsfördelning även på extern validering. För att avgöra vilken extrapoleringsfördelning som är bäst lämpad för Balversa hänvisar företaget till den enarmade fas II-studien BLC2001 som har längre uppföljningstid än THOR [23]. För Javlor används registerstudien av Holmsten *et al.* som extern validering. I denna uppgick OS efter 30 månader till mindre än 10 procent [22].

För PFS tillämpas en log-logistisk fördelning i båda behandlingsarmarna. För OS tillämpas en log-logistisk fördelning i Balversa-armen och en exponentialfördelning i Javlor -armen.

Företagets modellering av PFS och OS redovisas i figur 5 och 6 nedan.

Figur 5. KM-estimat och extrapolerad progressionsfri överlevnad (PFS) i företagets grundscenario

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

Figur 6. KM-estimat och extrapolerad total överlevnad (OS) i företags grundscenario

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

TLV:s diskussion

Extrapolering av PFS

Vid databrytpunkten hade näst intill samtliga patienter i båda behandlingsarmarna progredierat eller avlidit. Val av extrapoleringsfördelning för PFS har en begränsad påverkan på kostnaden per QALY. Den log-logistiska fördelningen uppvisar bra statistisk passform till KM-estimaterna i båda behandlingsarmarna. Vidare genererar den en avtagande risk för att progrediera över tid, vilket är i linje med vad som observeras hos patienter som behandlades med Balversa i THOR. TLV gör ingen justering av företags antaganden.

Extrapolering av OS

I KM-estimaterna från THOR observeras i Balversa-armen en mortalitetsrisk som först tilltar och som efter cirka ett år börjar avta. Den log-logistiska fördelningen uppvisar bäst statistisk passform till KM-estimaterna. Vidare genererar fördelningen en avtagande risk för att avlida över tid, vilket är i linje med vad som observeras hos patienter som behandlades med Balversa i studien. Fram till månad 48 stämmer företags modellering väl överens med uppmätt OS hos tidigare PD-1-hämmandebehandlade patienter som erhållit Balversa i fas II-studien BLC2001. Studien saknar dock kontrollarm, patientkaraktäristika överensstämmer inte helt med de i THOR och patientantalet är lågt (n=23). Med den log-logistiska fördelningen antas samtliga patienter ha avlidit efter cirka 10 år. TLV:s kliniska expert anser att företags modellering av OS kan vara rimlig men betonar att alla skattningar av långsiktig total överlevnad hos patienter som erhåller Balversa är förenade med osäkerheter.

I Javlor-armen observeras en mortalitetsrisk som först avtar och som efter sex månader börjar tillta. Mot bakgrund av detta anser TLV, liksom företaget, att det kan vara motiverat att tillämpa olika extrapoleringsfördelningar i de två behandlingsarmarna. Exponentialfördelningen uppvisar bäst statistisk passform till KM-estimaterna i THOR och genererar en konstant risk för att avlida över tid. Ingen av extrapoleringsfördelningarna som går att tillämpa i företags modell genererar en tilltagande risk för att avlida över tid.

Med exponentialfördelningen antas cirka 10 procent av patienterna i Javlor-armen vara vid liv efter två år och samtliga patienter antas ha avlidit efter cirka fyra år. I en randomiserad fas III-studie genomförd mellan 2003 och 2006 jämfördes behandling med Javlor mot bästa understödande vård hos patienter med avancerad urotelial cancer som tidigare erhållit platinumbaserad kemoterapi. För Javlor uppgick tvåårig OS till 11 procent [17]. Denna skattning stämmer således väl överens med företags extrapolering. Enligt TLV:s kliniska expert kan man dock idag förvänta sig en bättre överlevnad hos patienterna. Detta beror främst på att nya metoder

såsom bättre CT-diagnostik och metastasscreening har implementerats, vilket innebär att patienterna har en mindre avancerad tumorsituation.

Javlor utgjorde jämförelsealternativ i TLV:s utvärdering av Padcev där indikationen var behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer som tidigare har fått platinainnehållande kemoterapi och en hämmare av programmerad celldödsreceptor 1 eller programmerad celldödsligand 1 (dnr 3870/2021). Antalet skattade, odiskonterade levnadsår med Javlor uppgick då till 1,21. I nuvarande utredning skattar företaget antalet levnadsår med Javlor till 0,90. Mot bakgrund av detta samt utlåtandet från TLV:s kliniska expert bedömer TLV att företagets modellering av OS för patienter som erhåller Javlor sannolikt är underskattad.

Företagets modellering resulterar i en högre mortalitetsrisk för patienter i Javlor-armen än i Balversa-armen fram till år fyra då samtliga patienter i Javlor-armen har avlidit. Efter fyra år har samtliga patienter avbrutit behandling med Balversa (se avsnitt 7.3.1). Patienter som behandlats med Balversa och Javlor antas erhålla samma efterföljande behandling, vilket talar för ett antagande om liknande mortalitetsrisk i nästkommande behandlingslinje (se avsnitt 7.3.2).

TLV justerar företagets antaganden så att risken för att avlida blir densamma i båda behandlingsarmarna efter två år. Vid tidpunkten har cirka 95 procent av patienterna i Balversa-armen avbrutit behandlingen. TLV:s justering innebär att modellerad OS i Javlor-armen ökar. OS efter 30 månader uppgår till åtta procent, vilket överensstämmer väl med vad som uppmätts för Javlor i registerstudien av Holmsten *et al* [22]. Samtliga patienter i Javlor-armen antas ha avlidit efter cirka åtta år.

Figur 7. KM-estimat och extrapolerad OS efter TLV:s justering

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

TLV:s bedömning: TLV bedömer företagets modellering av PFS som rimlig.

TLV bedömer att företagets modellering av OS hos patienter som behandlas med Javlor är underskattad. Detta med anledning av utlåtande från TLV:s kliniska expert, som förväntar sig att patienter som behandlas med Javlor idag lever längre än fyra år, samt skattningen av OS i TLV:s tidigare utredning av Padcev (dnr 3870/2021). TLV justerar företagets antaganden så att risken för att avlida blir densamma i båda behandlingsarmarna efter två år. Justeringen innebär att modellerad OS i Javlor-armen ökar. Samtliga patienter i Javlor-armen antas ha avlidit efter cirka åtta år.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Inom ramen för THOR har information om patienternas livskvalitet samlats in med hjälp av EQ-5D-5L-formulär. Företaget har omvandlat data till EQ-5D-3L med hjälp av en metod av Hernandez et al [24]. Brittiska allmänhetens värdering av de olika kombinationerna skapar nyttovikter mellan 0 och 1 för hälsotillstånden progressionsfri och progredierad [25].

Patienter som befinner sig i samma hälsostadie antas ha samma livskvalitet, oavsett behandlingsarm. Skillnaden i antalet vunna QALYs mellan behandlingsarmarna beror således på att patienterna spenderar olika lång tid i respektive hälsostadie.

Företaget beaktar livskvalitetsförluster till följd av biverkningar. Dessa påverkar resultatet marginellt.

Nyttovikterna som företaget tillämpar i sitt grundscenario presenteras i tabell 6.

Tabell 6. Nyttovikter i företagets grundscenario

Hälsostadie	Nyttovikt
Progressionsfri sjukdom	0,708
Progredierad sjukdom	0,634

TLV:s diskussion

Osäkerheten i nyttovikterna minskar till följd av att hälsorelaterad livskvalitet har uppmätts i THOR. Nyttovikten i det progressionsfria tillståndet är något lägre än vad TLV antagit i utredningen av Padcev där utvärderad indikation var behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer som tidigare har fått platinainnehållande kemo-terapi och en hämmare av programmerad celldödsreceptor 1 eller programmerad celldödsligand 1 (dnr 3870/2021). Nyttovikten i det progredierade tillståndet är dock något högre än vad TLV antog i utredningen av Padcev.

TLV har genomfört en känslighetsanalys där nyttovikterna uppgår till 0,728 i progressionsfritt tillstånd och 0,61 i progredierat tillstånd, i enlighet med vad som antogs i TLV:s utredning av Padcev. Detta antagande har en begränsad påverkan på resultatet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer företagets val av nyttovikter som rimliga.

7.3 Kostnader

7.3.1 Kostnader för läkemedlet

I tabell 7 nedan redovisas de läkemedel och förpackningar som är inkluderade i företagets hälsoekonomiska analys.

Tabell 7. Läkemedelspriser

Läkemedel	Beredningsform	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris
Balversa	Tablett	3 mg	84 st	91 124 kr
		4 mg	56 st	
		5 mg	28 st	
Javlor	Koncentrat till infusionsvätska	50 mg	1 st	2 522 kr
		250 mg		12 297 kr

Den rekommenderade startdosen av Balversa är 8 mg oralt en gång dagligen. Denna dos ska bibehållas och nivån av serumfosfat hos patienten ska bedömas mellan 14 och 21 dagar efter påbörjad behandling. Om serumfosfatnivån är < 9,0 mg/dl (< 2,91 mmol/l) och det inte finns

någon läkemedelsrelaterad toxicitet ska den dagliga dosen ökas till 9 mg. För att hantera läkemedelsrelaterade biverkningar kan den dagliga dosen av Balversa reduceras maximalt fyra gånger, med en lägsta dos om 4 mg dagligen. Därefter ska behandlingen avbrytas [12].

Balversa finns i tre styrkor (3 till 5 mg) med samma ansökta AUP. Förpackningarna innehåller dock olika många tabletter, vilket innebär att 3 mg-tabletten har lägst enhetskostnad och 5 mg-tabletten har högst enhetskostnad (se tabell 6 ovan). Företaget har beräknat en genomsnittlig kostnad av Balversa per 28 dagar genom att vikta kostnaden efter erhållna doser i studien, se tabell 8.

Tabell 8. Beräkning av genomsnittlig kostnad av Balversa

Daglig dos	Kombination av tabletter	Kostnad per 28 dagar	Antal dagar en förpackning räcker	Andel av erhållna doser i THOR
3 mg	1 x 3 mg	30 375 kr	84	0,01%
4 mg	1 x 4 mg	45 562 kr	56	12,99%
5 mg	1 x 5 mg	91 124 kr	28	9,15%
6 mg	2 x 3 mg	60 749 kr	42	19,73%
7 mg	3 mg + 4 mg	75 937 kr	56	1,17%
8 mg	2 x 4 mg	91 124 kr	28	30,38%
9 mg	3 x 3 mg	91 124 kr	28	26,56%
Genomsnittlig kostnad per 28 dagar				79 028 kr

Beräkningen ovan utgår från att samtliga patienter erhåller sin dagliga dos utan avbrott. I THOR förekom tillfälliga uppehåll motsvarande 17,1 procent av den totala behandlingstiden.¹⁴ För att ta hänsyn till tillfälliga avbrott i samband med hantering av biverkningar tillämpar företaget därför en relativ dosintensitet om 82,9 procent (=100 procent-17,1 procent). Detta innebär att kostnaden för Balversa uppgår till 65 527 kronor per patient och 28 dagar.

I beräkningarna för Javlor har företaget utgått från en dosering om 320 mg/m² var tredje vecka och en patient som har en kroppsytta på 1,82 m², baserat på THOR. Företaget antar vialdelning av Javlor, vilket innebär att kostnader för överblivet läkemedel som kasseras inte ingår i beräkningarna. Kostnaden för Javlor uppgår till 38 137 kronor per patient och 28 dagar och inkluderar en relativ dosintensitet om 99,8 procent, baserat på THOR.

Behandlingsduration

I THOR uppgick genomsnittlig behandlingstid för Balversa till cirka nio månader medan genomsnittlig PFS uppgick till cirka åtta månader. Detta beror på att när progression först upptäcktes via röntgen genomfördes en bekräftande röntgenundersökning fyra veckor senare. Behandlingen avbröts först efter den bekräftande undersökningen.

Skattad behandlingstid (TTD) i modellen baseras på KM-data från THOR. TTD, likt PFS, extrapoleras med en log-logistisk fördelning i båda behandlingsarmarna. Enligt företaget motsvarar dock inte tillvägagångssättet i THOR hur Balversa kommer att användas i svensk klinisk praxis. Enligt företaget görs i svensk klinisk praxis endast en röntgenundersökning för att verifiera progression. Det kan förekomma viss fördröjning innan behandlingen sätts ut, vilken beror på ledtiden för radiologiskt svar. Baserat på utlåtande från företags tillfrågade kliniska experter menar företaget att ledtider för radiologiskt svar varierar mellan två och 12 dagar.

För att inte överskatta behandlingstiden för Balversa antar företaget att inga patienter behandlas med Balversa efter progression. Den modellerade TTD-kurvan kan således inte korsa den modellerade PFS-kurvan.

¹⁴ Har beräknats som $1 - (\text{antal faktiska doser} / \text{antal förväntade doser}) = 1 - (23\ 157 / 27\ 924) = 0,171$.

Figur 8. KM-estimat och extrapolerad TTD i företagets grundscenario

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

TLV:s diskussion

Beräkning av kostnader för kassation av Balversa

TLV noterar att behandlingscykellängden för Balversa uppgår till 21 dagar i företagets modell, baserat på behandlingscykellängden i THOR. Läkemedelskostnaden appliceras dag 1 i varje modellcykel, vilket innebär att företaget inkluderar kostnader för kassation av läkemedel i de fall en patient avbryter behandling inom det fördefinierade intervallet (dag 1 till 21). En förpackning av Balversa räcker dock i minst 28 dagar, beroende på daglig dos (se tabell 7 ovan). Detta innebär att företaget inte tagit hänsyn till kostnader för kassation av läkemedel som uppkommer i de fall patienten avbryter behandling efter dag 21.

Då en förpackning av Balversa vid rekommenderad dos (8 till 9 mg) räcker i 28 dagar justerar TLV behandlingscykellängden till 28 dagar. Detta innebär att TLV tar hänsyn till kostnader för all kassation av läkemedel som uppkommer i de fall patienten avbryter behandling fram till dag 28.

För patienter som erhåller 3, 4, 6 eller 7 mg dagligen räcker en förpackning av Balversa längre än 28 dagar och ytterligare kostnader för kassation kan således tillkomma. Företaget har inkommit med en beräkning av det viktade genomsnittliga antalet dagar en förpackning av Balversa räcker, baserat på all dosering och alla förpackningar. Denna uppgår till cirka 35 dagar. Att justera behandlingscykellängden till 35 dagar har en liten påverkan på kostnaden per QALY. Detta illustreras av TLV i en känslighetsanalys.

Behandlingsduration

Likt företaget hävdar TLV:s kliniska expert att man i svensk klinisk praxis endast gör en röntgenundersökning för att verifiera progression. Det kan förekomma viss fördröjning innan behandlingen sätts ut, vilken beror på ledtiden för radiologiskt svar. När svaret kommit får patienten komma på ett återbesök. Behandlingen sätts ut först vid återbesöket. Enligt experten är det svårt att avgöra hur lång tid som går mellan röntgen och återbesök. Detta skiljer sig mellan olika delar av landet. Fyra veckor, i enlighet med tiden mellan första och bekräftande röntgen i THOR, är enligt experten en bra skattning.

Mot bakgrund av expertens utlåtande anser TLV att det är lämpligt att skatta behandlingsduration med KM-data över TTD från THOR, samt att tillåta att den modellerade TTD-kurvan korsar den modellerade PFS-kurvan. Detta är i enlighet med hur TLV brukar beräkna läkemedelskostnader i de fall studiedata visar att behandling fortsatt efter uppmätt progression.

TLV noterar att antaganden är förenat med vissa osäkerheter. Huruvida behandling med Balversa tillåts pågå efter progression eller ej har en stor påverkan på kostnaden per QALY. Detta illustreras av TLV i en känslighetsanalys. TLV redovisar även en känslighetsanalys där behandlingens längden för Balversa skattas med ett medelvärde av modellerad PFS- och TTD-kurva.

Figur 9. KM-estimat och extrapolerad TTD efter TLV:s justering

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

TLV:s bedömning: TLV bedömer att kostnader för kassation av Balversa bör inkluderas i analysen, i de fall patienten avbryter behandling mitt i en behandlingscykel. För att ta hänsyn till dessa kostnader justerar TLV behandlingscykellängden för Balversa från 21 till 28 dagar, baserat på hur länge en förpackning räcker vid rekommenderad dos (8 till 9 mg). TLV redovisar även en känslighetsanalys som illustrerar att ytterligare kostnader för kassation har en liten påverkan på resultatet.

TLV antar att patienter inte kan dela vialer av Javlor, vilket innebär att kostnader för läkemedel som kasseras tillkommer i analysen. Justeringen innebär att läkemedelskostnaden för Javlor ökar.

TLV bedömer företagets val av extrapoleringsfördelning för TTD som rimlig. Mot bakgrund av utlåtande från klinisk expert bedömer TLV att det är lämpligt att skatta behandlingsduration utifrån den data över TTD 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 modellerad behandlingsduration kan överstiga modellerad PFS. Huruvida behandling med Balversa tillåts pågå efter progression eller ej har en stor påverkan på kostnaden per QALY.

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Administreringskostnader

Företaget tillämpar en administreringskostnad om 8 599 kronor för intravenös administrering av Javlor, med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislister från 2024.

Testkostnad för FGFR-avvikelse

Test för FGFR3-avvikelse hos patienter med icke-resektabel eller metastaserad urotelial cancer genomförs inte rutinmässigt i Sverige idag. Enligt företaget finns dock nödvändig infrastruktur på plats vid alla regionala center inom Genomic Medicine Sweden (GMS). Företaget antar således att test för FGFR-avvikelse kommer att genomföras rutinmässigt när behandling

med Balversa finns tillgänglig och någon testkostnad inkluderas därför inte i företagets grundscenario.

Företaget har genomfört en känslighetsanalys där testkostnad för FGFR-avvikelse inkluderas i den hälsoekonomiska analysen. Kostnaden appliceras som en engångskostnad i första behandlingscykeln. Enhetskostnaden för test antas då uppgå till 3 765 kronor, med hänvisning till kostnaden för ett RT-PCR-test enligt Region Skånes prislista från 2024. Baserat på THOR antas prevalensen för FGFR-avvikelse vara 16,62 procent vilket resulterar i en testkostnad på 22 655 kronor.¹⁵

Vårdbesök och monitorering

Företagets analys inkluderar kostnader för vårdbesök och monitorering. Kostnader för vårdbesök och monitorering baseras på Södra sjukvårdsregionens prislista från 2024. Antal vårdbesök per år baseras på utlåtande från företagets kliniska experter och redovisas i tabell 9 nedan.

Tabell 9. Vårdbesök och monitorering i företagets grundscenario, antal besök per år

Vårdbesök	Progressionsfri	Progredierad
Läkarbesök	3,1	3,1
Distriktssköterska	3,2	3,2
Hembesök	-	8,6
Dietist	1	-
Besök hos onkolog	4	6
Besök hos urolog	-	0,5

Behandling med Balversa medför en något ökad risk för ögonsjukdomar, såsom central seriös retinopati och näthinneavlossning. I den hälsoekonomiska analysen antar företaget därför att patienter som behandlas med Balversa besöker en läkare inom oftalmologi en gång i månaden under de första fyra månaderna och därefter en gång var tredje månad. Enhetskostnaden för besöket uppgår till 3 649 kronor och baseras på Södra sjukvårdsregionens prislista från 2024.

Efterföljande läkemedelsbehandling

Baserat på THOR antar företaget att patienter som behandlas med Balversa respektive Javlor kommer erhålla liknande efterföljande läkemedelsbehandling i lika stor utsträckning. Kostnader för efterföljande läkemedelsbehandling har inte inkluderats i den hälsoekonomiska analysen då de beräknas ha en marginell påverkan på kostnaden per QALY.

7.3.3 Övriga direkta kostnader

Företagets analys inkluderar kostnader för vård kopplad till biverkningar. Resultatet påverkas marginellt av justeringar i dessa kostnader varpå TLV inte har bedömt huruvida de är rimliga eller ej.

Företaget antar en engångskostnad om 88 768 kronor¹⁶ för palliativ vård oavsett behandling och hänvisar till TLV:s utredning av Polivy (dnr 2889/2019).

7.3.4 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader är inte inkluderade i företagets grundscenario.

¹⁵ 3 765 kronor/16,62%

¹⁶ Kostnaden är inflationsjusterad till 2024 års prisnivå.

TLV:s diskussion

Testkostnad för FGFR-avvikelse

Test för FGFR3-avvikelse hos patienter med icke-resektbar eller metastaserad urotelial cancer genomförs inte rutinmässigt i Sverige idag. TLV applicerar därför en testkostnad i Balversa-armen. Enligt TLV:s kliniska expert är ett PCR-test riktat mot FGFR-avvikelse ett billigare alternativ till en analys av bred genpanel av cancerkopplade gener. Med stöd av utlåtande från TLV:s kliniska expert antas enhetskostnaden för test uppgå till 4 027 kronor, vilket motsvarar kostnaden för ett RT-PCR-test enligt Region Skånes prislista från 2025 [26]. Baserat på THOR och utlåtande från TLV:s kliniska expert antas prevalensen för FGFR-avvikelse vara 16,62 procent vilket resulterar i en testkostnad på 24 232 kronor.¹⁷

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

Vårdbesök och monitorering

TLV:s kliniska expert anser att företagets val och frekvens av vårdbesök över lag är rimliga. Enligt experten torde besöket hos dietist ske hos progredierade patienter i stället för hos progressionsfria. Att justera detta antagande har en marginell påverkan på kostnaden per QALY. Sex årliga onkologbesök vid progredierad sjukdom kan vara en överskattning då några sannolikt kan ersättas med hembesök (avancerad sjukvård i hemmet). Att minska antalet onkologbesök vid progredierad sjukdom vore till Balversas fördel men har en begränsad påverkan på resultatet. Detta illustreras av TLV i en känslighetsanalys.

Företagets antagande om ytterligare vårdbesök för patienter som behandlas med Balversa bedömer experten som osäkert. Det är, enligt experten, möjligt att patienterna kan genomgå Amslers grid-test hemma eller på klinik i samband med andra besök, i stället för hos oftalmolog. Att göra detta antagande i den hälsoekonomiska analysen vore till Balversas fördel och har dessutom en begränsad påverkan på resultatet. Detta illustrerar TLV i en känslighetsanalys.

TLV:s bedömning: TLV tillämpar en administreringskostnad om 7 287 kronor för intravenös administrering av Javlor, med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislista från 2025. Även kostnader för vårdbesök och monitorering uppdateras efter Södra sjukvårdsregionens prislista från 2025.

Test för FGFR3-avvikelse hos patienter med icke-resektbar eller metastaserad urotelial cancer genomförs inte rutinmässigt i Sverige idag. TLV applicerar därför en testkostnad i Balversa-armen.

Baserat på utlåtande från TLV:s kliniska expert bedömer TLV företagets antagande om liknande efterföljande läkemedelsbehandling för patienter som erhåller Balversa och Javlor som rimligt. TLV gör därför inga justeringar av företagets antaganden.

¹⁷ 4 027 kronor/16,62%

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Genomsnittsålder vid behandlingsstart uppgår till 66 år.
- Högre mortalitetsrisk för patienter i Javlor-armen än i Balversa-armen fram till att samtliga patienter i Javlor-armen har avlidit.
- Behandling med Balversa antas maximalt pågå fram till progression (modellerad TTD-kurva kan inte korsa modellerad PFS-kurva).
- Behandlingscykellängden för Balversa uppgår till 21 dagar, i enlighet med THOR.
- Kostnader för kassation av Javlor inkluderas ej.
- Vårdkostnader baseras på 2024 års prislistor.
- Kostnad för test av FGFR3-avvikelse inkluderas ej.

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Tabell 10. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Balversa	Javlor	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	596 028 kr	263 732 kr	332 296 kr
Övriga sjukvårdskostnader	200 714 kr	212 984 kr	-12 270 kr
Kostnader, totalt	796 742 kr	476 716 kr	320 026 kr
Levnadsår (odiskonterade)	1,77	0,90	0,87
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,11	0,60	0,51
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			626 413 kr

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Tabell 11. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		320 026 kr	0,51	626 413 kr
Genomsnittsålder vid behandlingsstart	70 år	319 485 kr	0,51	628 331 kr
Tidshorisont	10 år	308 997 kr	0,47	658 477 kr
	15 år	315 388 kr	0,49	639 883 kr
	20 år	318 094 kr	0,50	631 801 kr
	30 år	319 918 kr	0,51	626 656 kr
Diskontering	0%	334 750 kr	0,57	590 947 kr
	5%	312 414 kr	0,48	647 907 kr
	3% kostnader, 0% effekt	320 026 kr	0,57	564 954 kr
Patientpopulation	ITT	382 445 kr	0,41	932 792 kr
Modellering av OS (Balversa)	Log-normal	321 718 kr	0,53	612 131 kr
	Generaliserad gamma	309 165 kr	0,43	716 133 kr
Modellering av PFS och TTD (Balversa)	Log-normal	299 824 kr	0,51	588 936 kr
	Generaliserad gamma	311 186 kr	0,51	610 027 kr

Modellering av OS (Javlor)	Weibull	306 674 kr	0,48	643 483 kr
	Gamma	311 752 kr	0,49	637 799 kr
Modellering av PFS och TTD (Javlor)	Log-normal	333 706 kr	0,51	650 972 kr
	Generaliserad gamma	330 290 kr	0,51	644 827 kr
Testkostnad	Inkluderad	342 681 kr	0,51	670 758 kr
Vialdelning	Nej	307 548 kr	0,51	601 989 kr

8.2 TLV:s analyser vid jämförelse mot Javlor

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s analyser

- Genomsnittsålder vid behandlingsstart uppgår till 72 år.
- Mortalitetsrisken för patienter i Javlor-armen antas vara högre än den i Balversa-armen fram till år två.
- Behandling med Balversa antas kunna pågå efter progression (modellerad TTD-kurva kan korsa modellerad PFS-kurva).
- Behandlingscykellängden för Balversa uppgår till 28 dagar, i enlighet med hur länge en förpackning av Balversa räcker vid rekommenderad dos.
- Kostnader för kassation av Javlor inkluderas.
- Vårdkostnader baseras på 2025 års prislistor.
- Kostnad för test av FGFR3-avvikelse appliceras i Balversa-armen och uppgår till 24 232 kronor.

8.2.2 Resultat i TLV:s analyser

TLV uppskattar kostnaden per QALY vid jämförelse mot Javlor till cirka 950 000 kronor. Patienter som behandlas med Balversa respektive Javlor antas då ha en genomsnittlig, återstående livslängd på 1,76 respektive 1,06 år.

För att undersöka osäkerheten i analysen har TLV även genomfört känslighetsanalyser. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per QALY mellan cirka 750 000 och 1,14 miljoner kronor vid jämförelse mot Javlor. Majoriteten av känslighetsanalyserna visar att kostnaden per QALY understiger vad TLV normalt accepterar vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Tabell 12. TLV:s analyser vid jämförelse mot Javlor

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenario		398 687 kr	0,42	948 197 kr
Genomsnittsålder vid behandlingsstart	70 år	398 324 kr	0,42	945 407 kr
	75 år	399 321 kr	0,42	953 252 kr
Modellering av OS	Balversa: gamma, Javlor: exponential	412 047 kr	0,36	1 144 160 kr
	Samma risk för död i båda armarna efter 1,5 år	394 692 kr	0,39	1 011 039 kr
	Balversa: gen gamma Javlor: Weibull	419 599 kr	0,40	1 056 236 kr
	Balversa: log-logistisk Javlor: Gompertz	399 899 kr	0,42	954 098 kr
Modellering av PFS	Log-normal	396 093 kr	0,42	934 620 kr
	Gen gamma	395 797 kr	0,42	933 087 kr
Nyttovikter	PFS: 0,728; PD: 0,61 (TLV:s utredn. av Padcev)	398 687 kr	0,41	973 502 kr
Behandlingslängd	Behandlingscykellängd för Balversa 35 dagar	406 614 kr	0,42	967 049 kr
	Behandling endast till progression	316 958 kr	0,42	753 821 kr

	Behandlingslängd för Balversa är ett genomsnitt av modellerad PFS och TTD	353 072 kr	0,42	839 710 kr
Vårdbesök	Onkologbesök som progredierad halverade	391 180 kr	0,42	931 180 kr
	Kostnader för oftalmolog halverade	388 196 kr	0,42	923 245 kr
FGFR-test	Prevalens FGFR 19,94% (+20%)	394 651 kr	0,42	938 598 kr
	Prevalens FGFR 13,3% (-20%)	404 734 kr	0,42	962 577 kr
	Kostnad för test antas vara 0 kr	374 456 kr	0,42	890 567 kr
Relativ dosintensitet (Balversa)	78,8% (-5%)	364 164 kr	0,42	866 091 kr
	87% (+5%)	432 731 kr	0,42	1 029 163 kr

8.3 Kompletterande analys mot bästa understödande vård (BSC)

8.3.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

På begäran av TLV har företaget kommit in med en kompletterande hälsoekonomisk analys där Balversa jämförs mot BSC (se avsnitt 5). Analysen utgår från de justeringar TLV gjort vid jämförelse mot Javlor (se avsnitt 8.2.1).

Relativ effekt

PFS och OS för BSC har skattats i relation till TLV:s modellering av överlevnad för Javlor, med hjälp av hasardkvoter (HR) baserade på Bellmunt *et al.* (Javlors registreringsstudie, se avsnitt 6.2) [16-18]. HR för PFS är 0,625 (95% KI: 0,39-1,001). HR för OS är 0,633 (95% KI: 0,499-0,802), vilket ger en median OS för BSC-armen om cirka fem månader. Modellering av PFS och OS redovisas i figur 10 och 11 nedan.

Figur 10. KM-estimat och extrapolerad PFS för Balversa, Javlor och BSC

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

Figur 11. KM-estimat och extrapolerad OS för Balversa, Javlor (efter TLV:s justering) och BSC

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

Läkemedelskostnader

Företaget antar att progressionsfria patienter i BSC-armen får daglig läkemedelsbehandling mot smärta. Behandlingskostnaden för smärtlindring uppgår till cirka 1 500 kronor per månad. Kostnader har stämts av med onkologer och läkare som utför avancerad sjukvård i hemmet (ASIH).

Vårdbesök och monitorering

Företaget antar att progressionsfria patienter i BSC-armen gör fler vårdbesök än progressionsfria patienter som behandlas med Balversa eller Javlor. Vidare antar företaget, med hänvisning till klinisk expert samt Javlors registreringsstudie, att både progressionsfria och progredierade patienter i BSC-armen får palliativ strålning. I Javlors registreringsstudie fick patienter som behandlades med BSC cirka fem gånger mer palliativ strålning än patienter som behandlades med Javlor.¹⁸ Företagets antaganden sammanfattas i tabell 13 nedan.

Tabell 13. Vårdbesök och monitorering i företagets analys mot BSC, antal besök per år

Vårdbesök	Progressionsfri sjukdom, Balversa eller Javlor	Progressionsfri sjukdom, ingen aktiv behandling
Läkarbesök	3	3
Distriktssköterska	3	6
Hembesök	-	12
Dietist	1	1
Besök hos onkolog	4	6
Läkemedel (smärtlindring)*	-	Dagligen
Palliativ strålbehandling		2*

* Även patienter som har progredierat antas genomgå palliativ strålbehandling 2 gånger per år.

¹⁸ 24 procent i BSC-gruppen fick minst en palliativ strålning vs 4 procent i vinflunin-gruppen. Strålbehandling gavs också tidigare till patienterna i BSC-gruppen.

TLV:s diskussion

Relativ effekt

Registreringstudien för Javlor (vinflunin) genomfördes under 00-talet och behandlingslandskapet vid metastaserad urotelial cancer har förändrats. Hur stor effektfördel Balversa har i förhållande till BSC är osäkert (se avsnitt 6.2). TLV undersöker i scenarioanalyser hur justeringar i antaganden om relativ effekt påverkar resultatet. Analyserna beskrivs närmare nedan.

Vårdbesök och monitorering

TLV bedömer att det föreligger osäkerhet gällande företagets antaganden om vårdbesök för patienter som erhåller BSC. Enligt TLV:s kliniska expert är det svårt att uppskatta antalet vårdbesök för progressionsfria patienter som inte erhåller någon aktiv behandling. Patienter enbart aktuella för BSC har en mycket kort eller ingen progressionsfri överlevnad i andra linjen, och tillståndet är svårt att definiera. Javlors registreringsstudie är gammal och det finns inga nya data att tillgå.

Jämförelsen mot BSC är teoretisk och avser en icke-kliniskt relevant situation där patienter som är lämpliga för behandling med Balversa även skulle kunna stå utan aktiv behandling. Detta medför att alla skattningar av resursutnyttjande hos patientgruppen är svårbedömda.

TLV:s kliniska expert framför att det inte är sannolikt att resurser används mer frekvent för en grupp som inte får någon aktiv behandling mot mUC. För att undersöka osäkerheterna i företagets analys har TLV genomfört en scenarioanalys där antalet vårdbesök antas vara samma för alla patienter, oavsett behandlingsarm.

TLV:s bedömning: TLV presenterar scenarioanalyser i stället för ett grundscenario till följd av att analysen mot bästa understödjande vård omgärdas av hög osäkerhet. I TLV:s scenarioanalyser varierar antaganden om Balversas relativa effekt och vårdkostnader jämfört med bästa understödjande vård.

8.3.2 Resultatet i TLV:s scenarioanalyser

TLV:s scenarioanalyser redovisas i tabell 14 nedan.

Analysen mot BSC utgår från de justeringar TLV gjort vid jämförelse mot Javlor och företaget uppskattar kostnaden per QALY vid jämförelse mot BSC till cirka 1 030 000 kronor. Patienter som behandlas med Balversa respektive BSC antas då ha en genomsnittlig, återstående livslängd på 1,76 respektive 0,59 år.

Det föreligger osäkerheter i skattningen av Balversas relativa effekt jämfört med BSC. Det är främst justeringar i antaganden om OS som har en märkbar påverkan på resultatet. TLV har undersökt hur resultatet påverkas av att anta en OS HR om 0,78, vilket motsvarar uppmätt HR för den modifierade ITT-populationen i Javlors registreringsstudie (se avsnitt 6.2). Median OS i BSC-armen uppgår då till cirka sex månader. Antagandet medför att kostnaden per QALY ökar, till följd av en något högre skattad överlevnad för BSC-armen och därmed mindre överlevnadsvinst för Balversa.

TLV har även undersökt hur resultatet påverkas av att anta en OS HR om 0,45, vilket innebär att median OS i BSC-armen uppgår till cirka tre månader. I tidig bedömningsrapport för Balversa uppges att patientgruppen har en kort förväntad överlevnad utan behandling: tre till sex månader [27]. I en nyligen utförd registerstudie i Finland observerades en medianöverlevnad om 4,4 månader bland de patienter som ej mottog någon aktiv behandling mot mUC [21]. Antagandet medför att kostnaden per QALY sjunker, till följd av en något lägre skattad överlevnad för BSC-armen och därmed större överlevnadsvinst för Balversa.

TLV bedömer även att det föreligger osäkerhet gällande företagets antaganden om vårdbesök för patienter som erhåller BSC (se avsnitt 8.3.1). För att undersöka osäkerheterna i analysen

har TLV genomfört en scenarioanalys där antalet vårdbesök antas vara samma för alla patienter, oavsett behandlingsarm. Detta antagande medför att kostnaden per QALY ökar, till följd av lägre vårdkostnader i BSC-armen.

Likt vid jämförelsen mot Javlor har TLV genomfört en scenarioanalys där behandling med Balversa endast antas pågå fram till progression, i enlighet med produktresumén. Detta antagande medför att kostnaden per QALY sjunker, till följd av lägre läkemedelskostnader i Balversa-armen.

TLV inkluderar vanligen kostnaden för eventuellt molekyllärt test som krävs för att identifiera de patienter som kan förväntas ha nytta av den nya målinriktade behandlingen. Sådan diagnostik för cancer kommer sannolikt att bli en del av rutinsjukvården framöver. TLV har därför genomfört en scenarioanalys där kostnaden för molekyllärgenetisk testning antas vara noll kronor. Detta antagande medför att kostnaden per QALY sjunker, till följd av lägre vårdkostnader i Balversa-armen.

Slutligen har TLV även genomfört en scenarioanalys där det inte antas vara någon skillnad i läkemedelskostnader för smärtlindring mellan behandlingsarmarna. Detta antagande medför att kostnaden per QALY ökar, till följd av lägre kostnader i BSC-armen.

I TLV:s scenarioanalyser varierar kostnaden per QALY mellan cirka 910 000 och 1,15 miljoner kronor.

Tabell 15. TLV:s scenarioanalyser vid jämförelse mot BSC, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

Scenarioanalyser	Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Företagets analys - OS HR = 0,63 (median OS för BSC är ca 5 månader) - Patienter i BSC-armen antas göra fler vårdbesök i enl. med tabell 13.	738 210 kr	0,72	1 030 771 kr
Patienter i BSC-armen antas inte göra fler vårdbesök	799 654 kr	0,72	1 116 567 kr
OS HR = 0,78 (mITT i Bellmunt <i>et al</i> , median OS för BSC är ca 6 mån)	711 154 kr	0,62	1 155 490 kr
OS HR = 0,45 (median OS för BSC är ca 3 mån)	768 554 kr	0,83	927 243 kr
Behandling med Balversa pågår endast fram till progression	652 628 kr	0,72	911 272 kr
Kostnad för FGFR-test antas vara 0 kr	713 978 kr	0,72	996 936 kr
Läkemedelskostnad för smärtlindring antas vara densamma i båda armarna	749 434 kr	0,72	1 046 443 kr

8.3.3 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Låg	TLV bedömer att modellstrukturen representerar sjukdomsförloppet genom att rimliga hälsotillstånd inkluderas i modellen.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultatet		
i) Relativ effekt (överlevnad)	Medelhög	Registreringstudien för Javlor (vinflunin) är från 00-talet och behandlingslandskapet vid metastaserad urotelial cancer har förändrats. Jämförelsen mot bästa understödande 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 hos patientgruppen är svårbedömda. TLV presenterar scenarioanalyser i stället för ett grundscenario

		till följd av att analysen mot bästa understödjande vård omgärdas av hög osäkerhet.
ii) Behandlingslängd	<i>Medelhög</i>	TLV bedömer även att det råder viss osäkerhet avseende antaganden om modellerad behandlingslängd för Balversa. Huruvida behandling med Balversa tillåts pågå efter progression eller ej har viss påverkan på kostnaden per QALY.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	<i>Medelhög</i>	Medelhög osäkerhet kring uppskattat resultat i TLV:s scenarioanalyser på grund av osäkerhet i antaganden om relativ effekt och behandlingslängd för Balversa.

8.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utrett Balversa för behandling av vuxna patienter med icke-resekerbar eller metastaserad urotelial cancer, med specifika genförändringar i FGFR3, som tidigare har behandlats med minst en behandlingslinje innehållande en PD-(L)1-hämmare vid icke-resekerbar eller metastaserad sjukdom. Basen i den hälsoekonomiska analysen utgörs av en randomiserad öppen klinisk fas III-studie THOR där behandling med Balversa jämförs med läkarens val av kemoterapi (Javlor eller docetaxel). Företaget anger i ansökan Javlor som det mest relevanta jämförelsealternativet.

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. TLV:s val av jämförelsealternativ ”ingen behandling” avser ett hypotetiskt scenario där aktuell patientgrupp inte har tillgång till aktiv behandling. På begäran av TLV har företaget 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. Företaget har skattat PFS och OS för bästa understödjande vård genom att utgå från modellering av överlevnad för Javlor (baserat på Kaplan-Meier-kurvor från studien THOR), samt resultat från Javlors registreringsstudie VFL302.

TLV bedömer att skattningen av Balversas relativa effekt jämfört med bästa understödjande vård är förenad med osäkerheter. Registreringstudien för Javlor är från 00-talet och behandlingslandskapet för metastaserad urotelial cancer har förändrats sedan dess. TLV konstaterar att det finns skillnader mellan studierna THOR och VFL302, till exempel i patientkaraktäristika och vilken behandling patienterna har fått tidigare. Jämförelsen mot bästa understödjande vård 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.

TLV justerar företagets antaganden avseende modellerad behandlingslängd för patienter som behandlas med Balversa. TLV bedömer att behandlingslängden bör skattas utifrån TTD (tid till behandlingsavbrott) som uppmätts i den kliniska studien. TLV presenterar även en analys där behandling med Balversa endast antas pågå fram till progression, i enlighet med produktresumén.

TLV inkluderar vanligen kostnaden för eventuellt molekyllärt 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 molekyllärgenetisk 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.

9 Regler och praxis

9.1 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 accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

9.2 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.

10 Referenser

1. Regionalt Cancercentrum Norr, "Processplan för urotelial cancer (urinblåsecancer och cancer i övre urinvägarna) 2022–2024", pp. 1-17.
2. Cancerfonden, "Urinblåsecancer", Version 1, maj 2023.
3. Regionala cancercentrum, RCC, "Nationellt vårprogram Cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör", 2025-02-25, version 5.0.
4. R.J. Babaian et al., "Metastases from transitional cell carcinoma of urinary bladder", *Urology*, 1980;16(2):142-4.
5. H. von der Maase et al., "Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer", *J Clin Oncol*, 2005;23(21):4602-8.
6. T. Powles et al., "Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma.", *N Engl J Med*, 2020;383(13):1218-30.
7. Socialstyrelsen, "Statistikdatabas för cancer 20221220" [230119].
8. Nordcan, "Prevalence, Both sexes, Bladder and urinary tract 2021".
9. Svenska nationella kvalitetsregistret för Urinblåse- och urinvägscancer (SNRUBC). "Årsrapport 2023".
10. C.N. Sternberg et al., "FORT-1: Phase II/III Study of Rogaratinib Versus Chemotherapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Selected Based on FGFR1 3 mRNA Expression", *J Clin Oncol*, 2023;41(3):629-639.
11. L. Ferrer-Mileo et al., "Are Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) alterations a possible predictive factor for platinum-based chemotherapy and immunotherapy in metastatic urothelial carcinoma (MUC)?", ESMO poster, 2023.
12. EMA, "Balversa: EPAR - Product Information (Produktresumé)" 2025-02-19.
13. EMA, "Balversa: EPAR – Medicine Overview EMEA/H/C/006050", 2024-08-29.
14. EMA, "Balversa: EPAR - Public assessment report Procedure No. EMEA/H/C/006050/0000, 2024-06-27.
15. Y. Loriot, et al., "Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma", *N Engl J Med*, 2019;381(4):338-348.
16. J. Bellmunt et al., "Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract," *J Clin Oncol*, 2009;27(27):4454-61.
17. J. Bellmunt et al., "Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy," *Annals of oncology*, 2013;24(6):1466-72.
18. EMA, "Javlor: EPAR - Public assessment report Procedure No. EMEA/H/C/000983," 2009-10-08.
19. A. Bamias et al., "Vinflunine in the treatment of relapsed metastatic urothelial cancer: A systematic review and meta-analysis of real-world series," *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019;140:80-87.
20. K. Holmsten et al., "Vinflunine treatment in patients with metastatic urothelial cancer: A Nordic retrospective multicenter analysis," *Oncol Lett*, 2016;12(2):1293-1300.
21. R. Järvinen, "The FINUC study: Treatment outcomes of patients diagnosed with NMIBC and MIBC in Helsinki University Hospital during 2010-2022," presented at the 35th NUF CONGRESS, Gothenburg, June 4-7, 2025.
22. K. Holmsten et al., "Treatment Patterns and Efficacy of Chemotherapy After Pembrolizumab in Advanced Urothelial Cancer-a Real-World Study in the pre-Antibody-Drug Conjugate Era", *Clin Genitourin Cancer*, 2023;21(6):e438-e448.
23. A.O. Siefker-Radtke et al., "Efficacy and safety of erdafitinib in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: long-term follow-up of a phase 2 study". *Lancet Oncol*, 2022;23(2):248-258.

24. A.M. Hernandez et al. "Estimating the relationship between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: results from an English Population Study: Health Economics and Decision Science", *School of Health and Related Research, University of Sheffield, UK, 2020*.
25. P. Dolan, "Modeling valuations for EuroQol health states", *Med Care*, 1997; Nov;35(11):1095-108.
26. Södra sjukvårdsregionen, "Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2025".
27. Regionernas samverkansmodell för läkemedel, "Erdafitinib (Balversa) vid avancerad urotelialcancer med aktiverad FGFR, Tidig bedömningsrapport 2024-05-15".