

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Rozlytrek (entrectinib)

Utvärderad indikation

Rozlytrek som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna och barn från 12 års ålder och äldre med solida tumörer som uttrycker en neurotrofisk tyrosinreceptorkinas (NTRK) genfusion,

- som har en sjukdom som är lokalt avancerad, metastaserad eller när kirurgisk resektion sannolikt leder till svår morbiditet, och
- som inte tidigare har fått en NTRK-hämmare
- som inte har några tillfredsställande behandlingsalternativ

Rozlytrek som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med ROS1-positiv, avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte tidigare behandlats med ROS1-hämmare.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning

Översikt

| Produkten | |
|--|--|
| Varumärke | Rozlytrek |
| Aktiv substans | entrectinib |
| ATC-kod | L01EX14 |
| Beredningsform | Hård kapsel |
| Företag | Roche |
| Typ av ansökan | Nyansökan |
| Sista beslutsdag | 2021-06-05 |
| Beskrivning av sjukdomen | |
| Sjukdom och användningsområde | NTRK-fusion: Lokalt avancerade eller metastaserade solida tumörer med en fusion i <i>Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK)</i> -genen ROS1: ROS-1 positiv, avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) |
| Sjukdomens svårighetsgrad | Mycket hög |
| Relevant jämförelsealternativ | NTRK-fusion: Bästa understödjande behandling (Cytostatika) ROS-1: Xalkori (krizotinib) |
| Antal patienter i Sverige | NTRK-fusion: mellan [-----] patienter ROS-1 NSCLC: mellan [-----] patienter |
| Beskrivning av marknaden | |
| Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning) | NTRK-fusion: [-----] miljoner ROS-1 NSCLC: [-----] miljoner |

Ansökta förpackningar

| Produkt | Styrka | Förp.strl. | AIP (SEK) | AUP (SEK) |
|-------------|--------|------------|-----------|-----------|
| Hård kapsel | 100 mg | 30 st | 7 215,22 | 7 405,77 |
| Hård kapsel | 200 mg | 90 st | 43 518,02 | 44 434,63 |

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Mirjana Poljakovic (medicinsk utredare), Isak Nilsson (hälsoekonom) och Elin Borg (jurist).

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

Kliniska expert: Roger Henriksson (onkolog), överläkare vid Umeå universitet och Västerbottens läns landsting. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 3747/2020

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

| | |
|---|--|
| Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1 | Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte. |
| Kostnaden för läkemedlet efter återbäring | Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte. |
| Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel | Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet. |
| Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel | Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel. |
| Behandlingskostnad | Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden. |

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

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

Klinikläkemedel och medicinteknik

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Bifall med begränsning**

Begränsningstext

Subventioneras som monoterapi för behandling av vuxna och barn från 12 års ålder och äldre med solida tumörer som uttrycker en neurotrofisk tyrosinreceptorkinas (NTRK) genfusion:

- som har en sjukdom som är lokalt avancerad, metastaserad eller när kirurgisk resektion sannolikt leder till svår morbiditet, och
- som inte tidigare har fått en NTRK-hämmare
- som inte har några tillfredsställande behandlingsalternativ

samt

Subventineras som monoterapi för behandling av vuxna patienter med ROS1-positiv, avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte tidigare behandlats med ROS1-hämmare.

Villkorstext

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

- *NTRK*-genfusionspositiv cancer karakteriseras av närvaron av en tumördrivande genfusion i någon av de tre neurotrofisk receptor-tyrosinkinasgenerna, *NTRK1*, *NTRK2* eller *NTRK3*, vilka kodar för tropomyosinreceptorkinaserna *TRKA*, *TRKB* och *TRKC*.
- *NTRK*-genfusioner förekommer i mindre än en procent av alla solida tumörer hos vuxna och barn, men frekvensen varierar stort mellan olika tumörtyper. Genfusionen leder till ständig aktivitet hos tropomyosinreceptorkinaset.
- ROS1-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) karakteriseras av närvaron av en tumördrivande genfusion i ROS proto-onkogen 1. ROS1 rearrangemang förekommer i ungefär en till två procent av alla patienter med NSCLC. Genförändringen leder till ständig aktivitet hos tyrosinreceptorn.
- Rozlytrek (entekitinib) är en hämmare av tropomyosin tyrosinreceptorererna (*TRKA*, *TRKB* och *TRKC*), proto-onkogen tyrosin-proteinkinase ROS (*ROS1*) och anaplastisk lymfomkinas (*ALK*).
- TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög, då cancerpatienterna är svårt sjuka i stadier där ingen annan tillfredsställande behandling finns.
- TLV bedömer att det finns tre relevanta behandlingsalternativ till Rozlytrek vid behandling av *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer: bästa understödjande behandling (BSC), kemoterapi och kirurgi. TLV anser att för den största andelen patienter avsedda för behandling med Rozlytrek, utgör bästa understödjande behandling inklusive kemoterapi emellertid mest relevant behandling och utgör således relevant jämförelsealternativ.
- TLV bedömer att Xalkori (krizotinib) är ett relevant jämförelsealternativ till Rozlytrek vid behandling av avancerad ROS1-positiv NSCLC.
- Rozlytreks effekt och säkerhet studeras i fyra pågående öppna, enarmade multicenter, fas I/II kliniska studier på vuxna och pediatrika patienter med olika tumörtyper. Primärt effektmått är total responsfrekvens (ORR). Sekundära effektmått är bland annat responsduration (DOR), säkerhet, total överlevnad (OS), progressionsfri överlevnad (PFS), klinisk nyttofrequens (CBR), samt tid till respons (TTR).
- TLV anser att analyserna av studierna visar att entekitinib har en effekt i olika *NTRK*-genfusionspositiva tumörtyper, metastaser i centrala nervsystemet och ROS1-positiv NSCLC. TLV bedömer dock att resultaten är associerade med stora osäkerheter.
- Företaget argumenterar baserat på indirekta jämförelser för att Rozlytrek har bättre effekt än standardbehandling, inklusive kemoterapi, vid behandling av patienter med

NTRK-genfusionspositiv tumör samt att Rozlytrek har snarlik effekt som Xalkori vid behandling av avancerad ROS1-positiv NSCLC.

- Utifrån befintligt underlag, och trots osäkerhet, gör TLV bedömningen att Rozlytrek kan förväntas ha bättre effekt än standardbehandling hos patienter med *NTRK*-genfusionspositiva tumörer i dagsläget och att Rozlytrek och Xalkori i nuläget får anses vara jämförbara.
- Hälsoekonomisk analys av patienter med *NTRK*-genfusion består av en kostnadsnyttoanalys medan ROS-1 positiva patienter analyseras med hjälp av en kostnadsminimeringsanalys.
- Analysen av patienter med *NTRK*-genfusion visar att behandling med Rozlytrek genererar såväl längre progressionsfri som total överlevnad, än behandling med standardbehandling, vilket inkluderar kemoterapi. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till antingen 836 000 eller 685 000 kronor beroende på om kostnaderna för kemoterapi baseras på pemetrexed i kombination med karboplatin eller doxorubicin som monoterapi.
- Kostnadsnyttoanalysen av patienter med *NTRK*-genfusion omfattas enligt TLV:s bedömning av mycket hög osäkerhet vilket i sin tur beror på flera faktorer och den mest centrala är att relativ effekt mellan Rozlytrek och kemoterapi baseras på en naiv indirekt jämförelse.
- Ett flertal av osäkerheterna som omgärdar analysen av patienter med *NTRK*-genfusion studeras genom känslighetsanalyser och ett fåtal av dem indikerar att kostnaden för behandling med Rozlytrek överskrider vad TLV:s vanligtvis accepterar för sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.
- Analysen av ROS-1 positiva patienter visar att kostnaderna för behandling med Rozlytrek motsvarar kostnaderna för behandling med Xalkori.
- Kostnadsminimeringsanalysen av ROS1 positiva patienter omfattas enligt TLV:s bedömning av hög osäkerhet, i huvudsak på grund av att uppskattningen av relativ effekt mellan Rozlytrek och Xalkori baseras på en matchad indirekt jämförelse (MAIC) och på indirekta jämförelser med real world data.
- Trots att såväl kostnadsnyttoanalysen som kostnadsminimeringsanalys omfattas av betydande osäkerhet bedömer TLV att kostnaden för behandling med Rozlytrek är rimlig i förhållande till den nytta läkemedlet ger. TLV bedömer att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Rozlytrek ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför bifallas med begränsning.

Innehållsförteckning

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Medicinskt underlag | 1 |
| 1.1 | Solida tumörer med <i>NTRK</i> -genfusion | 1 |
| 1.2 | Lungcancer | 1 |
| 1.3 | Detektionsmetoder | 2 |
| 1.4 | Läkemedlet..... | 4 |
| 1.5 | Behandling och svårighetsgrad..... | 5 |
| 1.6 | Klinisk effekt och säkerhet..... | 6 |
| 2 | Hälsoekonomi | 30 |
| 3 | Resultat | 42 |
| 3.1 | Resultat – av patienter med solida tumörer som uttrycker en neurotraofisk tyrosinrecept-torkinas (<i>NTRK</i>)-genfusion (kostnadsnyttoanalys) | 42 |
| 3.2 | Resultat – Analys av <i>ROS1</i> -positiva patienter (kostnadsminimeringsanalys) ... | 49 |
| 3.3 | Budgetpåverkan..... | 49 |
| 3.4 | Samlad bedömning av resultaten | 49 |
| 4 | Subvention och prisnivåer i andra länder | 51 |
| 4.1 | Utvärdering från myndigheter i andra länder..... | 51 |
| 4.2 | Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder | 51 |
| 5 | Regler och praxis | 52 |
| 5.1 | Den etiska plattformen | 52 |
| 5.2 | Författningstext m.m. | 52 |
| 5.3 | Praxis..... | 52 |
| 6 | Sammanvägning | 54 |
| 7 | Referenser | 56 |
| | Bilagor | 57 |
| | Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. | 57 |
| | Bilaga 2 – NICE-utvärderingar och vetenskaplig artikel som ligger till grund för kemoterapiarmen..... | 58 |
| | Bilaga 3 – Beräkning av <i>NTRK</i> -testkostnader | 61 |

1 Medicinskt underlag

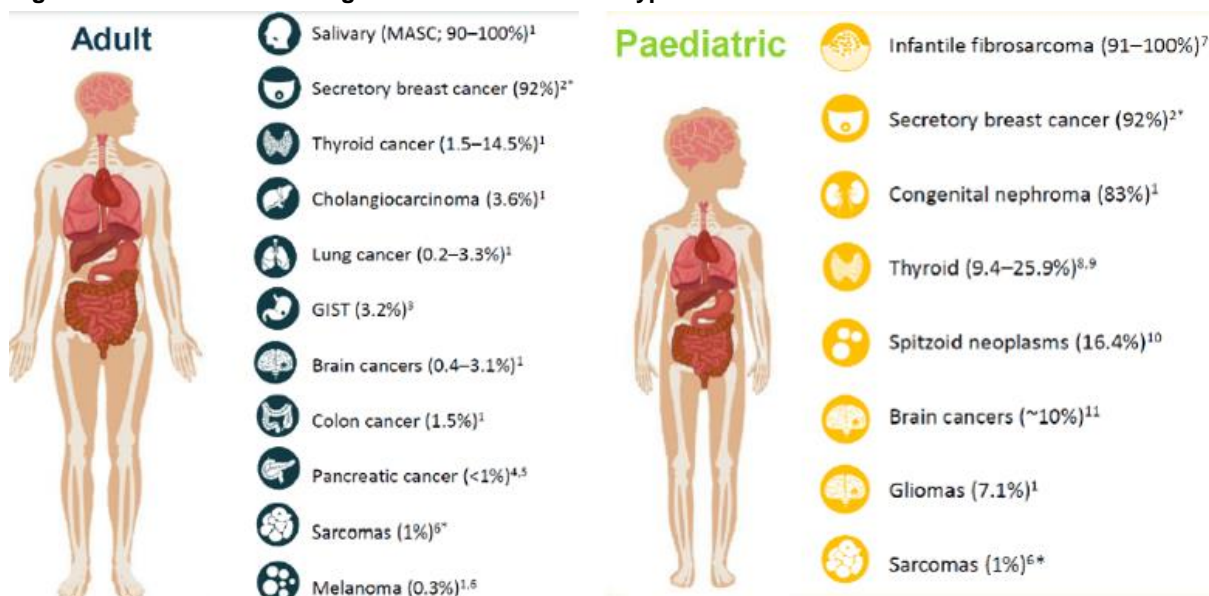
1.1 Solida tumörer med *NTRK*-genfusion

NTRK-fusionspositiv cancer karakteriseras av närvaron av en tumördrivande genfusion i någon av de tre neurotrofiska receptor-tyrosinkinaser, *NTRK1*, *NTRK2* eller *NTRK3*, vilka kodar för sina respektive protein, tropomyosinreceptor-kinaserna TRKA, TRKB och TRKC (kollektivt kallat TRK)[2].

TRK-proteinerna är en familj av tyrosinkinaser som är viktiga aktörer i nervsystemets utveckling och funktion. De tre familjemedlemmarna, TRKA, TRKB och TRKC sitter i cellmembranet och består var och en av en extracellulär ligandbindande domän, ett transmembranområde och en intracellulär kinasdomän. Normalt aktiveras kinasdomänen när en ligand binder till receptorn på cellytan, vilket i sin tur leder till aktivering av signalvägar inne i cellen. Konstitutiv (dvs ständig) aktivering av TRK-receptorer och deras nedströms signalvägar som påverkar cellens proliferation och överlevnad, kan uppstå genom en fusion av någon av *NTRK*-generna med en fusionspartner från en annan gen.

NTRK-genfusioner är ovanliga, men förekommer i många olika tumörtyper hos både vuxna och barn. Totalt har mindre än en procent av alla solida och hematologiska tumörer en *NTRK*-genfusion. Förekomsten varierar dock mellan olika tumörtyper, med låga frekvenser kring mindre än 0,1–3 procent i vanliga tumörtyper såsom bröstcancer, melanom, icke-småcellig lungcancer och kolorektalcancer, till höga frekvenser, över 90 procent i vissa ovanliga cancerformer såsom sekretorisk bröstcancer, spottkörtelcancer av typen MASC (Mammary analogue secretory carcinoma), medfött mesoblastiskt nefrom, och infantilt fibrosarkom (figur 1) (sammansatt i [3]).

Figur 1. Förekomst av *NTRK*-genfusioner i olika tumörtyper.



GIST=gastrointestinal stromal tumour; MASC=mammary analogue secretory carcinoma; *NTRK*=neurotrophic tyrosine receptor kinase. Figur från [3].

1.2 Lungcancer

Varje år drabbas cirka 4000 personer av lungcancer i Sverige. Fallen är väsentligen jämnt fördelade mellan könen med lätt övervikt för kvinnor (52,8 procent av fallen). Lungcancer är den

vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män och kvinnor samantagen såväl i Sverige som i större delen av västvärlden [4]. Lungcancer upptäcks sällan i asymtomatiskt skede. I de fall tumören upptäcks vid lungröntgen som utförs av annan orsak, till exempel vid hälsoundersökning eller inför behandling av annan sjukdom, är prognosen bättre än i de fall den upptäcks efter symtomdebut [5, 6]. Prognosen vid lungcancer är generellt dålig. Två av de viktigaste kliniska prognosfaktorerna vid lungcancer är tumörstadium och patientens performance status, men även kön, ålder, tumörtyp, val av behandling och en rad tumörbiologiska egenskaper har prognostisk betydelse. Medianöverlevnaden är cirka åtta månader och beräknad relativ fem-årsöverlevnad är cirka 20 procent (män 17 procent, kvinnor 24 procent) [4, 5].

Incidensen av lungcancer ökar med stigande ålder. Medianålder vid insjuknande är 69 år (män 70 år, kvinnor 68 år) [4]. Enstaka fall rapporteras i åldrarna 20–30 år men endast 0,6 procent är yngre än 40 år vid diagnos. I åldersklasser upp till 74 år är lungcancerincidensen högre bland kvinnor, medan männen fortfarande är i övervikt i de högre åldersklasserna. Incidensen av lungcancer i Sverige är relativt låg i ett internationellt perspektiv. Bland män är incidensen och mortaliteten lägst i Europa, och bland kvinnor är den närmare ett europeiskt medelvärde [4].

Lungcancer är en heterogen grupp av tumörtyper. Indelningen av lungcancer bygger på cancercellernas utseende och ursprung. De två stora huvudgrupperna är småcellig lungcancer och icke-småcellig lungcancer (NSCLC) [4]. Ungefär 80 procent av alla lungcancerfall är icke-småcellig lungcancer [7]. Till den icke-småcelliga räknas adenocarcinom, som växer från körtelcellerna i lungans slemhinna och skivepitelcancer [5].

ROS proto-onkogen 1 (ROS1) kodar för en "orphan" receptor tyrosinkinase utan känd ligand, vars fysiologiska funktion fortfarande är oklar. Kromosomala förändringar kan resultera i att ROS1-genen rearrangeras genom fusion med andra gener. Dessa genförändringar leder till konstant aktivering av ROS1 kinas vilken driver cellulär transformation och främjar proliferation och cellöverlevnad genom nedströms signalering. ROS1 rearrangemang förekommer i ungefär en till två procent av alla patienter med NSCLC [8].

1.3 Detektionsmetoder

Användningen av Rozlytrek är beroende av bekräftad tyrosinproteinkinase ROS1 (c-ros oncogen 1) rearrangemang eller *NTRK*-genfusion, varför testning innan start av behandling är nödvändig.

1.3.1 Detektionsmetoder för *NTRK*-genfusioner

Som beskrivet i ärendet för Vitrakvi (dnr: 791/2020) och bekräftat av TLV:s kliniska expert finns det flera metoder för att detektera *NTRK*-genfusioner såsom immunhistokemi, fluorescerande in situ-hybridisering (FISH), (RT-PCR¹) och olika sekvenseringsmetoder (nästa generations sekvensering (NGS), helgenomsekvensering). Metoderna har olika för- och nackdelar, som beskrivet i Vitrakvi-ärendet (dnr 791/2020) kan nyttjas i olika situationer. Det går inte att förorda en enda testmetod utan det mest rimliga förefaller vara att använda ett situationsanpassat testförfarande (som möjligen kan inkludera prioritering utifrån allvarlighetsgrad). Testningsförfarandet är också intimt förknippat med vilken sensitivitet som anses acceptabel till vilken kostnad och vilken/vilka validerade testmetoder som finns tillgänglig på lokala laboratorier. I de ovanliga tumörformer där *NTRK*-genfusioner är vanliga och karakteristiska för sjukdomen (infantilt fibrosarkom, cellulärt mesoblastiskt nefrom, sekretorisk bröstcancer, MASC spottkörtelcancer) bör analys av *NTRK* ske med hög sensitivitet och specificitet i diagnostiskt syfte för att fastställa vilken tumörsjukdom patienten har. För andra fall av spridd malign tumörsjukdom där tillfredsställande behandlingsalternativ saknas (och där riktad testning för en etablerad målriktad terapi inte är aktuell), torde undersökning av *NTRK*-genfusion kunna utgöra en delkomponent av en bredare genetisk karakterisering, om sådan

¹ omvänd transkriptas-polymeras-kedjereaktion

anses indicerad. För övriga fall av malign tumörsjukdom torde omfattning av testning och hur den genomförs vara avhängig i vilken mån det anses finnas tillfredsställande behandlingsalternativ.

Rörande val av testmetoder för att påvisa *NTRK*-genfusioner finns det enligt tidigare beskrivning (dnr: 791/2020) inga skillnader mellan tumörer hos barn eller vuxna. Enligt TLV:s expert används i många fall immunhistokemi för *NTRK* som screening, då denna ingår i rutinpanelen. Om detta test visas vara positivt inkluderas PCR för bekräftelse. Dock anser TLV:s expert att det torde bli mer vanligt med NGS. Testningsstrategin kan påverkas av prevalensen av *NTRK*-genfusioner vid tillståndet. Det som karakteriserar tumörer hos en vuxen population i detta avseende är att andelen tumörer med *NTRK*-genfusioner bland de stora tumörgrupperna (bröstcancer, prostatacancer, lungcancer, kolorektalcancer, sarkom, sköldkörtelcancer) förefaller vara låg eller mycket låg.

För att få en tydligare överblick av området har företaget skickat ut en enkät och erhållit svar från sju laboratorier kopplade till universitetssjukhus runt om i landet (Lund, Halmstad, Uppsala, Linköping, Örebro, VGR och Umeå) om hur *NTRK*-testning fungerar i klinisk praxis i dag. Sammanställningen, som TLV har fått ta del av, visar att det idag finns möjlighet att testa för *NTRK*-genfusion i alla tillfrågade regioner, förutom region Halland (Halmstad) och att det används flera olika tekniker för att testa fusionsgener på de olika universitetssjukhusen; immunhistokemi, FISH, RT-PCR och olika sekvenseringsmetoder (NGS, helgenomsekvensering). Baserat på sin enkät antar företaget att för en stor andel av patienterna görs detta rutinmässigt. Detta görs primärt hos lungcancerpatienter men testning förekommer även vid till exempel oklar diagnos, cancer utan känd primärtumör (CUP), mjukdelstumörer etc. Enligt företaget så analyseras *NTRK*-genfusion i testpanelerna i vissa regioner men man väljer idag att inte delge klinikerna resultatet. Resultaten skulle således kunna förmedlas till klinikerna utan att det tillkommer någon avsevärd kostnad. Två regioner har angett att de under 2021 avser att implementera en ny panel (inom ramen för Genomic Medicin Sweden) som kommer att detektera *NTRK1-3* på ett bättre sätt. Kostnaden för testerna uppges ligga mellan 500-16 000 SEK per test beroende på val av metod.

Företaget menar, baserat på tillgängliga vårdprogram, kliniskt expertutlåtande och enkät till sju regioner, att det är belagt att testning för *NTRK*-genfusioner redan idag är att betrakta som ett standardförfarande för MASC², lungcancer, bröstcancer, äggstockscancer, cancer hos barn, mjukdelssarkom, CUP och att det finns indikation om kommande implementering av testning för sköldkörtelcancer. Företaget menar att cancerpatienter med *NTRK*-genfusion kan delas in i tre grupper avseende testningsförfarandet. Grupp ett definierar företaget som de patienter med tumörtyper som redan idag testas för *NTRK*-genfusion och där testningen för *NTRK*-genfusion är en del av diagnosen. Enligt företaget utgörs dessa tumörformer idag av ovanliga tumörer såsom MASC, infatil fibrosarkom, sekretorisk bröstcarcinom och mesoblastiskt nefrom. Grupp två definierar företaget som patienter som redan idag testas för *NTRK*-genfusion som en del av en bred NGS-panel. Exempel på tumörtyper i grupp två är lungcancer, CUP och mjukdelssarkom. I grupp tre inkluderar företaget patienter med solida tumörer såsom bröstcancer och äggstockscancer, som man inte testas idag men kommer att börja testa med breda paneler som inkluderar *NTRK*-genfusion. Företaget anger att man i regeringsbeslutet ”*Uppdrag att betala ut medel för piloter inom precisionsmedicin*” daterat 22 december 2020 tydliggör finansiering av tre olika tumörområden där molekyllär diagnostik ska implementeras. Det första är helgenomsekvensering i klinisk praxis nationellt inom barncancer. De två andra områdena innefattar uppskalning av molekyllär diagnostik för bröstcancer och äggstockscancer.

1.3.2 Detektionsmetoder för ROS1 i NSCLC

Idag finns det flera olika metoder för att detektera ROS1-fusioner, inklusive FISH, immunhistokemi, RT-PCR och NGS. I det nationella vårdprogrammet för lungcancer rekommenderas

² MASC=mammary analogue secretory carcinoma

vid icke-småcellig cancer molekylär testning av ROS1. För ROS1 kan immunhistokemi användas för screening men med bekräftande FISH eller NGS/PCR-baserad teknik vid positivt resultat. Testning bör ske vid initial diagnos men även upprepas vid progress, recidiv eller metastas om patienten erhållit systemisk behandling [4].

1.3.3 Molekylär karakterisering av tumörer i de kliniska studierna

Den molekylära karakteriseringen av tumörvävnad från patienter som inkluderades i entrectinib-studierna gjordes med flera olika metoder, inklusive RT-PCR, NGS, FISH och immunhistokemi.

TLV:s bedömning: Avseende NTRK-genfusionspositiv tumör, bedömer TLV att det är rimligt att anta att cancerpatienter som företaget definierar som grupp ett och två testas idag för *NTRK*-genfusion vid diagnos. Däremot bedömer TLV att cancerpatienter som företaget definierar som grupp tre inte rutinmässigt testas för *NTRK*-genfusion idag.

TLV bedömer att ROS1 positiva patienter testas idag för *ROS1* rearrangemang vid diagnos.

1.4 Läkemedlet

Rozlytrek innehåller den aktiva substansen entrectinib. Rozlytrek erhöll villkorat godkännande från den europeiska kommissionen i juli 2020.

1.4.1 Indikation

Rozlytrek som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna och barn från 12 års ålder och äldre med solida tumörer som uttrycker en neurotrofisk tyrosinreceptorkinas (*NTRK*)-genfusion:

- som har en sjukdom som är lokalt avancerad, metastaserad eller när kirurgisk resektion sannolikt leder till svår morbiditet, och
- som inte tidigare har fått en *NTRK*-hämmare
- som inte har några tillfredsställande behandlingsalternativ

Rozlytrek som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med ROS1-positiv, avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte tidigare behandlats med ROS1-hämmare.

1.4.2 Verkningsmekanism

Entrectinib är en hämmare av tropomyosin tyrosinkinaserreceptorerna TRKA, TRKB och TRKC (kodade av neurotrofa tyrosinreceptorkinas [*NTRK*]-generna *NTRK1*, *NTRK2* respektive *NTRK3*), proto-onkogen tyrosin-proteinkinaser ROS (*ROS1*) och anaplastisk lymfomkinas (ALK). Den viktigaste aktiva metaboliten av entrectinib, M5, visade liknande *in vitro*-potens och aktivitet mot TRK, ROS1 och ALK.

Fusionsproteiner som inkluderar TRK, ROS1 eller ALK-kinasdomäner är tumörgenererande genom hyperaktivering av nedströms signaleringsvägar som leder till obegränsad cellproliferation. Entrectinib visade *in vitro* och *in vivo* inhibering av cancercellinjer från flera tumörtyper, inklusive subkutana och intrakraniella tumörer, med *NTRK*, *ROS1* och *ALK* fusionsgener.

Tidigare behandlingar med andra läkemedel som hämmar samma kinaser kan ge resistens mot entrectinib. De molekylära orsakerna till primär resistens mot entrectinib är inte kända [9].

1.4.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen för vuxna är 600 mg entrectinib en gång dagligen. Dosering till pediatrika patienter baseras på kroppsytan. Den rekommenderade dosen för barn från 12 års ålder och äldre är entrectinib 300 mg/m² kroppsytan en gång dagligen. Det rekommenderas att patienter behandlas med Rozlytrek tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstår.

Hantering av biverkningar kan kräva tillfälligt uppehåll, dosreduktion eller avbrytande av behandling med Rozlytrek. För såväl vuxna som pediatrika patienter kan dosen av Rozlytrek minskas upp till två gånger, baserat på tolerabilitet. För vissa pediatrika patienter krävs ett intermitterande doseringsschema för att uppnå den rekommenderade minskade totala pediatrika veckodosen. Behandling med Rozlytrek ska avbrytas permanent om vuxna patienter inte kan tolerera en dos på 200 mg en gång dagligen och om pediatrika patienter inte kan tolerera den lägsta reducerade dosen.

1.5 Behandling och svårighetsgrad

1.5.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Aktuella behandlingsrekommendationer för tumörer med *NTRK*-genfusioner

Det finns idag ingen definierad och gemensam standardbehandling för patienter med solida tumörer som uttrycker *NTRK*-genfusion. Behandlingen följer för närvarande terapiriktlinjer för specifika tumörtyper baserat på deras individuella känslighet för olika behandlingar och kan, för de vanligare cancerformerna, utgöra kirurgi, målinriktad terapi, immunterapi och kemoterapi. Behandlingen för sällsynta cancerformer är i allmänhet begränsad till kirurgi, strålterapi och kemoterapi. Systemisk läkemedelsbehandling kan i vissa fall användas för att krympa tumören och därmed möjliggöra eller underlätta kirurgi.

Enligt den godkända indikationen ska den huvudsakliga användningen av Rozlytrek gälla patienter som tidigare behandlats med de sedvanliga rekommenderade regimerna inom respektive tumörtyp, om sådana finns, och som inte har några effektiva behandlingsalternativ kvar att tillgå [10].

Aktuella behandlingsrekommendationer för *ROS1* positiv icke-småcellig lungcancer.

I det nationella vårdprogrammet för lungcancer rekommenderas att patienter med icke-småcellig lungcancer med *ROS1* rearrangemang i tumören bör erbjudas behandling med krizotinib (Xalkori). Vid progression bör man enligt vårdprogrammet överväga konventionell cytostatikabehandling [4].

1.5.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger behandling med kemoterapi som relevant jämförelsealternativ till behandling med Rozlytrek vid *NTRK*-genfusionspositiv cancer. Företaget motiverar valet av kemoterapi som jämförelsealternativ med att bästa understödjande behandling (BSC, Best Supportive Care), vilken kan inkludera kemoterapi för vissa tumörformer, är den enda återstående behandlingen i arsenalen för de patienter som skulle vara aktuella för behandling med Rozlytrek enligt Rozlytreks indikationstext.

Företaget anger behandling med Xalkori (krizotinib) som relevant jämförelsealternativ till behandling med Rozlytrek vid *ROS1*-positiv NSCLC. Företaget motiverar valet av jämförelsealternativ med att Xalkori (krizotinib) idag är den enda tyrosinkinashämmaren som har indikationen *ROS1* positiv NSCLC. Företaget bedömer att cytostatika inte utgör ett relevant jämförelsealternativ för denna patientgrupp då denna behandling har en annan plats i terapin.

TLV:s diskussion

TLV delar företagets bedömning att kemoterapi utgör relevant jämförelsealternativ. Huruvida företagets valda kemoterapikombinationer utgör mest relevanta kemoterapibehandlingar bedöms dock som osäkert. Med tanke på patientgruppens heterogenitet skulle flera olika kemoterapikombinationer kunna vara rimliga alternativ. TLV ser utifrån indikationen att även kirurgi skulle kunna vara ett jämförelsealternativ för vissa patienter som potentiellt kan bli botade från sin cancer med hjälp av kirurgi. Denna typ av kirurgi är stympande eller leder till annan förväntad bestående svår sjuklighet eller dysfunktion. Detta kan till exempel gälla för vissa patienter med infantilt fibrosarkom. Behandling med Rozlytrek kan i dessa fall innebära att det kirurgiska ingreppet kan göras mindre omfattande eller helt undvikas. Dessutom kan tumörer som initialt inte var möjliga att operera på grund av sitt växtsätt, bli operabla genom behandlingen med Rozlytrek och därmed bli föremål för kurativt syftande kirurgi. För den största andelen patienter avsedda för behandling med Rozlytrek, utgör bästa understödjande behandling (BSC³) inklusive kemoterapi emellertid mest relevant behandling och utgör således relevant jämförelsealternativ.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ utgörs av BSC inklusive kemoterapi. BSC motiveras av att patienter som omfattas av Rozlytreks indikation inte har något tillfredsställande behandlingsalternativ kvar att tillgå varför BSC återstår som det enda behandlingsalternativet. Att det saknas tillfredsställande behandlingsalternativ kan även innebära att de behandlingar som finns att tillgå har ytterst osäker effekt och/eller har orimligt svåra biverkningar. Kemoterapi är en sådan behandling.

Baserat på vårdprogrammets behandlingsrekommendationer och TLV:s kliniska expert bedömer TLV att Xalkori (krizotinib) är relevant jämförelsealternativ till Rozlytrek för behandling av patienter med NSCLC med *ROS1* rearrangemang.

1.5.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

Rozlytrek är indicerat för behandling av vuxna och barn från 12 års ålder och äldre med solida tumörer som uttrycker *NTRK*-genfusion och som har en sjukdom som är lokalt avancerad, metastaserad eller när kirurgisk resektion sannolikt leder till svår morbiditet. Rozlytrek är således indicerad för svårt sjuka cancerpatienter i stadier där ingen annan tillfredsställande behandling finns. Svårighetsgraden för patienter med tumörer med *NTRK*-genfusion bedöms därför överlag som mycket hög.

Rozlytrek är också indicerat för behandling av vuxna patienter med *ROS1*-positiv, avancerad NSCLC. Behandlingen av dessa patienter är palliativ och syftar till att lindra symtom och förlänga livet. Förekomsten av *ROS1* rearrangemang utgör en negativ prognostisk faktor. TLV bedömer svårighetsgraden för dessa patienter som mycket hög då tillståndet är obotligt och leder till förtida död.

TLV:s bedömning: Svårighetsgraden för patienter med *NTRK*-genfusionstumörer och NSCLC med *ROS1* rearrangemang bedöms som mycket hög.

1.6 Klinisk effekt och säkerhet

1.6.1 Kliniska studier

Marknadsgodkännande, liksom subventionsansökan, för Rozlytrek (entrectinib) bygger på poolade data från två fas-I studier ALKA och STARTRK-1 samt en fas-II studie STARTRK-2.

³ BSC = best supportiv care = bästa understödjande behandling

Alla studier är pågående och inkluderar patienter med *NTRK*-genfusioner, ROS1 eller ALK molekyllära förändringar. STARTRK-next generation (NG) inkluderar barn och ungdomar och data från denna studie är inkluderad i säkerhetsanalyserna. Sammanfattning över studierna redovisas i tabell 2.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

| Studie | Studiedesign | Jämförelsealternativ | Studiepopulation | Utfall |
|---|---|----------------------|---|---|
| ALKA (ALKA-372-001, G040783) | "First in human" Fas-1, öppen, "enarmad" dosökningsstudie, 3+3 | Inget | Vuxna med avancerad/metastaserad solid tumör med TRK-A/B/C, ROS1 eller ALK molekyllära förändringar | <ul style="list-style-type: none"> Ingen dos-begränsande toxicitet rapporterades varför ingen maximalt tolererad dos kunde definieras. 400 mg/ m² bedömdes som rekommenderad kroppsbaseras fas II-dos. |
| STARTRK-1 (G=40784, RXDX-101-01) | Fas-1, multicenter, öppen, "enarmad" doseskalerings/expansionsstudie, 3+3 | Inget | Vuxna med avancerad/metastaserad solid tumör med NTRK-1/2/3, ROS1 eller ALK molekyllära förändringar) | <ul style="list-style-type: none"> Tre patienter med dos på 800 mg hade en dos-relaterad biverkning var. 600 mg/m² en gång om dagen blev den rekommenderade fas II-dosen |
| STARTRK-2 (G=40782, RXDX-101-01) | Pågående fas-2, öppen, multicenter, "enarmad" "korgstudie" Indikationsgrundande huvudstudie | Inget | Vuxna med avancerad/metastaserad solid tumör med NTRK-1/2/3, ROS1 eller ALK genfusioner (ALK positiv NSCLC exkluderad) | <ul style="list-style-type: none"> ORR hos de patienter som erhållit 600 mg entrectinib var 33,3 procent (n=5 av 25) respektive 30 procent (n=6 av 20) beroende på läkemedelsformulering |
| STARTRK-NG (C040778, RXDX-101-03) | Fas-1/1b, öppen, multicenter, "enarmad" doseskalerings/expansionsstudie | Inget | Barn och ungdomar (2-22 år) med återkommande eller refraktära solida tumörer och primära CNS tumörer med eller utan TRK, ROS1 eller ALK fusion/molekyllära förändringar | <ul style="list-style-type: none"> Objektiv respons uppnåddes i alla 6 patienter (CR; n = 2, PR; n = 4) DOR 1,8-9,3 månader |
| Integrerad analys av patienter med NTRK-genpositiva solida tumörer (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) | | Inget | Poolade data från tre kliniska studier | n = 74 <ul style="list-style-type: none"> ORR: 63,5 % DOR: 12,9* PFS: 11,2* OS: 23,9* IC-ORR: 62,5 % IC-DOR: ej estimerad IC-PFS: 10,1* |
| Integrerad analys av patienter med ROS1-positiv NSCLC (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) | | Inget | Poolade data från tre kliniska studier | n = 161 <ul style="list-style-type: none"> ORR: 67,1 % DOR: 15,7* PFS: 15,7* OS: ej uppnådd* IC-ORR: 79,2 % IC-DOR: 12,9* IC-PFS: 12* |

* månader i median. n = antal; ORR = total objektiv responsfrekvens; DOR = responsduration; PFS = progressionsfri överlevnad; OS = total överlevnad; IC = intrakranial; CR = komplett respons; PR = partiell respons

Metod

Inklusionskriterier [8, 11, 12]

- För att inkluderas i studierna krävdes att vuxna patienter (≥ 18 år) hade:
 - histologiskt eller cytologiskt bekräftad lokalt avancerad eller metastaserad solid tumör med *NTRK1/2/3*, *ROS1* eller *ALK4*-gen rearrangemang utan en annan känd tumördrivande gen (exempelvis epidermal tillväxtfaktor, *KRAS*⁵). Patienterna utvärderades med antingen lokala molekyllära tester (FISH, kvantitativ PCR, eller RNA-/DNA-baserad NGS) eller med centralt NGS.
 - mätbar sjukdom per Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) v1.1
 - minst 6 månaders uppföljning efter första dosen med Rozlytrek.
 - ECOG⁶ performance status ≤ 2 och förväntad överlevnad på minst fyra veckor.
 - Fått minst en dos (600 mg) av entrectinib
 - adekvat organfunktion
 - förmåga att svälja entrectinib intakt utan att tugga, mosa eller öppna kapslarna.
- Tidigare cancerbehandling var tillåten, dock var ingen tidigare behandling med en TRK-, ROS1-, eller ALK-hämmare tillåten. Tidigare radioterapibehandling var tillåten om mer än 14 dagar hade passerat sedan sista behandling. Patienter som fick strålning för hjärnmetastaser skulle ha avslutat sin behandling minst 14 dagar innan behandling med entrectinib påbörjades. Patienter med stereotaktisk radiokirurgi skulle ha fått behandling minst sju dagar innan behandling med entrectinib påbörjades.
- Patienter med hjärnmetastaser i behov av steroider fick fortsätta med steroiderna, och fick delta i studierna om de haft en stabil eller minskande dos under minst två veckor innan behandlingsstart med entrectinib.

Exklusionskriterier [8, 11, 12]

Patienterna exkluderades om de hade följande:

- Sjukdomshistoria med cancer eller pågående sekundär malignitet
- Otillräcklig återhämtning efter någon form av operation.
- Vilket tillstånd som helst under de tre senaste månaderna som kunde påverka utvärderingen av effekt och säkerhet av entrectinib såsom myokardial infarkt, instabil angina, coronal/perifer artieell bypassgraft, cerebrovaskulär händelse, transient ischemisk attack, aktiv infektion (bakteriell, fungal eller viral inklusive HIV), aktiv gastrointestinal sjukdom (t ex Crohn's sjukdom, ulcerös kolit) eller andra malabsorberande syndrom som kan påverka läkemedelsabsorption, interstitiell lungsjukdom, interstitiell fibros, stroke, förlängt QTc intervall, okontrollerad arytm, symptomatisk bradykardi, tidigare pnemonit orsakad av tyrosinkinashämmare eller perifer neuropati av grad ≥ 2 .

Behandling [11, 12]

I alla tre studier fick patienter entrectinib i form av kapslar. I ALKA-studien fick patienterna 100 mg, 200 mg, 400 mg, 800 mg, 1200 mg eller 1600 mg entrectinib. I STARTRK-1-studien fick patienterna 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg eller 800 mg entrectinib. I STARTRK-2-studien fick patienterna 600 mg entrectinib. Doserna administrerades intermittent (ALKA) eller kontinuerligt (ALKA, STARTRK-1 och STARTRK-2) en gång om dagen. Patienterna fick behandling tills radiografisk progression bedömts av en oberoende blindad central granskning (BICR⁷), oacceptabel toxicitet uppstod, eller då patienten drog tillbaka sitt samtycke.

⁴ ALK = anaplastisk lymfomkinas

⁵ KRAS = gen som kodar för signalproteinet K-ras.

⁶ ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group (en skala som bestämmer patientens funktionsstatus)

⁷ BICR=blinded independent central review

Bedömning [11, 12]

Tumöravbildning gjordes med datortomografi eller magnetrontgen i slutet av cykel ett (fyra veckor) och därefter var åttonde vecka samt vid behandlingsavslut. Stabil sjukdom kunde utvärderas först ≥ 35 dagar efter första dos. Patienterna erhöll behandling i fyra-veckorscykler i alla tre studierna. CNS avbildning gjordes bara då intrakraniell sjukdom fanns vid baslinje. Enligt publikationerna var metoderna för CNS utvärdering konsekventa i alla tre studier. Oobjektiv tumörrespons och sjukdomsprogression baserades på RECIST (version 1,1) och bedömdes både lokalt och av BICR. Patienter med primära CNS -tumörer bedömdes separat med hjälp av Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria (RANO). Intrakraniella utvärderingar begränsades till bara intrakraniella skador. Progressiv sjukdom utanför hjärnan censurerades utom då patienten fortsatte med behandling efter progression. Varje ”korg” analyserades som en separat studie.

Säkerhet bedömdes med fysisk undersökning, laboratorietester och monitorering av biverkningar. Biverkningar kodades med Medical Dictionary for Regulatory Activities och graderad med hjälp av National Cancer Institute Common Terminology Criteria för Adverse Events (version 4.03). Laboratorieresultat och biverkningar samlades in vid läkarbesök (dag ett och 15 på cykler 1-3, och dag 1 på cykel fyra, och vid varje cykel därefter. Vid toxicitet eller biverkningar justerades dosen med 200 mg vid varje justering. Inte fler än två dosjusteringar tilläts.

Effektmått [8, 11, 12]

De primära effektmåtten för den integrerade analysen var objektiv responsfrekvens (ORR, enligt BICR) definierad som konfirmerad respons som höll i sig vid repeterad avbildning fyra eller flera veckor efter initial dokumentation av respons och responsduration (DOR), mätt från första objektiva respons (antingen komplett eller partiell respons) till första dokumenterade radiografiska sjukdomsprogression eller död. Sekundära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS), total överlevnad (OS), klinisk nyttofrekvens (CBR⁸; komplett respons (CR), partiell respons (PR) eller stabil sjukdom (SD⁹) vid sex månader efter första dosen av entrectinib), tid till behandlingsavslut (TTR¹⁰), intrakraniell tumörrespons i patienter med mätbar CNS-sjukdom bedömd av BICR med användning av RANO eller RANO-BM¹¹, CNS progressionsfri överlevnad (CNS-PFS) hos patienter med mätbar CNS-sjukdom vid baslinje, säkerhet och tolerabilitet samt livskvalitet och hälsostatus.

Integrerade analyser av poolade data för *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer och ROS1-positiv NSCLC.

Resultat för integrerad analys av poolade data för *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer

Metod

Effekten av Rozlytrek utvärderades i en poolad subgrupp av patienter med inoperabel eller metastaserande solida tumörer med *NTRK*-genfusion som fick Rozlytrek 600 mg oralt en gång dagligen och inkluderades i en av tre multicenter enarmade, öppna kliniska prövningar (ALKA; n = 1, STARTRK-1; n = 2 och STARTRK-2; n = 51). För att inkluderas i den poolade subgruppen krävdes att patienterna hade bekräftade *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer; var 18 år eller äldre; mätbar sjukdom (per RECIST v1.1), erhållit ≥ 1 dos entrectinib och ha ≥ 6 månaders uppföljning efter första dosen och inte tidigare ha behandlats med TRK-hämmare. Patienterna

⁸ CBR = clinical benefit rate; bekräftad komplett eller partiell respons eller stabil sjukdom under ≥ 6 månader från första entrectinibdosen

⁹ SD = stable disease = stabil sjukdom

¹⁰ TTD = time to treatment discontinuation = tid till behandlingsavslut

¹¹ RANO-BM = RANO brain metastases (RANO-hjärnmetastaser)

skulle vidare ha en funktionsstatus motsvarande ECOG ≤ 2 och adekvat organfunktion. Patienter med primära CNS-tumörer bedömdes separat med hjälp av RANO. Patienterna behandlades fram till radiologiskt dokumenterad sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller återtagande av deltagande [9, 11].

Effektmått

Primärt effektmått utgjordes av objektiv responsfrekvens och responsduration båda utvärderade av BICR enligt RECIST v1.1.

Sekundära effektmått utgjordes av progressionsfri överlevnad, tid till CNS progression¹², total överlevnad, klinisk nyttofrecvens samt säkerhet. För personer med hjärnmetastaser vid baslinjen utvärderades intrakraniell respons, intrakraniell DOR (IC-DOR) och intrakraniell PFS (IC-PFS). Analyserna av säkerhetsparametrarna inkluderade även data från fas-1 studien STARTRK-NG som studerade barn och unga vuxna upp till 20 år.

Resultat

I originalanalysen inkluderades 54 patienter fram till och med 30 november 2017. Enligt önskemål från EMA/CHMP utökades patientpopulationen med ytterligare 20 patienter som inkluderats i studierna mellan 31 november 2017 till 31 oktober 2018 med en uppföljningstid på minst 6 månader.

Hos de 74 (54+20) inkluderade patienterna var andelen män 47,3 procent, medianålder 57 år (35 procent var äldre än 65 år och 14,9 procent var äldre än 75 år) och 59,7 procent hade aldrig rökt. De flesta patienterna (97,3 procent) hade metastaserande sjukdom i lungor (60,8 procent), lymfkörtlar (52,7 procent) och hjärna (25,7 procent) som de vanligaste lokalisationerna. En majoritet av patienterna 86,5 procent hade tidigare fått behandling för sin cancer. De vanligaste cancerformerna var sarkom (21,6 procent), lungcancer (17,6 procent), tumörer i spottkörtlarna (17,6 procent), tyreoidcancer (9,5 procent), kolorektalcancer (9,5 procent) och bröstcancer (8,1 procent). De flesta patienterna (97,3 procent) hade en *NTRK*-genfusion som upptäcktes med NGS och 2,7 procent hade en *NTRK*-genfusion som upptäcktes med andra nukleinsyrabaserade tester. Den totala mediandurationen av uppföljningen från mottagande av första dosen var 14,2 månader (tabell 2).

Tabell 2. Patientkaraktistika vid baslinje för patienter med *NTRK*-genfusion som utgjorde den utvärderade patientpopulationen i den integrerade effektanalysen.

| Karakteristika | <i>NTRK</i> -genfusionspositiv solid tumör (n = 74) |
|------------------------------|---|
| Inkluderade till och med | April 2018 |
| Ålder median (spann), n (%) | 57,0 (21-83) |
| ≥ 65 år, | 26 (35,1) |
| ≥ 75 år | 11 (14,9) |
| Kön, n (%) | |
| Kvinnor | 39 (52,7) |
| Män | 35 (47,3) |
| Ras, n (%) | |
| Vit kaukasisk | 52 (70,3) |
| Asiater | 13 (17,6) |
| Svarta eller Afroamerikaner | 2 (2,7) |
| Ej rapporterad | 7 (9,5) |
| ECOG funktionsstatus, n (%) | |
| 0 | 30 (40,5) |
| 1 | 34 (45,9) |
| 2 | 10 (13,5) |
| Status rökning, n (%) | |
| Aldrig rökt | 45 (59,7) |
| Rökt tidigare eller röker nu | 29 (40,3) |

¹² Definierad som månader från första entrektinib-dos till radiologiskt dokumenterad CNS-progressions eller död oavsett orsak
Dnr 3747/2020

| | |
|--|------------------|
| Tumörtyp, n (%) | |
| Bröstcancer | 6 (8,1) |
| Kolangiosarkom | 1 (1,4) |
| Kolorektal cancer | 7 (9,5) |
| Gastrointestinal cancer (övrig) | 1 (1,4) |
| Gynekologisk cancer | 2 (2,7) |
| Neuroblastom | 1 (1,4) |
| Neuroendokrin cancer | 4 (5,4) |
| NSCLC | 13 (17,6) |
| Pancreascancer | 3 (4,1) |
| Spottkörtelcancer (MASC) | 13 (17,6) |
| Sarkom | 16 (21,6) |
| Tyreoidacancer | 7 (9,5) |
| NTRK genfusion, n (%) | |
| NTRK 1 | 30 (40,5) |
| NTRK 2 | 2 (2,7) |
| NTRK 3 | 42 (56,8) |
| Metastatisk sjukdom, n (%) | |
| Vilket ställe som helst | 72 (97,3) |
| Skelett | 20 (27,0) |
| Hjärna | 19 (25,7) |
| Lever | 28 (37,8) |
| Lungor | 45 (60,8) |
| Lymfnoder | 39 (52,7) |
| Hud | 4 (5,4) |
| Annat | 25 (33,8) |
| Antal tidigare systemiska behandlingslinjer ^a , n (%) | |
| 0 | 20 (27,0) |
| 1 | 21 (28,4) |
| 2 | 20 (27,0) |
| 3 | 6 (8,1) |
| 4 | 4 (5,4) |
| Fler än 4 | 3 (4,1) |
| Tidigare behandling, n (%) | |
| systemisk behandling ^b | 64 (86,5) |
| kirurgi | 61 (82,4) |
| strålning | 47 (63,5) |
| Median tid sedan diagnos månader (span) | 21,0 (2,1-433,1) |
| CNS-metastaser vid baslinjen (n) | 19 |
| Andel som tidigare fått strålbehandling av hjärnan, n (%) | 13 (68,4) |

^abehandlingslinjer från och med diagnos av metastatisk sjukdom. Patienter kan ha fått annan behandling som neo-adjuvant eller adjuvantbehandling.

^bInkluderar cytostatika, immunoterapi, målriktad behandling och hormonbehandling.

*En patient med CNS-sjukdom vid baslinjen fick halokraneal strålbehandling < 2månader innan entrektinibbehandlingen.

n = antal. Källa: [8, 9].

Objektiv respons uppnåddes hos 47 av de 74 inkluderade patienterna (63,5 procent, 95% KI 51,5–74,4) varav komplett respons uppnåddes hos fem patienter och partiell respons hos 42 patienter. Responsdurationen varade 12,9 månader i median (95% KI 9,3–ej estimerbar). Kaplan-Meier estimerad PFS var i median 11,2 månader (95% KI 8,0–15,7) och tid till CNS progression var i median 16,8 månader (14,3–ej estimerad). Total överlevnad var i median 23,9 månader (16,8–ej estimerad) (tabell 3). En översikt av effekt per tumörtyp presenteras i tabell 4. Andelen patienter med respons var likvärdig oavsett *NTRK*-genfusionstyp [*NTRK*-1 59 procent (n=13 av 22, 95% KI 43,2–70,8) *NTRK*-3 58 procent (n=18 av 31, 95% KI 39,1–75,4)]. Endast en patient i analysen hade *NTRK*-2 fusion och denna patient uppvisade ingen respons.

Tabell 3. Effektnytt av entrectinib hos vuxna patienter med *NTRK*-genfusionspositiv solid tumör enligt BICR och över sex månaders uppföljningstid.

| | <i>NTRK</i>-genfusionspositiv solid tumör (n = 74) |
|---|---|
| Inkluderade till och med | April 2018 |
| Datum för datauttag | Oktober 2018 |
| Uppföljningstid Median månader (spann) | 14,2 (0,1–29,7) |
| <i>Primärt effektmått (BICR, RECIST v 1,1)</i> | |
| ORR | 47 |
| Antal (CR+PR) | 63,5 (51,5–74,4) |
| ORR, % (95% KI ^a) | 5 (6,8) |
| CR, n (%) | 42 (56,8) |
| PR, n (%) | 9 (12,2) |
| SD, n (%) | 6 (8,1) |
| PD, n (%) | 3 (4,1) |
| non CR/PR, n (%) | 9 (12,2) |
| Data saknas, n (%) | |
| DOR | |
| Patienter med en händelse, n (%) | 21 av 47 (44,7) |
| Median månader (95% KI ^b) | 12,9 (9,3–ej estimerad) |
| Händelsefri sannolikhet (95% KI ^b) | |
| 6 månader ^c | 0,71 (0,58–0,85) |
| 12 månader ^c | 0,55 (0,39–0,72) |
| <i>Sekundära effektmått (BICR, RECIST v 1,1)</i> | |
| CBR | |
| Antal patienter med konfirmerad CR eller PR, eller SD > 6 månader | 50 |
| % (95% KI ^a) | 67,6 (55,7–78,0) |
| PFS | |
| Andel patienter med en händelse | n=41 (55,4%) |
| Median månader (95% KI ^b) | 11,2 (8,0–15,7) |
| Tid till CNS progression | |
| Antal patienter med en händelse | n=27 (36,5%) |
| Median månader (95% KI ^b) | 16,8 (14,3–NE) |
| OS | |
| Andel patienter med en händelse | n=24 (32,4%) |
| median månader (95% KI ^b) | 23,9 (16–NE) |
| Tidigare behandling, n (%) | |
| systemisk behandling ^b | 64 (86,5) |
| kirurgi | 61 (82,4) |
| strålning | 47 (63,5) |

^aKonfidensintervall är beräknade med Clopper-Pearson metoden

^bMedian och percentil för tid till event baseras på Kaplan-Meier estimat. Konfidensintervall för medianen är beräknade med Brookmeyer och Crowley

^cHändelsefri sannolikhet är Kaplan-Meier estimat och konfidensintervall beräknades med Klambfleisch och Prentice metoden. Källa: [8, 9].

Tabell 4. Effekt per tumörtyp (enligt BICR) hos vuxna med *NTRK*-genfusionpositiva tumörer

| Tumörtyp | Patienter (n = 74) | ORR | | DOR |
|---------------------------------|-----------------------|-----------|-------------|---------------------|
| | | n (%) | 95% KI | Intervall (månader) |
| Sarkom | 16 | 9 (56,3) | (29,9–80,3) | 2,8–15,1 |
| Icke-småcellig lungcancer | 13 | 9 (69,2) | (38,6–90,9) | 1,4*–25,9* |
| Spottkörtel (MASC) | 13 | 12 (92,3) | (64,0–99,8) | 2,8–22,1* |
| Bröstcancer (sekretorisk) | 4 | 4 (100) | (39,8–100) | 5,5–20,2* |
| Bröstcancer (icke-sekretorisk) | 2 | NE, PR | NA | 4,2 |
| Tyroideacancer | 7 | 3 (42,9) | (9,9–81,6) | 5,6–10,9* |
| Kolorektalcancer | 7 | 2 (28,6) | (3,7–71) | 7,9*–15,2 |
| Neuroendokrin cancer | 4 | 2 (50,0) | (6,8–93,2) | 1,9*–9,2* |
| Pankreascancer | 3 | 2 (66,7) | (9,4–99,2) | 7,1–12,9 |
| Ovarialcancer | 1 | Ej CR/PD | NA | 26,0* |
| Endometrialt karcinom | 1 | PR | NA | 26,0* |
| Kolangiokarcinom | 1 | PR | NA | 9,3 |
| Gastrointestinal cancer (övrig) | 1 | PR | NA | 5,6* |
| Neuroblastom | 1 | NE | NA | NA |

*Censurerade

ORR: Objektiv responsfrekvens (Objective Response Rate); DOR: Responsduration (Duration of Response); MASC: mammary analogue secretory carcinoma; NA: ej applicerbart på grund av lågt antal eller utebliven respons; CR: komplett respons (Complete Response); PR: partiell respons (Partial Response); PD: progressiv sjukdom (Progressive Disease); NE: inte uppskattningsbar (Not Estimable) Källa: [8, 9].

På grund av att *NTRK*-genfusionspositiv cancer är sällsynt studerades flera olika tumörtyper med *NTRK*-genfusion, med ett begränsat antal patienter med respektive tumörtyp. Objektiv responsfrekvens hos 30 patienter som hade bred molekylär karakterisering innan Rozlytrek-behandling var 56,7 procent (95% KI 37,4–74,5); av dessa var objektiv responsfrekvens hos 24 patienter som hade andra genomiska förändringar i tillägg till *NTRK*-genfusion 50 procent (95% KI 29,1–70,9) och objektiv responsfrekvens hos sex patienter utan andra genomiska förändringar var 83,3 procent (95 % KI 35,9–99,6) [9].

Intrakraniellt svar

En utvärdering av BICR resulterade i en subgrupp på 16 vuxna patienter med CNS-metastaser vid behandlingsstart, inklusive åtta patienter med mätbara CNS-lesioner. Intrakraniell (IC) effekt utvärderad av BICR enligt RECIST v1.1 rapporterades hos fem av dessa åtta patienter (1 CR och 4 PR), för en ORR av 62,5 procent (95% KI 24,5–91,5) och DOR av NE (5,0–NE). Fyra av dessa åtta patienter hade fått intrakraniell strålbehandling mot hjärnan inom två månader innan behandling med Rozlytrek startade [9].

Primär CNS-tumör

I de tre studierna behandlades sju vuxna patienter med primära CNS-tumörer med Rozlytrek och med minst 6 månaders uppföljning. En av de sju vuxna patienterna hade en objektiv respons bedömd av BICR enligt RANO [9].

Livskvalitet hos patienter med solida tumörer med *NTRK*-genfusion

Livskvalitet (patient reported outcomes) utvärderades endast i STARTRK-2 (n = 51) och inkluderades inte i den integrerade effektivitetsanalysen. Svartsfrekvensen var enligt företaget hög i alla tre skolor QLQ-C30, QLQ-LC13 och QLQ-CR29 (vid baslinjen 94,1 procent, 100 procent respektive 100 procent) och förblev hög (≥ 80 procent) vid de flesta besökstillfällena och var 55 procent vid avslutningsbesöket (end of treatment, QLQ-C30). Vid baslinjen rapporterade patienter måttliga till höga poäng för funktionsskalorna i QLQ-C30. Under behandling med entrektinib tenderade patienterna att bibehålla eller förbättra sin livskvalitet (medelförändring poäng från -4,17 till 9,72 på global funktionsskal). För funktionsskalorna (t.ex. fysisk funktion, rollfunktion) fortsatte patienterna att rapportera måttliga till höga poäng vid de flesta besökstillfällena, med en trend mot klinisk förbättring. Undantaget kognitiv funktion, som visserligen överlag bibehöll ett högt bas-värde men tenderade att försämrats (>10 -poäng) över tid (största

försämringen var -11.11 i 27 cykel 20 dag 1). Patienter med NSCLC (n = 9) eller mCRC¹³ (n = 3) rapporterade låg symptombörda vid baslinjen och vid de flesta besökstillfällen under hela studieperioden. Liviskvalitetsinformation samlades även in med EQ-5D-3L vid baslinje (cykel 1 dag 1) och därefter på första dagen av efterföljande behandlingscykel samt vid bahenadlingsavslut.

Resultat för STRTRK-NG

Godkännandet av Rozlytrek (entrectinib) hos pediatrika patienter 12 år och äldre baseras på extrapolering av data från vuxna patienter med solida tumörer med *NTRK*-genfusion i de tre kliniska studierna (ALKA, STARTRK-1 och STARTRK-2) i kombination med farmakokinetiska analyser och data från patienter inkluderade i STARTRK-NG. STARTRK-NG är en fas 1 dosskalnings/fas 1b expansionsstudie av entrectinib hos barn, ungdomar och unga vuxna med relapserade eller refraktära solida tumörer inklusive primära CNS-tumörer. Fram till 31 oktober 2018 hade 29 patienter mellan fyra månader och nio år inkluderats av vilka sju hade *NTRK*-genfusionspositiva tumörer. Fyra patienter hade en primär CNS-tumör, två patienter hade infantilt fibrosarkom och en hade metastaserat melanom. Hos sex av sju patienter kunde effekten utvärderas. Primära effektmått i STRTRK-NG var att fastställa maximalt tolererad dos (MTD) och rekommenderad fas 2 dosering (RP2D) av entrectinib hos barn och ungdomar. Sekundära effektmått utgjordes av säkerhet, farmakokinetik, ORR, DOR, TTR, CBR, PFS och intrakraniell ORR, DOR, TTR, CBR, CNS-PFS.

Enligt BICR uppnådde alla sex utvärderade patienter en objektiv respons (komplett respons n = 2, partiell respons n = 4) med en DOR mellan 1,8–9,3 månader (tabell 5). Ytterligare två barn som erhöll entrectinib inom ramen för ”compassionate use programme” uppnådde partiell respons enligt behandlande läkare.

Tabell 5. Resultat för patienter med *NTRK*-genfusionstumörer inkluderade i STARTRK-NG studien.

| Dos mg/m ² /dag | Ålder (år) | Behandlingsduration | Enligt BICR | | |
|-------------------------------|------------|---------------------|-------------|---------------|---------------|
| | | | BOR | Klinisk nytta | DOR (månader) |
| 750 | [-] | 11,14 | Partiell | Ja | 9,265 |
| 550 | [-] | 6,54* | Komplett | Ja | 3,713 |
| 550 | [-] | 3,78* | Partiell | Ja | 1,840 |
| 550 | [-] | 0,95* | ** | | |
| 400 | [-] | 10,64* | Partiell | Ja | 6,472 |
| 400 | [-] | 10,38* | Partiell | Ja | 6,439 |
| 400 | [-----] | 9,30* | Komplett | Ja | 4,698 |

* Patient fortfarande på behandling vid datauttag

** Patient ej slutfört första den första post behandlingsbedömning vid tiden för datauttag (oktober 2018).

Källa: [10]

Resultat för integrerad analys av poolade data för ROS1-positiv NSCLC

Metod

Effekten av Rozlytrek utvärderades i en poolad subgrupp av patienter med ROS1-positiv metastaserad NSCLC som fick Rozlytrek 600 mg oralt en gång dagligen och inkluderades i en av tre multicenter enarmade, öppna kliniska prövningar (ALKA; n=9, STARTRK-1; n=7 och STARTRK-2; n=145). För att inkluderas i den poolade subgruppen krävdes att patienterna hade histologiskt bekräftad, återfall eller metastaserad, ROS1-positiv NSCLC, ECOG funktionsstatus ≤2, mätbar sjukdom enligt RECIST v1.1, ≥6 månaders uppföljning från datum för

¹³ mCRC = metastaserad kolorektalcancer

första dos med entrektinibs och ingen tidigare behandling med en ROS1-hämmare. Alla patienter bedömdes för CNS-lesioner vid behandlingsstart [1, 9].

ROS1-positivitet fastställdes med NGS hos 83 procent av patienterna, med FISH hos 9 procent av patienterna och med RT-PCR hos 8 procent av patienterna [1, 9].

Effektmått

Primärt effektmått utgjordes av objektiv responsfrekvens, definierad som proportionen svarande med konfirmerad komplett eller partiell respons, och responsduration, definierad som tiden från första objektiva responsen till första dokumenterade radiografiska sjukdomsprogression eller död. Både ORR och DOR utvärderades med BICR enligt RECIST v1.1. Sekundära effektmått utgjordes av PFS, och tid till CNS progression¹⁴, total överlevnad, klinisk nyttofrequens samt säkerhet. För personer med hjärnmetastaser vid baslinjen utvärderades intrakraniell respons, intrakraniell DOR (IC-DOR) och intrakraniell PFS (IC-PFS). Analyserna av säkerhetsparametrarna inkluderade även data från fas-1 studien STARTRK-NG som studerade barn och unga vuxna upp till 20 år [1, 9].

Resultat

Effekt och säkerhet bedömdes hos 161 patienter med ROS1 positiv NSCLC med en uppföljningstid på ≥ 6 månader. Databrytpunkt var maj 2019. Den totala mediandurationen av uppföljningen från mottagande av den första dosen var 15,8 månader (Interkvartil spann (IQR¹⁵) 10,4–22,9) [1]. Median behandlingduration var 10,7 månader (IQR, 6,4–17,7).

Patientkaraktäristika vid baslinje för patienter som utgjorde den utvärderade patientpopulationen i den integrerade effektanalysen redovisas i tabell 6. För de inkluderade 161 patienterna var medianåldern 54 år vid behandlingsstart, 24,2 procent var äldre än 65 år (4,3 procent var äldre än 75 år) och 62,7 procent hade aldrig rökt. De flesta patienterna (98,1 procent) hade metastaserande sjukdom [de vanligaste ställena var lymfkörtlar (69,6 procent), lungor (50,3 procent) och hjärna (32,9 procent)], 1,9 procent av patienterna hade lokalt avancerad sjukdom och 37,3 procent av patienterna hade inga tidigare systemiska terapier mot metastaserad sjukdom.

Tabell 6. Patientkaraktäristika vid baslinje för patienter med ROS1 positiv NSCLC som utgjorde den utvärderade patientpopulationen i den integrerade effektanalysen.

| Karaktäristika | ROS1 positiv NSCLC (n = 161) |
|--------------------------------------|------------------------------|
| Inkluderade till och med | Oktober 2018 |
| Ålder, år; median (intervall), n (%) | 54,0 (20–86) |
| Äldre än 65 år | 15 (24,2) |
| Äldre än 75 år | 7 (4,3) |
| Kön, n (%) | |
| Kvinnor | 104 (64,6) |
| Män | 57 (35,4) |
| Ras, n (%) | |
| Asiatisk | 73 (45,3) |
| Vit kaukasisk | 71 (44,1) |
| Svart | 7 (4,3) |
| Latinamerikan | 4 (2,6) |
| Övriga | 2 (1,2) |
| Ej rapporterade | 8 (5,0) |
| ECOG funktionsstatus, n (%) | |
| 0 | 66 (41,0) |
| 1 | 79 (49,1) |
| 2 | 16 (9,9) |

¹⁴ månader från första entrektinib-dos till radiologiskt dokumenterade CNS-progression eller död oavsett orsak

¹⁵ IQR = InterQuartile Range

| | |
|--|------------------|
| Status rökning, n (%) | |
| Aldrig rökt | 101 (62,7) |
| Rökt tidigare eller röker nu | 60 (37,3) |
| Histologi, n (%) | |
| Adenocarcinom | 157 (97,5) |
| Adenosquamous carcinom | 1 (0,6) |
| NSCLC- inte annat specificerat | 3 (1,9) |
| Median tid från diagnos, månader (spann) | 6,95 (0,7–200,4) |
| Antal tidigare systemiska behandlingslinjer ^a , n (%) | |
| 0 | 60 (37,3) |
| 1 | 64 (39,8) |
| 2 eller flera | 37 (23,0) |
| Tidigare behandling, n (%) | |
| Kemoterapi | 110 (68,3) |
| Immunterapi | 24 (14,9) |
| Målinriktad terapi ^b | 14 (8,7) |
| Hormonell terapi | 1 (0,6) |
| CNS metastaser vid baslinje ^c , n (%) | |
| Ja | 56 (34,8) |
| Mätbar | 12 (7,5) |
| Ikke mätbar | 44 (27,3) |
| Tidigare fått strålbehandling av hjärnan ^d , n (%) | |
| Ja | 26 (46,4) |
| Nej | 30 (53,6) |
| Andel patienter med metastaserad sjukdom, n (%) | 158 (98,1) |

^a Behandlingslinjer räknade från tiden för diagnos av metastaserad sjukdom

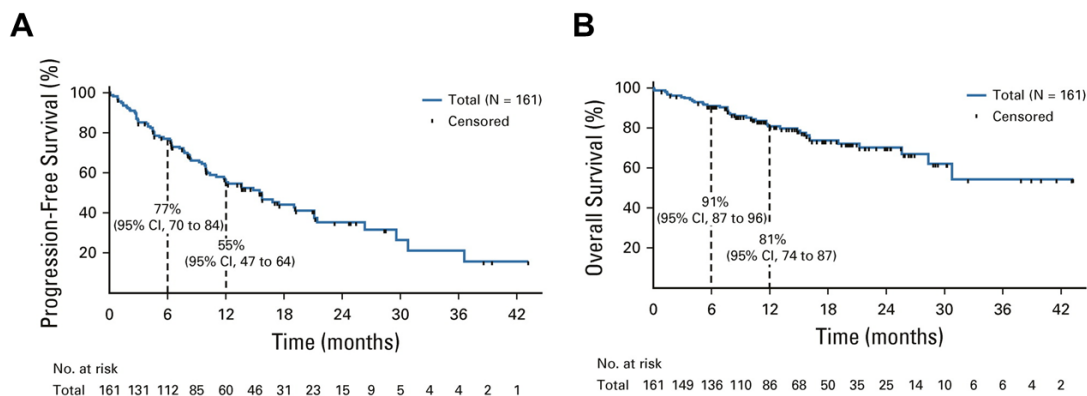
^b Inklusiv tyrosinkinashämmare

^c prövarbedömd

^d Hos patienter med prövarbedömd CNS vid baslinje

Förkortningar: n = antal; CNS = centrala nervsystemet; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC = icke-småcellig lungcancer; ROS1 = ROS proto-onkogen 1. Källa: [1, 9].

Effekresultat från patienter med ROS1 positiv icke-småcellig lungcancer sammanfattas i tabell 7. Objektiv respons uppnåddes hos 108 av de 161 inkluderande patienterna (67,1 procent, 95 % KI, 59,3–74,3). 14 patienter (8,7 procent) hade komplett respons, 94 patienter (58,4 procent) hade partiell respons och 14 patienter (8,7 procent) hade stabil sjukdom. Behandlingsrespons erhöles efter 0,95 månader i median (intervall 0,7–26,6 månader). Median tid till första sjukdomsprogression eller död (n = 23) var 2,8 månader (intervall 0,4–21,1 månader). Responsdurationen varade 15,7 månader i median (95 % KI, 13,9–28,6 månader) och var snarlik mellan patienter med eller utan CNS-metastaser vid baslinje. Median PFS var 15,7 månader (95 % KI, 11,0–21,1; figur 2A) och median tid till CNS progression var inte estimerbar. Tre av 105 patienter som inte hade CNS metastaser vid baslinje hade CNS progression, och 27 av 56 patienter med CNS metastaser vid baslinje hade CNS progression. Data för total överlevnad var omogna och punkttestimatet för total överlevnad vid tolv månader var 81 procent (figur 2B). Ingen median OS erhöles [1].



Figur 2. Progressionsfri överlevnad (A) och total överlevnad (B) för patienter med ROS1 positiv icke-småcellig lungcancer [1].

Tabell 7. Effektsresultat hos patienter med ROS1 positiv NSCLC, med eller utan prövarbedömda CNS metastaser [1].

| Efficacy Parameter | ROS1 Fusion-Positive NSCLC | | |
|---------------------------------------|---|---|---|
| | Efficacy-Evaluable Population (N = 161) | Baseline CNS Metastases ^a (n = 56) | No Baseline CNS Metastases ^a (n = 105) |
| Objective response, n (%; 95% CI) | 108 (67.1, 59.3 to 74.3) | 35 (62.5, 48.6 to 75.1) | 73 (69.5, 59.8 to 78.1) |
| Best overall response, n (%) | | | |
| CR | 14 (8.7) | 4 (7.1) | 10 (9.5) |
| PR | 94 (58.4) | 31 (55.4) | 63 (60.0) |
| SD | 14 (8.7) | 4 (7.1) | 10 (9.5) |
| PD | 15 (9.3) | 9 (16.1) | 6 (5.7) |
| Non-CR or non-PD | 10 (6.2) | 2 (3.6) | 8 (7.6) |
| Missing or unevaluable ^b | 14 (8.7) | 6 (10.7) | 8 (7.6) |
| DoR | | | |
| Median, months (95% CI) | 15.7 (13.9 to 28.6) | 14.9 (9.6 to 20.5) | 24.6 (13.9 to 34.8) |
| Range, months | 1.8-42.3 ^c | 1.8-25.7 ^c | 1.9-42.3 ^c |
| Patients with events, n (%) | 48 (44.4) | 17 (48.6) | 31 (42.5) |
| 6-month durable response, % (95% CI) | 83 (76 to 90) | 84 (70 to 97) | 83 (74 to 92) |
| 9-month durable response, % (95% CI) | 75 (67 to 84) | 73 (57 to 89) | 76 (66 to 86) |
| 12-month durable response, % (95% CI) | 63 (53 to 73) | 62 (44 to 80) | 63 (51 to 75) |
| PFS | | | |
| Median, months (95% CI) | 15.7 (11.0 to 21.1) | 11.8 (6.4 to 15.7) | 19.0 (12.0 to 29.6) |
| Patients with events, n (%) | 82 (50.9) | 34 (60.7) | 48 (45.7) |
| 6-month PFS, % (95% CI) | 77 (70 to 84) | 69 (57 to 81) | 82 (74 to 89) |
| 9-month PFS, % (95% CI) | 66 (58 to 74) | 56 (42 to 70) | 72 (62 to 81) |
| 12-month PFS, % (95% CI) | 55 (47 to 64) | 47 (33 to 61) | 60 (50 to 70) |
| OS | | | |
| Median, months (95% CI) | NE (28.3 to NE) | 28.3 (16.1 to NE) | NE (30.8 to NE) |
| Patients with events, n (%) | 38 (23.6) | 17 (30.4) | 21 (20.0) |
| 6-month OS, % (95% CI) | 91 (87 to 96) | 87 (78 to 96) | 93 (88 to 98) |
| 9-month OS, % (95% CI) | 86 (81 to 92) | 80 (69 to 91) | 89 (83 to 95) |
| 12-month OS, % (95% CI) | 81 (74 to 87) | 75 (63 to 88) | 84 (76 to 91) |

Abbreviations: BICR, blinded independent central review; CR, complete response; DoR, duration of response; NE, not estimable; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PR, partial response; ROS1, ROS proto-oncogene 1; SD, stable disease.

^aCNS disease at baseline as judged by investigator (RECIST version 1.1).

^bMissing or unevaluable included patients with no postbaseline scans available, missing subsets of scans, or patients who discontinued before obtaining adequate scans to evaluate or confirm response.

^cCensored.

Patienter som var utvärderbara avseende effekt med ≥ 12 månaders uppföljning (n = 94) uppnådde en objektiv responsfrekvens på 73,4 procent (95% KI: 63,3–82), median DOR på 16,5 månader (95% KI: 14,6–28,6) och median PFS på 16,8 månader (95% KI: 12–21,4).

Intrakraniell respons

Vid behandlingsstart identifierades (enligt BICR) en subgrupp med *ROS1*-positiv NSCLC och CNS-metastaser (n=46 av 161), inklusive 24 patienter med mätbara CNS-lesioner. Intrakraniell effekt (enligt BICR, RECIST v1.1) hos hela gruppen (n=46) var IC-ORR 52,2 procent (n=24 av 46, 95% KI 36,95–67,1) (tabell 8). IC-ORR rapporterades hos 19 av 24 patienter med mätbara CNS-lesioner vid baslinjen (3 CR och 16 PR) vilket motsvarar en IC-ORR på 79,2 procent (n=19 responders, 95% KI 57.85–92.9). Den procentuella andelen av patienter med DOR ≥ 6 månader, ≥ 9 månader och ≥ 12 månader var 76 procent (95% KI 56–97), 62 procent (95% KI 38–86) respektive 55 procent (95% KI 29–80) (uppskattning enligt Kaplan-Meier).

Tabell 8. Intrakraniell effekt hos patienter med *ROS1* positiv NSCLC och prövarbedömda CNS metastaser vid baslinje.

| Efficacy Parameter | Patients With CNS Metastases at Baseline | |
|---------------------------------------|--|--|
| | All Patients (Measurable or Nonmeasurable Disease) ^{a,b} (n = 46) | Measurable Disease ^a (n = 24) |
| Objective response, n (% , 95% CI) | 24 (52.2, 37.0 to 67.1) | 19 (79.2, 57.9 to 92.9) |
| Best overall response, n (%) | | |
| CR | 8 (17.4) | 3 (12.5) |
| PR | 16 (34.8) | 16 (66.7) |
| SD | 0 | 0 |
| PD | 5 (10.9) | 2 (8.3) |
| Non-CR or non-PD | 13 (28.3) | 0 |
| Missing or unevaluable ^c | 4 (8.7) | 3 (12.5) |
| DoR | | |
| Median, months (95% CI) | 12.9 (7.1 to 22.1) | 12.9 (6.8 to 22.1) |
| Range, months | 2.4–24.0 ^d | 2.4–24.0 ^d |
| Patients with events, n (%) | 13 (54.2) | 11 (57.9) |
| 6-month durable response, % (95% CI) | 77 (58 to 95) | 76 (56 to 97) |
| 9-month durable response, % (95% CI) | 61 (39 to 82) | 62 (38 to 86) |
| 12-month durable response, % (95% CI) | 55 (32 to 77) | 55 (29 to 80) |
| PFS | | |
| Median, months (95% CI) | 8.3 (6.4 to 15.7) | 12.0 (6.2 to 19.3) |
| Patients with events, n (%) | 31 (67.4) | 15 (62.5) |
| 6-month PFS, % (95% CI) | 68 (54 to 82) | 72 (53 to 91) |
| 9-month PFS, % (95% CI) | 47 (32 to 63) | 50 (28 to 73) |
| 12-month PFS, % (95% CI) | 44 (29 to 60) | 45 (22 to 67) |

Abbreviations: BICR, blinded independent central review; CR, complete response; DoR, duration of response; NE, not estimable; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PR, partial response; *ROS1*, ROS proto-oncogene 1; SD, stable disease.

^aCNS disease at baseline as judged by BICR (RECIST version 1.1).

^bAs per RECIST version 1.1, nonmeasurable CNS disease could only be categorized as CR, non-CR or non-PD, or PD.

^cMissing or unevaluable included patients with no postbaseline scans available, missing subsets of scans, or patients who discontinued before obtaining adequate scans to evaluate or confirm response.

^dCensored.

Livskvalitet [8]

Livskvalitet (patient reported outcome) utvärderas endast i STARTRK-2-studien (n=37 av de 53 i den poolade analysen). Patienterna fyllde i frågeformulären QLQ-C30 och QLQ-LC13 dag 1 i cykel 1 och har därefter besvarat minst en fråga under studietiden. Antalet patienter med utvärderbara QLQ-C30 och QLQ-LC13 frågeformulär vid baslinjen var 34 (91,9 procent) respektive 33 (89,2 procent). Andelen patienter med ifyllda frågeformulär var ≥ 80 procent vid de flesta utvärderingstillfällena och 42 procent vid sista besöket (end of treatment).

Vid baslinjen rapporterade patienter enligt företaget måttliga till höga poäng på funktionsskalorna för QLQ-C30 (global hälsostatus (57,84), fysisk funktion (68,87), rollfunktion (60,29) och kognitiv funktion (81,86)). Patienter med entrektinib tenderade att bibehålla eller förbättra sin hälsorelaterade livskvalitet från baslinje (genomsnittliga förändringar -37.50 till 11.74 på global hälsostatus) enligt företaget.

För funktionsskalor (t.ex. fysisk funktion, rollfunktion och kognitiv funktion) fortsatte patienterna, enligt företaget, att rapportera måttliga till höga poäng vid de flesta frågetillfällen med en trend mot klinisk förbättring, med undantag för kognitiv funktion som tenderade att försämrats (sämsta genomsnittliga förändringspoäng -41,76 vid cykel 22 dag 1).

Enligt QLQ-LC13 rapporterade patienter måttlig symptombörda vid baslinjen (bröstsmärta, dyspné), med trender mot omedelbar förbättring. Svår hosta rapporterades vid baslinjen med en omedelbar förbättring (genomsnittlig förändring från baslinjen på -17,86 på cykel 2 dag 1).

Biverkningar [8, 9]

Biverkningar i den totala säkerhetspopulationen

Säkerhetsdata bygger på resultat från de tre pågående kliniska studierna, ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2 och STARTR-NG. Säkerhetsdata har poolats och har analyserats gemensamt i den intregreerade säkerhetsanalysen. Vid databrytpunkten oktober 2018 uppgick säkerhetspopulationen till 504 patienter, varav 29 barn.

Median exponeringstid var 5,5 månader (7 cykler) med enstaka patienter som fått behandling i upp till 42 månader. Hos patienter med ROS1-positiv NSCLC var median behandlingstid 7,4 månader respektive 6,4 månader hos patienter med *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer.

Nästan alla patienter (99,4 procent) upplevde minst en oönskad händelse varav 90,9 procent bedömdes vara behandlingsrelaterade. Oönskade händelser grad ≥ 3 respektive allvarliga oönskade händelser förekom hos 61,1 procent respektive 39 procent av patienterna, av vilka en minoritet (32,1 respektive 9,7 procent) bedömdes vara behandlingsrelaterade av behandlande läkare.

Fyrtiosex av de 504 patienterna (9,1 procent) i säkerhetspopulationen avslutade sin behandling med entrektinib på grund av oönskade händelser, där hjärt- och lungrelaterade biverkningar var de vanligaste orsakerna till behandlingsavslut.

De vanligaste biverkningarna (≥ 20 procent) var trötthet, förstoppning, förändring av smakuppfattning, ödem, yrsel, diarré, illamående, dysestesi, dyspné, anemi, viktökning, förhöjt blodkreatinin, smärta, kognitiva störningar, kräkning, hosta och feber. De vanligast förekommande allvarliga biverkningarna (≥ 2 procent) var infektion i lungorna (5,2 procent), dyspné (4,6 procent), kognitiv störning (3,8 procent) och pleural vätskeutgjutning (2,4 procent). Permanent avbrytande av behandling på grund av en biverkning förekom hos 4,4 procent av patienterna.

Ett antal olika kognitiva symtom rapporterades i de kliniska prövningarna. Dessa inkluderade händelser som kognitiva störningar (6,3 procent), förvirringstillstånd (7,3 procent), uppmärksamhetsstörning (3,8 procent), minnesstörning (4,2 procent), amnesi (2,8 procent), förändringar av mental status (1,2 procent), hallucinationer (1,0 procent), delirium (0,8 procent), visuell hallucination (0,4 procent) och psykisk störning (0,2 procent). Kognitiva störningar av grad 3 rapporterades hos 4,4 procent av patienterna. Vuxna patienter som hade CNS-sjukdom vid behandlingsstart hade en högre frekvens av dessa biverkningar (29,7 procent) jämfört med dem utan CNS-sjukdom (23,1 procent). Mediantiden till debut av kognitiva störningar var 0,92 månader.

Totalt avled 123 patienter (24,4 procent) varav sjukdomsprogression rapporterats som dödsorsak hos ungefär 70 procent.

Biverkningar i pediatriiska populationen [8, 9]

Säkerhetsdata baseras på 32 patienter under 18 års ålder som ingick i STARTRK-NG-studien (30 patienter) och STARTRK-2-studien (två patienter). Analysen baseras på data vid databrytpunkten november 2019. Alla pediatriiska patienter upplevde någon form av biverkningar. 14 (43,8 procent) pediatriiska patienter upplevde allvarliga biverkningar och 21 (65,6 procent) pediatriiska patienter upplevde biverkningar av grad tre eller högre. Tre (9,4 procent) pediatriiska patienter avbröt behandling på grund av biverkningar och elva (34,4 procent) pediatriiska patienter sänkte behandlingsdosen på grund av biverkningar. Median behandlingstid var 5,6 månader (spann 0,2–29,8). 13 (40,6 procent) pediatriiska patienter har dött, främst på grund av progressiv sjukdom. Inga dödliga biverkningar rapporterades.

Biverkningar och laboratorieavvikelser av svårighetsgrad 3 eller 4 som förekom oftare (med minst 5 procent ökad incidens) hos pediatriiska patienter jämfört med vuxna patienter var neutropeni (28,1 procent jämfört med 3,4 procent), viktökning (21,9 procent jämfört med 6,9 procent), huvudvärk (6,3 procent jämfört med 0,6 procent) och benfrakturer (12,5 procent jämfört med 1,9 procent). Biverkningar av grad ≥ 3 som rapporterades hos ungdomar var neutropeni och huvudvärk.

CHMP¹⁶:s diskussion [8]

CHMP:s diskussion angående solida tumörer med NTRK-genfusion

ORR som observerades i poolade dataset anses av CHMP vara kliniskt meningsfull även då estimaten per tumörtyp inte är robusta på grund av få patienter per varje subgrupp och begränsat antal tumörtyper. Baserat på tillgänglig data, kan effektstorleken variera beroende på tumörtyp och samtidig genomisk förändring. Överlag anser CHMP att resultaten är hållbara med en median respons på över 12 månader. Enligt CHMP kan en högre grad av osäkerhet accepteras för de patienter som inte har någon tillfredsställande behandling i form av att klinisk nytta inte har uppnåtts eller där alla behandlingsalternativ är uttömda. För att ytterligare stärka den histologioberoende effekten av entrektinib behöver företaget inkomma med resultat för en ökad patientpopulation i form av poolade data från STARTRK-2 och STARTRK-NG-studierna samt ytterligare en studie enligt överenskommelse senast sista kvartalet av 2023.

CHMP:s diskussion angående ROS1 positiv NSCLC

CHMP anser att den tillgängliga effekt- och säkerhetsdatan styrker en positiv nytta/risk för entrektinib för behandling av ROS1 positiv NSCLC som inte tidigare har behandlats med en ROS1 hämmare. CHMP anser att effekten av entrektinib för ROS1 positiv NSCLC är visad baserat på de data som finns och att magnituden av den visade effekten förväntas resultera i kliniskt meningsfull nytta. Vidare menar CHMP att trots att resultaten avseende effekten på CNS är uppmuntrande behöver företaget inkomma med ytterligare effektresultat för subgruppen patienter med hjärnmetastaser. För att ytterligare stärka entrektinibs effekt hos patienter med CNS-sjukdom vid baslinje anser CHMP att företaget ska göra en randomiserad studie i vilken effekten av entrektinib jämförs mot crizotinib i behandlingsnaiva patienter med ROS1 positiv NSCLC.

Baserat på indirekta jämförelser anser CHMP att den antitumorala effekten av entrektinib är jämförbar med crizotinib för ROS1 positiv NSCLC.

CHMP:s diskussion angående säkerhet

CHMP anser att säkerhetsdata för indikationerna är begränsad, dock acceptabel i sammanhanget av så ovanliga sjukdomstillstånd. Baserat på tillgänglig data anser CHMP att säkerhetsprofilen av entrektinib överlag är hanterlig. Begränsade säkerhetsdata finns för ungdomar, men CHMP menar att säkerhetsprofilen för ungdomar liknar totala säkerhetsprofilen för

¹⁶ CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use
Dnr 3747/2020

Rozlytrek. Företaget behöver inkomma med ytterligare säkerhetsinformation rörande vuxna och pediatrika patienter, inklusive ungdomar.

1.6.2 Indirekta jämförelser

Effektjämförelse av entrektinib och standardbehandling i solida tumörer med *NTRK*-genfusion

Indirekt jämförelse av klinisk data för entrektinib och [-----] för standardbehandling

I avsaknad av randomiserade kliniska studier har företaget inhämtat [-----] för att jämföra [-----] hos patienter med solida tumörer med *NTRK*-genfusion behandlade med Rozlytrek (entrektinib) med [-----] hos patienter med solida tumörer med *NTRK*-genfusion behandlade med standardbehandling. I analysen användes poolade data från de tre entrektinib-studierna (ALKA; n = 1, STARTRK-1; n = 2, och STARTRK-2; n = 71) som jämfördes med [-----] för patienter behandlade med standardbehandling. [-----]

[-----].

Patienterna har testats med åtminstone en DNA- eller RNA- baserad NGS. För att uppskatta behandlingseffekten av entrektinib [-----]

[-----].

Olika känslighetsanalyser genomfördes för att utvärdera hur robusta de erhållna resultaten var. Baslinjekarakteristika för studiepopulationen presenteras i tabell 9.

Tabell 9. Baslinjekarakteristika för studiepopulationen.

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

[-----]

-----].

Tabell 10. Variabler av intresse [-----]

| |
|--|
| <p>Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)</p> |
|--|

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

Tabell 11. Variabler av intresse -----].

| |
|--|
| <p>Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)</p> |
|--|

[-----]

-----].

Naiv, ej viktad, jämförelse av entrektinib och "skapad" kontrollarm

Då de kliniska studierna för Rozlytrek saknar kontrollarmar (enkelarmade studier) har företaget genererat en kontrollarm för att kunna jämföra effekten av entrektinib med bästa understödjande behandling, inklusive palliativ kemoterapi. Företaget har använt sig av kontrollarmar som tidigare har bedömts av NoMA¹⁷ och NICE¹⁸ för tumörtyperna sarkom, NSCLC, MASC, bröstcancer (trippelnegativ och sekretorisk), sköldkörtelcancer, kolorektalcancer, pankreascancer, neuroendokrin cancer och andra cancrar. För de tumörtyper som varken

¹⁷ NoMA = the Norwegian Medicines Agency, Norska läkemedelsverket

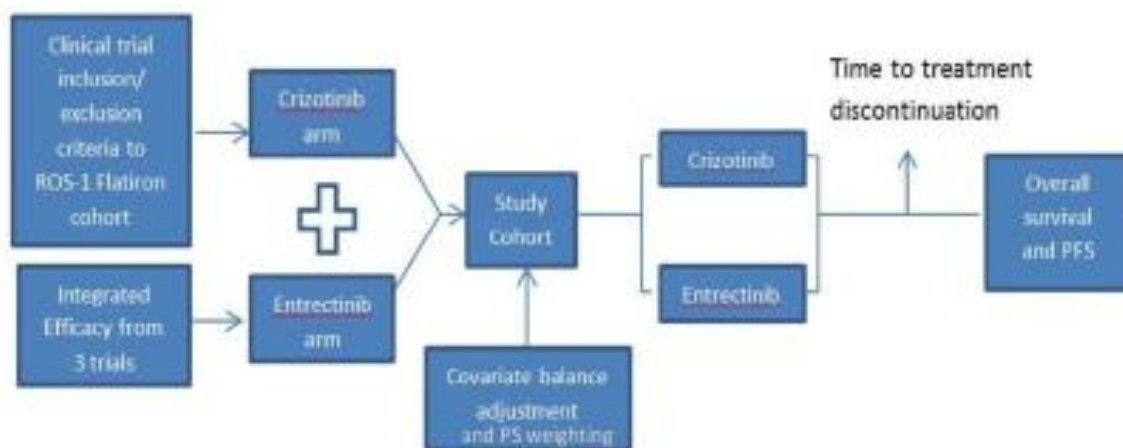
¹⁸ NICE = National Institute for health and care excellence

NoMA eller NICE har bedömt, användes publicerade data för komparatorn. Patienter som inkluderades saknade rapportering om *NTRK*-genfusionsstatus. Behandlingar som inkluderades var kemoterapi, hormonterapi och bästa understödjande behandling. Behandlingar som exkluderades var kirurgi med botande syfte, radioterapi (om inte palliativ), immunterapi, målriktad behandling och biologisk behandling. Genom att använda cirka 20 olika publikationer skapade företaget ett medelvärde av de medianer som rapporterats i publikationerna för PFS och OS. De erhållna medelvärdena för komparatorn var 4,16 månader (spänn: 1–11) i median för PFS och 15,92 månader (spänn: 5,2–44) i median för OS. Motsvarande resultat för entrectinib var i den integrerade analysen 11,2 månader i median för PFS och 23,9 månader i median för OS. Den naiva icke-justerade jämförelsen av resultaten föreslår att behandling med entrectinib kan ge längre PFS och OS jämfört med bästa understödjande behandling.

Effektjämförelse av entrectinib och krizotinib i ROS1-positiv NSCLC

Real World evidens för ROS1-positiv NSCLC

I avsaknad av randomiserade studier har företaget inhämtat real world data från Flatiron i USA för att utvärdera effekten av Rozlytrek (entrectinib) mot krizotinib hos patienter med ROS1-positiv NSCLC. I analysen används poolade data från de tre entrectinib-studierna (ALKA, STARTRK-1 och STARTRK-2) som jämfördes med matchade retrospektiva data för patienter behandlade med krizotinib. Figur tre illustrerar patientflödet.



Figur 3. Schema som visar studiedesignen [8].

Eftersom patienterna från poolade data matchas med real world data är tillgängligt material begränsat och det primära effektmåttet i jämförelsen utgjordes därför av tid från behandlingsstart till behandlingsavslut (TTD). Sekundära effektmått utgjordes av PFS och OS liksom beskrivning av demografi vid baslinje, funktionsstatus, testning samt utfall hos patienter med ROS1-positiv NSCLC med och utan CNS metastaser vid baslinje.

Entrectinibgruppen utgjordes av den poolade gruppen om 53 personer som inkluderats fram till 30 april 2017. Krizotinibgruppen (n=69) hämtades från Flatiron databasen utifrån samma inklusion och exklusionskriterier som i STARTRK-2 av vilka 54 patienter ingick i den matchade gruppen. Baslinjedata för patientgrupperna visas i tabell 12.

Tabell 12. Patientkaraktäristika vid baslinje.

| | Entrekinib-armen | Krizotinib-armen |
|------------------------|--|--|
| Demografi vid baslinje | Lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC, ≥18 år | Lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC, ≥18 år |
| Funktionsstatus | ECOG 0-2 | ECOG 0-2, även patienter utan ECOG värden inkluderade |
| Testning | ROS1 positiv diagnosticerad via NGS eller annat nukleotidsyrabaserat test | ROS1 positiv diagnosticerad via NGS, FISH eller IHC i enlighet med klinisk praxis i USA. |
| Tidigare behandling | Tidigare behandling så som kemoterapi var tillåten, ingen tidigare behandling med ROS1 inhibitorer såsom krizotinib* var inte tillåtet | Tidigare behandling såsom kemoterapi var tillåten. Patienter med behandlingsavbrott >90 dagar mellan diagnosdatum och start av krizotinib och ingen information om tidigare krizotinibbehandling exkluderades. |

Förkortningar: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FISH = fluorescence in situ hybridisering; IHC = immunohistokemi; NGS = next generation sequencing; NSCLC = icke-småcellig lungcancer.

* två patienter som tidigare behandlats med krizotinib en kort period men som avbrutit behandlingen pga intolerans inkluderades i STARTRK-2 och tillika i denna analys.

På grund av avsaknaden av randomisering och tillhörande stratifiering förväntade företaget att obalanser skulle uppstå mellan de två behandlingsarmarna. Därför använde företaget en "propensity score" metod för att balansera demografiska och kliniska egenskaper mellan grupperna vid baslinjen. Annan potentiell bias utgörs, enligt företaget, av skillnaden i identifiering av patienter med ROS1-positiv NSCLC (biomarkörtestning av FISH versus NGS), antalet patienter utan uppskattad ECOG och varierande uppföljningstid bland patienter behandlade med krizotinib. Dessa olikheter har, enligt företaget, hanterats genom känslighetsanalyser för att undersöka robustheten i de primära analyserna.

Enligt företaget visade jämförelsen med insamlad Real World Data (RWD) följande:

- Behandling med entrekinib resulterade i längre median TTD, 14,61 månader (95% KI 8,29–23,73, (bedömd av BICR)) jämfört med 8,82 månader (95% KI: 8,22–9,9) i krizotinib-armen. Risken att avbryta behandling var lägre med entrekinib jämfört med krizotinib (justerat HR = 0,637, 95% KI 0,4–1,015; [-----]).
- Median PFS uppgick till 19,0 månader (95% KI 12,2 – ej estimerad, bedömd av BICR) i entrekinib-gruppen jämfört med 8,82 månader (95% KI 8,22–9,9) i krizotinib. Entrekinib är enligt företaget associerat med en längre PFS jämfört med krizotinib (justerat HR = 0,439, 95% KI 0,26–0,74).
- Ingen median OS uppnåddes i entrekinib-gruppen (vid en median uppföljningstid på 15,5 månader) medan median OS för krizotinib var 18,49 månader (95% KI 15,1–19,93). Data för OS för entrekinib-gruppen var omogna (endast 17 procent händelser i entrekinib-gruppen vid tiden för datauttag).

Information om hjärnmetastaser återfanns hos 17 av de 69 patienterna som identifierades i Flatiron. Estimerad PFS var 4,6 månad i median och total överlevnad var 15,5 månader i median hos dessa patienter. Ingen tillgänglig information om intrakraniell respons för krizotinibbehandling fanns enligt företaget.

Matchad justerad indirekt jämförelse

Företaget har även genomfört en matchad justerad indirekt jämförelse (MAIC) för att jämföra entrekinib med krizotinib [13]. Enligt företaget visar MAIC samstämmiga resultat som RWD jämförelsen. I MAIC-analysen gjordes en jämförelse mellan entrekinib och krizotinib avseende patientkaraktäristika vid baslinje, total överlevnad, progressionsfri överlevnad, objektiv responsfrekvens och behandlingsavbrott på grund av biverkningar. Utförlig metodbeskrivning finns i Chu *et al.* 2020 [13].

Resultaten i MAIC-analysen föreslår att entrektinib leder till längre total överlevnad jämfört med krizotinib. HR för entriktinib jämfört med krizotinib, baserat på MAIC, föreslår enligt företaget att behandling med entriktinib kan leda till minskad risk för död jämfört med krizotinib (HR: 0,47–0,61). Progressionsfri överlevnad var över lag snarlik mellan entriktinib och krizotinib. Avseende ORR visade resultaten av MAIC-analysen att ORR för entriktinib var signifikant högre jämfört med krizotinib (oddskvot [OR¹⁹]: 2,432,74). 134 patienter ingick i analysen för att utvärdera behandlingsavbrott på grund av biverkningar. Odds kvot för behandlingsavbrott på grund av biverkningar var lägre med entrektinib jämfört med krizotinib (OR: 0,79–0,90). Dock var konfidensintervallen för dessa värden vida vilket indikerar att estimaten är osäkra. Sammafattningsvis konkluderar Chu *et al.* 2020 [13] att entriktinib kan förbättra total överlevnad och statistiskt signifikant öka den totala responsfrekvensen relativt krizotinib med ingen eller en mindre skillnad i PFS och behandlingsavbrott.

TLV:s diskussion

TLV:s diskussion angående solida tumörer med NTRK-genfusion

Resultaten från den integrerade analysen visar en övergripande hög responsfrekvens vid behandling av patienter med solida tumörer med *NTRK*-genfusion. Även resultaten för CNS-sjukdom indikerar att entrektinib har en effekt på CNS metastaser. Dock är det många faktorer som bidrar till stora osäkerheter. Dessa osäkerheter gäller främst Rozlytreks effekt vid olika tumörtyper dels de uppskattningar som behöver göras avseende Rozlytreks långsiktiga effekt över tid i olika tumörtyper.

Entrektinibs effekt har fastställts på basis av den totala svarsfrekvensen och svarstiden (responsdurationen) i poolade data från ett begränsat antal tumörtyper i enarmade studier som omfattar ett relativt litet urval av patienter vars tumörer uppvisade *NTRK*-genfusioner. De största histologigrupperna i den poolade analysen innehåller 13–16 patienter vardera och i flera grupper är antalet patienter 1–2 per tumörtyp. Därutöver omfattar den godkända indikationen alla *NTRK*-genfusionspositiva tumörer, varav många ännu inte är studerade. Antaganden om Rozlytreks effekt i tumörtyper för vilka det finns lite data eller ingen data alls behöver därför göras. Likaså finns det osäkerheter avseende i vilken utsträckning den totala responsfrekvensen (ORR) och responsdurationen (DOR) i studien kan översättas till att gälla enskilda tumörtyper. Olika tumörtyper uppvisar olika ORR, alltifrån 100 procent till ingen detektion. Resultaten för enskilda tumörtyper är osäkra på grund av få patienter i varje subgrupp och total responsfrekvens för hela populationen verkar inte representera resultaten för enskild tumörtyp. Exempelvis kan högre responsfrekvens ses i MASC (92,3 procent) och sekretorisk bröstcancer (100 procent) medan betydligt lägre responsfrekvens ses hos patienter med exempelvis kolorektalcancer (28,6 procent).

Förutom olika tumörtyper är studiepatienterna heterogena även avseende ålder, metastasstatus, allmäntillstånd och antal tidigare behandlingar. Därtill möjliggör definitionen “då det inte finns tillfredsställande behandling”, att patienter som kan komma att få läkemedlet i verkligheten i ännu större utsträckning kan skilja sig från patientunderlaget i studierna, vilket medför ytterligare minskad generaliserbarhet av studieresultaten. Särskilt kan detta gälla den pediatrika patientpopulationen. Endast sju barn hade en *NTRK*-genfusionspositiv tumör i STARTRK-NG-studien. Trots att data enligt CHMP verkar lovande behöver resultaten tolkas med försiktighet då populationen var väldigt heterogen och bestod av väldigt få patienter. Rozlytreks indikation inkluderar barn från 12 år, vilket baseras på farmakokinetiska simuleringar och extrapoleringar från vuxendata. Inga effektdata finns för barn mellan 12 och 18 år.

TLV kan, baserat på befintligt data, inte acceptera antagandet att behandlingseffekten av Rozlytrek är densamma oavsett histologibaserad tumörtyp. Föreliggande data visar stora skillnader i total responsfrekvens mellan tumörtyper (tabell 4). Även om 95 procent KI är breda

¹⁹ OR = odds ratio = oddskvot, kvantifiera hur en variabel som man är intresserad av förhåller sig till en annan variabel

kan man inte dra slutsatsen att alla tumörtyper skulle hamna på samma höga (tex 60 procent) totala responsfrekvens vid klinisk användning.

För många patienter med solida tumörer med *NTRK*-genfusion utgörs standardbehandlingen av bästa understödjande behandling vilken kan inkludera behandling med kemoterapi. För att undersöka entrektinibs effekt jämfört med kemoterapi har företaget gjort [-----

-----]. Enligt TLV är analysen förknippad med stora osäkerheter på grund av [-----
-----].

Företaget har även jämfört effekten av entrektinib mot en skapad kontrollarm bestående av bästa understödjande behandling. Den naiva icke-justerade jämförelsen föreslår att behandling med entrektinib kan ge längre PFS och OS jämfört med bästa understödjande behandling, inklusive palliativ kemoterapi (PFS 11,2 jämfört med 4,16 månader i median och OS 23,9 jämfört med 15,92 månader i median).

Sammantaget och trots osäkerheterna med de indirekta analyserna kan Rozlytrek i dagsläget förväntas ha en bättre effekt än standardbehandling hos patienter med *NTRK*-genfusionspositiva tumörer.

TLV:s diskussion ROS1 positiv NSCLC

Företaget argumenterar baserat på real world data hämtade från databasen Flatiron i USA och matchade indirekta jämförelser i form av MAIC-analyser för att Rozlytrek har fördelar jämfört med Xalkori. Resultaten baserade på "propensity score" matchade jämförande analyser visar en skillnad i OS, PFS och tid till behandlingsavslut som främjar entrektinib över krizotinib. Resultaten från MAIC analysen visar ingen statistisk skillnad i OS, PFS, ORR och avbrott av behandling på grund av biverkningar mellan entrektinib och krizotinib.

Indirekta jämförelser innebär stor osäkerhet, då de inte har samma bevisgrad som direkt jämförande studier. Studierna som jämförts är heterogena med avseende på vilken patientpopulation som studerats och trots att skillnaderna i bakgrundsdata är små kan inte snevridning/bias uteslutas. Svårigheten att justera för olika variabler bidrar till ökad osäkerhet vad gäller resultaten.

Även om resultaten från de indirekta jämförelserna tyder på en viss fördel för entrektinib över krizotinib anser TLV att osäkerheterna förknippade med analyserna är så stora att det inte är möjligt att hävda att den ena behandlingen är överlägsen den andra. För att säkert uttala sig om skillnader i effekt är direkt jämförande studier önskvärda. TLVs bedömning är därför att det inte är möjligt att i nuläget dra slutsatser om skillnader i effekt varför TLV bedömer att effekten av entrektinib och krizotinib i dagsläget är jämförbar.

TLV:s bedömning: TLV anser att den integrerade analysen av studierna visar goda effektresultat hos patienter med solida tumörer med *NTRK*-genfusion och ROS1-positiv NSCLC vid behandling med Rozlytrek, men att det finns osäkerheter kring resultaten.

Utifrån befintligt underlag, och trots osäkerhet, gör TLV bedömningen att Rozlytrek kan förväntas ha bättre effekt än standardbehandling hos patienter med *NTRK*-genfusionspositiva tumörer i dagsläget och att Rozlytrek och Xalkori i nuläget får anses vara jämförbara.

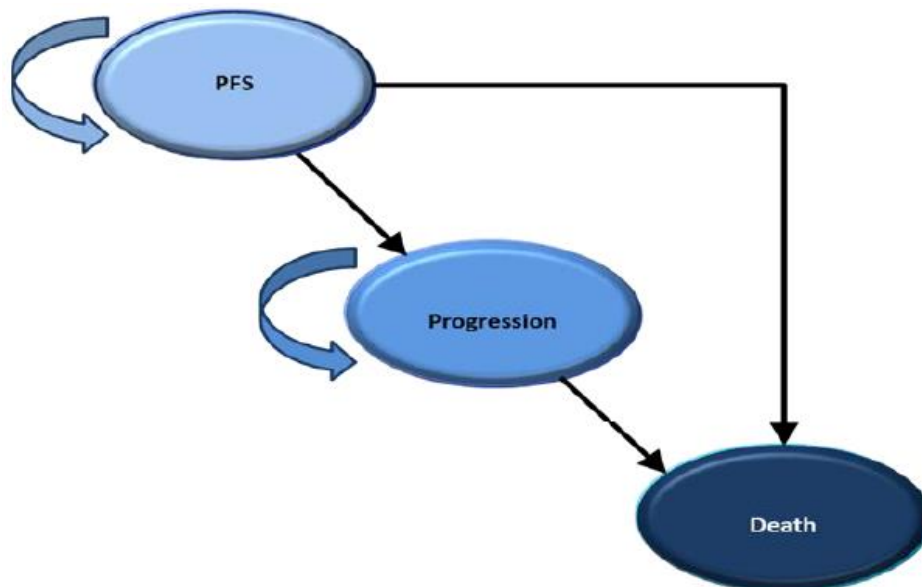
2 Hälsoekonomi

För att påvisa om kostnaden är rimlig i förhållande till nyttan vid behandling med Rozlytrek för patienter med antingen solida tumörer som uttrycker en neurotrofisk tyrosinreceptorkinas (NTRK)-genfusion eller ROS1-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) har företaget inkommit med två hälsoekonomiska analyser. En kostnadsnyttoanalys i form av en partitioned survival-modell för patientgruppen med *NTRK*-genfusion och en kostnadsminimeringsanalys för ROS1-positiva patienter.

I kostnadsnyttoanalysen är jämförelsealternativet standardbehandlingen, det vill säga bästa tillgängliga understödande vård, BSC, i kombination med kemoterapi. I kostnadsminimeringsanalysen är jämförelsealternativet Xalkori.

2.1.1 Analys av patienter med solida tumörer som uttrycker en neurotrofisk tyrosinreceptorkinas (NTRK)-genfusion (kostnadsnyttoanalys)

Företagets modell inkluderar två armar; en Rozlytrekarm och en kemoterapiarm. Modellen inkluderar tre hälsotillstånd: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död, se figur 4. Alla patienter går in i modellen i det progressionsfria hälsotillståndet. Samtliga hälsotillstånd är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsvikter. Andel patienter i respektive tillstånd under respektive modellcykel beror på modellerad progressionsfri överlevnad (PFS) och modellerad total överlevnad (OS). Överlevnad (PFS och OS) är i Rozlytrek-armen modellerad efter Kaplan-Meier (KM)-estimat från STARTRK-1-studien, STARTRK-2-studien, och ALKA-studien. För kemoterapi-armen är överlevnad baserat på PFS- och OS-data från cirka 20 olika studier.



Figur 4. Företagets partitioned survival-modell

Patientkaraktäristika i modellen efterliknar patientpopulationerna i STARTRK-1-studien, STARTRK-2-studien, och ALKA-studien vilket betyder att patienterna vid behandlingsstart är 57,5 år, väger 73,6 kg och har en kroppsyta om 1,84 m². Modellens tidshorisont är [--] år, [----
-----]. En modellcykel motsvarar [-----].

Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent. Vidare halvcykelkorrigeras såväl hälsoeffekter som kostnader.

Effektmått

KM-estimatet från STARTRK-1-studien som tillämpas i företagens modell är baserat på datauttaget med 31 oktober 2018, vilket renderar i en uppföljningstid om 15,13 månader i median.

KM-estimatet från STARTRK-2-studien som tillämpas i företagens modell är baserat på datauttaget med 31 oktober 2018, vilket renderar i en uppföljningstid om cirka 14,23 månader i median.

KM-estimatet från ALKA-studien som tillämpas i företagens modell är baserat på datauttaget med 31 oktober 2018, vilket resulterar i en uppföljningstid om cirka 3,71 månader i median.

Poolad uppföljningstid uppgår till 14,23 månader i median.

Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåtten i modellen är PFS och OS. Överlevnad, såväl PFS som OS, påverkas av vilken cancerform patienter har. I modellen utgår fördelningen mellan olika cancerformer efter fördelningen i STARTRK-1, STARTRK-2 och ALKA-studien, vilken presenteras i tabell 13.

Tabell 13. Fördelning av patienter mellan olika cancerformer.

| Cancerform | Andel patienter i STARTRK-1-, STARTRK-2-, och ALKA-studien med respektive cancerform |
|-----------------------|--|
| CRC | 8,11% |
| MASC | 17,57% |
| Neuroendocrine | 5,41% |
| NSCLC | 18,92% |
| Breast | 8,11% |
| Pancreatic | 4,05% |
| Papillary Thyroid | 9,46% |
| Soft tissue (Sarcome) | 18,92% |
| Other | 9,46% |

Eftersom modellens tidshorisont, [--] år, överskrider uppföljningstiden för de kliniska studierna som ligger till grund för effektuppskattningarna har företaget via parametrisk metod extrapolerat sina data.

Rozlytrek

Såväl OS-KM-estimatet som PFS-KM-estimatet extrapoleras med hjälp av en exponentialfördelning. Vidare tillämpar företaget en one-piece-metod vilket betyder att extrapolerade data används redan från och med de inledande cyklerna för vilka KM-estimatet existerar, se figur 5.

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 5. Överlevnadskurvor för Rozlytrek-armen.

Företaget har i huvudsak två skäl till att överlevnadskurvorna i Rozlytrek-armen extrapoleras med hjälp av exponentialfördelning:

- Enligt de två testerna AIC och BIC, vilka testar hur väl extrapolerade kurvor stämmer överens med bakomliggande KM-estimat, passar en exponentialfördelning bättre till KM-estimaten än samtliga övriga fördelningar, för såväl PFS som OS.
- Utifrån den metod som företaget valt måste överlevnadskurvorna, PFS och OS, i kontrollarmen extrapoleras med hjälp av en exponentialfördelning.

Kemoterapi

Överlevnad, PFS och OS, i kemoterapi-armen är modellerat efter median-PFS och median-OS från 20 olika NICE-utvärderingar samt en studie utförd av Laurie *et al*, 2010 [14], för mer information om vilka PFS- och OS-medianvärden företaget beaktat se tabell 29 som återfinns i bilaga 2.

Medianvärden används för att uppskatta medel-PFS och medel-OS med hjälp av formeln: $1/(-\text{LN}(0,5)/\text{median})$. Medel-PFS- och medel-OS-värdena viktas därefter till varsitt PFS- och OS-medelvärde för hela kemoterapiarmen. Viktningen genomförs utifrån fördelningen av cancerformer i STARTRK-1-, STARTRK-2- och ALKA-studien, se tabell 13. Detta betyder att medel-PFS uppgår till 6,0 månader medan medel-OS uppgår till 22,97 månader.

Formeln företaget använder för att uppskatta medel-PFS och medel-OS uppskattar respektive medelvärde utifrån en exponentialfördelning och företaget har valt att använda sig av en exponentialfördelning då andra fördelningar behöver fler värden än enbart medianvärdet för att uppskatta medelvärdet.

För att visa att överlevnadskurvorna för kemoterapi-armen sannolikt inte är underskattade i relation till Rozlytrek-armen har företaget inkommit med data från [-----]. [-----]. Jämförelsen mellan överlevnadskurvorna för Rozlytrek-armen och företagets [-----] är inte att betrakta som en naiv indirekt jämförelse då företaget tillämpat metoden [-----].

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 6. Överlevnadskrivor för kemoterapi-armen.

TLV:s diskussion

Extrapoleringsfördelningar kan i grova drag delas in i tre kategorier:

- Kategori ett – fördelningar som genererar överlevnadskrivor med ökande momentana hasarder
- Kategori två – fördelningar som genererar överlevnadskrivor med konstant momentan hasard
- Kategori tre – fördelningar som genererar överlevnadskrivor med avtagande momentana hasarder

Med hänsyn till överlevnad är kategori ett den mest konservativa kategorin medan kategori tre är den minst konservativa. Exponentialfördelningar tillhör kategori två.

Eftersom PFS och OS i kontrollarmen, utifrån den metod företaget valt, måste extrapoleras med hjälp av en exponentialfördelning är TLV:s uppfattning att det vore alltför optimistiskt att extrapolera PFS och OS i Rozlytrek-armen med hjälp av en fördelning som tillhör kategori tre. Vidare bedömer TLV att det vore alltför pessimistiskt att välja en fördelning ur kategori ett, då Rozlytrek är en potentare behandling än kemoterapi; att risken för progression och mortalitet skulle öka över tid i samband med att patienter behandlas med en mer potent behandling ter sig inte sannolikt när en mindre potent behandling genererar konstant risk för progression och mortalitet över tid. I enlighet med detta resonemang är det rimligt att extrapolera PFS och OS i Rozlytrek-armen med hjälp av en exponentialfördelning då det är den enda fördelning som tillhör kategori två.

TLV:s bedömning: Utifrån förutsättningen att PFS och OS i kemoterapi-armen måste extrapoleras med hjälp av en exponentialfördelning är TLV:s bedömning att det är rimligt att extrapolera PFS och OS även i Rozlytrek-armen med hjälp av en exponentialfördelning. I TLV:s känslighetsanalyser presenteras emellertid i vilken utsträckning resultatet påverkas ifall PFS och OS för Rozlytrek-armen i stället extrapoleras med hjälp av fördelningar ur kategori 1. Av fördelningarna som tillhör kategori 1 bedömer TLV att Weibull är den mest rimliga med tanke på att överlevnadskurvorna för kontrollarmen extrapoleras med hjälp av en exponentialfördelning.

TLV bedömer att företagets metod för att modellera PFS och OS i kemoterapi-armen verkar rimlig utifrån förutsättningarna, att studerad indikation är histologioberoende och att kontrollarmar saknades i STARTRK-1, STARTRK-2 och ALKA-studien. Samtidigt är det en metod som genererar omfattande osäkerhet eftersom uppskattningarna av PFS och OS påverkas av hur många KM-estimat som beaktas; en PFS/OS-kurva som extrapoleras med hjälp av en exponentialfördelning enbart utifrån ett mätvärde, medianvärdet, kommer skilja sig från en PFS/OS-kurva som extrapoleras med hjälp av en exponentialfördelning utifrån samtliga KM-estimat. Osäkerheten kring uppskattad överlevnad i kontrollarmen (PFS och OS) minskas något av att datat från [-----

-----]. Således kvarstår betydande osäkerhet kring relativ effekt och därför bedömer TLV att robustheten i resultaten måste studeras genom att överlevnadskurvorna för kontrollarmen varieras i känslighetsanalyser.

TLV bedömer att skäl saknas för att modellera samma mortalitetsrisk i båda behandlingsarmarna efter en viss tid. Denna bedömning baserar TLV på att patienter i Rozlytrek-armen erhåller efterföljande behandling medan patienter i jämförelsearmen antas erhålla sin sista behandlingslinje innan progression; den efterföljande behandling patienter i Rozlytrek-armen får bör rimligtvis minska mortalitetsrisken, jämfört med om ingen efterföljande behandling erhålls. Samtidigt erhåller inte samtliga patienter i Rozlytrek-armen efterföljande behandling och således finns risk att TLV överskattar behandlingseffekten av Rozlytrek. I TLV:s känslighetsanalyser presenteras i vilken utsträckning kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår påverkas om mortalitetsrisken i Rozlytrekarmen från en viss tidpunkt överensstämmer med mortalitetsrisken i kemoterapiarmen.

Hälsorelaterad livskvalitet

Inom ramen för STARTRK-2 samlades information om patienters livskvalitet in. Två olika frågeformulär användes, QLQ-C30 och EQ-5D-3L. Med hjälp av den brittiska tariffen [15] har företaget med hjälp av EQ-5D-3L-data estimerat livskvaliteten för progressionsfria patienter i Rozlytrek-armen. På grund av att endast ett fåtal progredierade patienter besvarade de två frågeformulären, QLQ-C30 och EQ-5D-3L, bedömer företaget att det inte är rimligt att basera livskvaliteten för progredierade patienter i Rozlytrek-armen på dessa data. I stället antar företaget att livskvaliteten för progredierade patienter inte är behandlingsberoende, vilket innebär att progredierade patienter i Rozlytrek-armen antas ha samma livskvalitet som progredierade patienter i kemoterapi-armen.

För patienter i kemoterapi-armen är patienters livskvalitet i såväl det progressionsfria som det progredierade hälsotillståndet baserat på uppgifter från 16 olika NICE-utvärderingar. Dessa utvärderingar omfattar olika cancerformer och nyttovikterna från de olika utvärderingarna har viktats efter fördelningen av cancerformer i STARTRK-1, STARTRK-2 och ALKA-studien, se tabell 13.

Tillämpade nyttovikter återfinns i tabell 14.

Tabell 14. Nyttovikter

| Hälsotillstånd | Behandlingsarm | |
|-----------------|----------------|------------|
| | Rozlytrek | Kemoterapi |
| Progressionsfri | 0,81 | 0,73 |
| Progredierad | 0,60 | 0,60 |

Nyttovikterna som presenteras i tabell 14 är för Rozlytrek-armen baslinjevärden, då företaget åldersjusterar nyttovikterna för patienter i Rozlytrek-armen. Nyttovikterna för patienter kemoterapi-armen åldersjusteras ej.

Företaget beaktar inte explicit livskvalitetsförluster till följd av biverkningar men de beaktas implicit då företaget menar att dessa livskvalitetsförluster bör påverka hur patienter fyller i frågeformulär, exempelvis EQ-5D-3L.

TLV:s bedömning: Huruvida progressionsfria patienter som behandlas med Rozlytrek har högre livskvalitet än patienter som behandlas med kemoterapi bedömer TLV som osäkert. TLV tillämpar inte behandlingsspecifika nyttovikter, i stället antar TLV att livskvaliteten för progressionsfria patienter uppgår till 0,81 i båda behandlingsarmarna vilket ligger i linje med vad TLV antog i utredningen av Vitrakvi (dnr: 791/2020).

Avseende livskvaliteten för progredierade patienter antar TLV att den uppgår till 0,74 vilket också är i linje med vad TLV antog i utredningen av Vitrakvi (dnr 791/2020). Med tanke på patientgruppens heterogenitet råder stor osäkerhet kring patienternas livskvalitet och i en av TLV:s känslighetsanalyser presenteras vad kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till om livskvaliteten antas anta värdet 0,60 i enlighet med företagets grundscenario.

Även om nyttovikterna TLV tillämpar korresponderar med nyttovikterna som TLV tillämpade inom ramen för utredningen av Vitrakvi samt att nyttovikten i PFS härrör ur STARTRK-2-studien omfattas de av betydande osäkerhet med tanke på att värdena 0,81 och 0,74 är förhållandevis höga värden. Höga i den mening att de ligger förhållandevis nära livskvaliteten i normalpopulationen [16]; antagen livskvalitet för progressionsfria patienter är nästintill i paritet med livskvaliteten hos normalbefolkningen. I TLV:s känslighetsanalyser presenteras i vilken utsträckning resultatet påverkas om lägre livskvalitetsvikter tillämpas.

Kostnader och resursutnyttjande

Kostnader för läkemedlet

I tabell 15 presenteras de läkemedel och förpackningar som är inkluderade i företagets hälsoekonomiska analys. Kemoterapi representeras i företagets grundscenario av pemetrexed i kombination med karboplatin.

Tabell 15. Läkemedelspriser (Rozlytrek, pemetrexed, karboplatin)

| Läkemedel | Beredningsform | Styrka | Förpackningsstorlek | Pris | Källa |
|--------------------------|---|--------|---------------------|-----------|--|
| Rozlytrek | Tabletter | 100 mg | 30 tabletter | 7 406 kr* | Baserat på ansökt AUP |
| Rozlytrek | Tabletter | 200 mg | 90 tabletter | 44 435 kr | Baserat på ansökt AUP |
| Pemetrexed (kemoterapi) | Pulver till koncentrat till infusionsvätska | 100 mg | En vial | 2 573 kr | Baserat på upphandlat pris från Region Skåne |
| Pemetrexed (kemoterapi) | Pulver till koncentrat till infusionsvätska | 500 mg | En vial | 12 494 kr | Baserat på upphandlade Priser från samtliga regioner |
| Karboplatin (kemoterapi) | Pulver till koncentrat till infusionsvätska | 50 mg | En vial | 163 kr | Baserat på upphandlat pris från Region Stockholm (SSL) |
| Karboplatin (kemoterapi) | Pulver till koncentrat till infusionsvätska | 450 mg | En vial | 210 kr | Baserat på upphandlat pris från Region Stockholm (SSL) |

* Kostnaden per mg skiljer sig inte åt mellan Rozlytrekförpackningarna.

För läkemedel vars dosering är beroende av patientkaraktäristika, till exempel patienternas storlek, har företaget beräknat medelkostnaden utifrån patientkaraktäristika i studierna STARTRK-1, STARTRK-2, och ALKA-studien. Dosering och läkemedelskostnad per cykel presenteras i tabell 16.

Tabell 16. Läkemedelsdosering (Rozlytrek och pemetrexed+karboplatin)

| Behandling | Dosering, enligt rekommenderad dos | Dosintensitet | Kostnad per cykel |
|-------------------------------|---|---------------|-------------------|
| Rozlytrek | | | |
| Rozlytrek | 600 mg dagligen | 84,57% | 8798 kr |
| Pemetrexed+karboplatin | | | |
| Pemetrexed | 500 mg per m ² kroppsytta var tredje vecka | 100,00% | 8115 kr |
| Karboplatin | Enligt Calvertformeln var tredje vecka | 100,00% | 313 kr |

Dosintensiteten för Rozlytrek är baserad på data från STARTRK-1-studien, STARTRK-2-studien, och ALKA-studien. Dosintensiteten för pemetrexed, cisplatin, och karboplatin är baserad på antaganden från företaget.

TLV:s diskussion

TLV delar företagets bedömning att kemoterapi utgör relevant jämförelsealternativ. Huruvida företagets valda kemoterapikombinationer utgör mest relevanta kemoterapibehandlingar bedöms dock som osäkert. Med tanke på patientgruppens heterogenitet skulle flera olika kemoterapikombinationer kunna vara rimliga alternativ.

På begäran av TLV har företaget inkommit med en analys där kostnaderna för kemoterapi baseras på doxorubicin. Doxorubicin var läkemedlet som representerade kemoterapi i TLV:s utredning av Vitrakvi (dnr 791/2020) och bedömdes utgöra en relevant kemoterapi eftersom stor andel av patienterna som inkluderades i Vitrakvi-studien hade diagnosen sarkom, där doxorubicin är golden standard i olika sjukdomsstadier. Sarkom utgör en förhållandevis stor andel av tumörtyperna även i Rozlytrek-studierna. Kostnadsuppgifter för doxorubicin presenteras i tabell 17 medan doseringsuppgifter presenteras i tabell 18.

Tabell 17. Läkemedelspriser (doxorubicin)

| Läkemedel | Beredningsform | Styrka | Förpackningsstorlek | Pris | Källa |
|-------------|---|--------|---------------------|--------|---------------------------------------|
| Doxorubicin | Pulver till koncentrat till infusionsvätska | 50 mg | En vial | 204 kr | Baserat på uppgifter från apoteket.se |
| Doxorubicin | Pulver till koncentrat till infusionsvätska | 200 mg | En vial | 557 kr | Baserat på uppgifter från apoteket.se |

Tabell 18. Läkemedelsdosering (doxorubicin)

| Behandling | Dosering, enligt rekommenderad dos | Dosintensitet | Kostnad per cykel |
|--------------------|--|---------------|-------------------|
| Doxorubicin | | | |
| Doxorubicin | 75 mg per m ² kroppsytta var tredje vecka | 100% | 217 kr |

Till följd av inkluderingen av doxorubicin som jämförelsealternativ presenterar TLV två grundscenarion, i det ena utgörs jämförelsealternativet av pemetrexed i kombination med karboplatin och i det andra av doxorubicin.

Pemetrexed+karboplatin och doxorubicin som monoterapi utgör inte de enda kemoterapier som skulle kunna utgöra relevanta jämförelsealternativ utan i realiteten erhåller patienter med olika former av cancer olika kemoterapibehandlingar. TLV anser emellertid att pemetrexed+karboplatin samt doxorubicin som monoterapi på ett tillräckligt tillförlitligt sätt speglar kostnaderna för kemoterapi.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets val att låta kemoterapi representeras av pemetrexed i kombination med karboplatin inte ter sig orimligt då standardbehandling i form av kemoterapi utgör ett relevant jämförelsealternativ. Samtidigt bedömer TLV att en analys med doxorubicin som representant för kemoterapi också är nödvändig.

TLV bedömer att företagets val att för pemetrexed, karboplatin och cisplatin basera läkemedelspriserna på avtalade priser är rimligt. För doxorubicin används inte avtalat pris utan försäljningspriset hos apoteket.se. Detta riskerar att resultera i överskattning av läkemedelskostnaderna för doxorubicin men på grund av att kostnaden för doxorubicin är förhållandevis låg skulle en eventuell överskattning ha marginell inverkan på resultatet.

Behandlingsduration

Behandlingsduration i Rozlytrek-armen baseras på en TTOT-kurva. TTOT är en förkortning för time-to off treatment, vilket betyder tid till avslut av behandling. Tillämpad TTOT-kurva är baserad på data från STARTRK-1-studien, STARTRK-2-studien, och ALKA-studien. Då dessa data ej är fullständiga har företaget extrapolerat data med hjälp av en exponentialfördelning.

Företaget motiverar val av extrapoleringsfördelning med att exponentialfördelningen är den fördelning som i störst utsträckning stämmer överens med bakomliggande KM-estimat. Vidare är det samma fördelning som används för att extrapolera TTOT i kemoterapi-armen. Dessa argument är identiska med företagets argument kring val av extrapoleringsfördelning för PFS och OS.

Tillämpad TTOT-kurva för Rozlytrek-armen återfinns i figur 7.

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 7. TTOT-kurva för Rozlytrek-armen

Behandlingsduration i Kemoterapi-armen baseras i likhet med behandlingsdurationen i Rozlytrek-armen på en TTOT-kurva. TTOT-kurvan för kemoterapi-armen antas korrespondera med PFS-kurvan för samma behandlingsarm. Företaget antar således att samtliga patienter som är progressionsfria erhåller behandling med kemoterapi.

Utifrån metoden företaget använder sig av för att uppskatta TTOT, och PFS samt OS, i kemoterapi-armen uppskattar inte modellen hur många patienter som erhåller behandling under respektive cykel utan i stället uppskattas enbart genomsnittlig behandlingsduration. Med anledning av detta baseras beräkningarna av läkemedelskostnader i Kemoterapi-armen på ett medelvärde av kostnaderna för pemetrexed+karboplatin och kostnaderna för pemetrexed som monoterapi. Medelvärdet, vilket motsvarar kostnaden per månad för kemoterapi, uppgår till 35 843 kronor vilket motsvarar en kostnad per cykel (vecka) om cirka 8300 kronor. Företaget tillämpar ett medelvärde eftersom patienter behandlas med cisplatin och karboplatin under en kortare tidsperiod än vad de behandlas med pemetrexed.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företaget sannolikt överskattat TTOT-kurvan för kemoterapi-armen. Kemoterapier är behandlingar som omfattas av betydande biverkningar vilket enligt TLV:s bedömning betyder att det är osannolikt att samtliga patienter i PFS står på behandling. I vilken utsträckning uppskattad kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår drivs av detta antagande presenteras i en av TLV:s känslighetsanalyser.

Det råder osäkerhet kring hur länge den studerade heterogena patientgruppen behandlas med antingen pemetrexed+karboplatin eller doxorubicin i praktiken. TLV bedömer att det finns en betydande risk att behandlingens längd för inkluderade kemoterapier överskattas när behandling antas fortlöpa fram till progression. I utredningen av Vitrakvi (dnr 791/2020) begränsades exempelvis behandlingens längd för doxorubicin till sex behandlingcykler om tre veckor vardera. I känslighetsanalyser begränsar TLV behandlingens längd till maximalt en, två, tre, fyra, och fem månader.

Vårdkostnader och resursutnyttjande

Efterföljande behandling

Efterföljande behandling i Rozlytrek-armen antas bestå av samma kemoterapi som patienterna erhöi i kontrollarmen innan progression, det vill säga pemetrexed i kombination med karboplatin alternativt doxorubicin som monoterapi. Företaget antar emellertid att enbart 41 procent av progredierade patienter erhåller läkemedelsbehandling, i enlighet med data från STARTRK-1-, STARTRK-2, och ALKA-studien. Detta resulterar i att kostnaden per cykel för efterföljande behandling, inklusive administreringskostnader för patienter i Rozlytrekarmen, uppgår till 4 023 kronor. Behandlingstiden på efterföljande behandling har av företaget

begränsats till sex månader vilket korresponderar med hur länge patienter i kontrollarmen stod på behandling innan progression.

Patienter i kemoterapi-armen antas inte erhålla någon läkemedelsbehandling efter progression då kemoterapi i föregående behandlingslinje anses vara den sista behandlingslinjen.

Testkostnader

Kostnader för testning av huruvida patienter har solida tumörer som uttrycker *NTRK*-genfusion har ej inkluderats i företagets analys.

Kostnader för behandling av biverkningar och palliativ vård i livets slutskede

Kostnader för behandling av biverkningar antas uppgå till 163 kronor per cykel medan kostnaderna för palliativ vård i livets slutskede antas uppgå till totalt 76 927 kronor.

Biverkningar graderas på en skala. Företagets kostnadsberäkningar beaktar enbart kostnader för behandling av biverkningar av grad tre eller högre. Förekomsten av dessa biverkningar är baserat på data från *STARTRK-1*-, *STARTRK-2*-, och *ALKA*-studien. Kostnaderna för att behandla respektive biverkning är baserade på uppgifter från Södra sjukvårdsregionens prislista för 2020.

Kostnaderna för palliativ vård i livets slutskede är baserade på motsvarande uppgifter från två av TLV:s utredningar av Tecentriq med diarienumren, 2681/2018 och 2440/2019.

Administreringskostnader

Till följd av att *Rozlytrek* saluförs som tabletter antas dess administrering inte generera några kostnader. *Pemetrexed*, *cisplatin*, och *karboplatin* administreras via intravenös infusion och antas generera administreringskostnader. Kostnaden uppgår enligt företagets uppskattningar till 4 909 kronor och är baserad på uppgifter från Södra sjukvårdsregionens prislista för 2021. Företaget antar att administreringskostnaderna inte påverkas av huruvida patienter administreras en kombination eller en monoterapi.

Rutinvårdskostnader

Utöver läkemedelskostnader, kostnader för behandling av biverkningar, kostnader för palliativ vård i livets slutskede och administreringskostnader beaktar företaget även rutinvårdskostnader, vilket till exempel omfattar monitoreringskostnader. Dessa kostnader uppgår enligt företaget till 380 respektive 775 kronor per cykel beroende på om patienter är progressionsfria eller progredierade. Kostnaderna för rutinvård är baserade på kostnaderna för rutinvård i TLV:s utredning av Tecentriq i kombination med *karboplatin* och *etoposid* för behandling av vuxna patienter med utbredd småcellig lungcancer (*ES-SCLC*), dnr: 2440/2019.

TLV:s bedömning: TLV finner det rimligt att patienter i Rozlytrek-armen erhåller kemoterapi som efterföljande behandling. Det ter sig också rimligt att patienter i kemoterapi-armen inte erhåller läkemedelsbehandling efter progression. Rimligheten i att enbart 41 procent av patienterna i Rozlytrek-armen som progredierar erhåller efterföljande behandling bedöms som osäker. Samtidigt är detta antagande baserat på data från de kliniska studierna och ifall fler patienter i studierna hade erhållit efterföljande behandling hade OS-kurvan för Rozlytrek-armen eventuellt antagit andra värden än de som uppmätts. Andel patienter som erhåller efterföljande behandling samt hur länge patienter står på efterföljande behandling varierar i TLV:s känslighetsanalyser.

TLV bedömer att testkostnader för tester vilka upptäcker huruvida patienter har solida tumörer med *NTRK*-genfusion bör inkluderas till följd av att testning av *NTRK*-genfusion inte utförs rutinemässigt för samtliga patienter som inkluderas av indikationen. Enligt TLV:s beräkningar uppgår kostnaden för *NTRK*-testningen till 244 610 kronor. För information om hur TLV beräknat dessa kostnader se bilaga 3.

TLV bedömer att omfattande osäkerheter omgärdar företagets uppskattning av administreringskostnader. Pemetrexed administreras via intravenös infusion men infusionstiden uppgår enligt produktresumén endast till cirka tio minuter vilket indikerar att företaget eventuellt överskattat administreringskostnaderna för pemetrexed. I TLV:s utvärdering av Kyprolis (dnr: 421/2020) som också har en infusionstid om tio minuter användes en administreringskostnad om 2400 kronor. Detta indikerar att det skulle kunna vara rimligt att anta att administreringskostnaderna uppgår till 2995 kronor vilket är vad kostnaderna för subkutan administrering uppgår till enligt södra sjukvårdsregionens prislista för 2021. Samtidigt under ett antal cykler administreras pemetrexed i kombination med antingen karboplatin eller cisplatin och att anta att resursanvändningen för administrering av en kombinationsbehandling innehållandes antingen cisplatin eller karboplatin skulle överensstämma med resursanvändningen vid subkutan administrering bedömer TLV som tveksamt. TLV antar därför att administreringskostnaderna för kemoterapi uppgår till 4436,50 kronor, vilket är ett medelvärde av kostnaderna för subkutan- och intravenös administrering. Kostnaderna för subkutan- och intravenös administrering baserar TLV på Södra sjukvårdsregionens prislista för 2021.

I enlighet med TLV:s utvärdering av Vitrakvi (dnr 791/2020) antar TLV att administrering av doxorubicin kostar 55 000 kronor per tillfälle. Anledningen till den höga administreringskostnaden är att doxorubicin administreras under lång tid. Företaget tillämpar samma administreringskostnad för doxorubicin som för pemetrexed i kombination med karboplatin.

Indirekta kostnader

Företagets beaktar inte indirekta kostnader i sina analyser.

2.1.2 Analys av ROS1-positiva patienter (kostnadsminimeringsanalys)

I tabell 19 presenteras de läkemedel och förpackningar som är inkluderade i företagets hälsoekonomiska analys.

Tabell 19. läkemedelspriser (kostnadsminimeringsanalys)

| Läkemedel | Beredningsform | Styrka | Förpackningsstorlek | Pris | Pris per mg | Källa |
|-----------|----------------|--------|---------------------|-----------|-------------|-----------------------|
| Rozlytrek | Tabletter | 100 mg | 30 tabletter | 7 406 kr | 2,47 | Ansökt pris (AUP) |
| Rozlytrek | Tabletter | 200 mg | 90 tabletter | 44 435 kr | 2,47 | Ansökt pris (AUP) |
| Xalkori | Kapslar | 200 mg | 60 kapslar | 35 557 kr | 2,96 | Fastställt pris (AUP) |
| Xalkori | Kapslar | 250 mg | 60 kapslar | 44 435 kr | 2,96 | Fastställt pris (AUP) |

Rekommenderad daglig dos för Rozlytrek respektive Xalkori uppgår till 600 respektive 500 mg, enligt produktresumén för respektive läkemedel. Detta renderar i att daglig kostnad för såväl Rozlytrek som Xalkori uppgår till 1 481 kronor vid rekommenderad dos.

Inom ramen för kostnadsminimeringsanalysen tillämpas enbart rekommenderad dos och inte dosjusteringar till följd av dosminskning i studierna.

Testkostnader för testning av huruvida patienter har ROS1-positiv NSCLC inkluderas inte i analysen då företaget menar att testning av detta sker rutinmässigt i samband med diagnostisering.

TLV:s bedömning: TLV har inga invändningar gentemot företagets exkludering av kostnader för testning av förekomst av ROS1-genförändring.

3 Resultat

3.1 Resultat – av patienter med solida tumörer som uttrycker en neurotraofisk tyrosinreceptorkinas (NTRK)-genfusion (kostnadsnyttoanalys)

Resultatet från företagets grundscenari som presenteras i avsnitt 3.1.1 visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till cirka 565 000 kronor. Företaget har även inkommit med känslighetsanalyser vilka presenteras i avsnitt 3.1.2.

TLV presenterar till skillnad från företaget två grundscenarion och kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till antingen cirka 680 000 eller 840 000 kronor beroende på om kemoterapi representeras av doxorubicin som monoterapi eller pemetrexed i kombination med karboplatin, se avsnitt 4.1.3. Utöver grundscenarion presenterar TLV även känslighetsanalyser vilka presenteras i avsnittet därefter, 4.1.4.

Kostnader för testning av huruvida patienter har solida tumörer med NTRK-genfusion är ej inkluderade i företagets grundscenari men är inkluderade i TLV:s grundscenari(n).

3.1.1 Företagets grundscenari

Antaganden i företagets grundscenari

- Kemoterapi utgör relevant jämförelsealternativ (pemetrexed+karboplatin)
- Relativ effekt baserad på naiv indirekt jämförelse
 - Dock styrkt av registerdata
- Behandlingsspecifika nyttovikter för progressionsfria patienter
 - Livskvalitetsvikten i Rozlytrek-armen uppgår till 0,81
 - 0,73 i kemoterapi-armen
- Inga behandlingsspecifika nyttovikter för progredierade patienter
 - 0,60 i båda behandlingsarmarna
- Efterföljande behandling bestående av kemoterapi i Rozlytrek-armen och ingen efterföljande behandling för patienter i kemoterapi-armen.
- Kostnader för testning av huruvida patienter har solida tumörer med NTRK-genfusion inkluderas ej
- Indirekta kostnader inkluderas ej

Resultatet i företagets grundscenario

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår enligt resultatet från företagets grundscenario till cirka 565 000 kronor, se tabell 20. Behandling med Rozlytrek genererar cirka 489 000 kronor mer i behandlingskostnader än behandling med kemoterapi och 0,87 fler kvalitetsjusterade levnadsår.

Tabell 20. Företagets grundscenario

| | Rozlytrek | Pemetrexed+karboplatin | Skillnad |
|--|------------|------------------------|------------|
| Läkemedelskostnader | [-----] kr | [-----] kr | [-----] kr |
| Administreringskostnader | [-----] kr | [-----] kr | [-----] kr |
| Övriga sjukvårdskostnader | [-----] kr | [-----] kr | [-----] kr |
| Totala behandlingskostnader | [-----] kr | [-----] kr | 489 453 kr |
| Progressionsfria levnadsår (odiskonterade) | [-----] | [-----] | 0,90 |
| Levnadsår (odiskonterade) | [-----] | [-----] | 1,25 |
| Kvalitetsjusterade levnadsår | [-----] | [-----] | 0,87 |
| Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår | 565 147 kr | | |

3.1.2 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har delat upp sina känslighetsanalyser efter huruvida testkostnader för NTRK inkluderas eller ej. Testkostnader för NTRK har ej inkluderats i företagets grundscenario. Företaget har uppskattat testkostnader för NTRK till cirka 374 000 kronor och vid inkludering av dessa kostnader uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i företagets grundscenario till 997 479 kronor. Känslighetsanalyserna som inte beaktar testkostnader för NTRK presenteras i tabell 21 medan känslighetsanalyserna som beaktar testkostnader återfinns i tabell 22.

Tabell 21. Företagets känslighetsanalyser (kostnader för testning av NTRK beaktas ej)

| Parameter | Grundscenario | Känslighetsanalys | Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår |
|--|---|----------------------|--|
| Jämförelsealternativ | pemetrexed+karboplatin | doxorubicin | 708 529 kr |
| Effektdata för jämförelsealternativ och jämförelsealternativ | En mängd NICE utvärderingar och en klinisk studie; pemetrexed+karboplatin | [-----]; doxorubicin | 392 915 kr |

Tabell 22. Företagets känslighetsanalyser (kostnader för testning av NTRK beaktas)

| Parameter | Grundscenario | Känslighetsanalys | Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår |
|--|---|----------------------|--|
| Jämförelsealternativ | pemetrexed+karboplatin | doxorubicin | 1 140 861 kr |
| Effektdata för jämförelsealternativ och jämförelsealternativ | En mängd NICE utvärderingar och en klinisk studie; pemetrexed+karboplatin | [-----]; doxorubicin | 723 856 kr |

3.1.3 TLV:s grundscenario

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

- Kemoterapi utgör relevant jämförelsealternativ
 - Antingen pemetrexed+karboplatin eller doxorubicin som monoterapi
- Inga behandlingsspecifika nyttovikter för progressionsfria patienter
 - I stället antas livskvaliteten uppgå till 0,81 för samtliga progressionsfria patienter
- Nyttovikter för progredierade patienter baseras på TLV:s utredning av Vitrakvi (dnr: 791/2020) och uppgår således till 0,74
- Inkludering av kostnader för testning av huruvida patienter har solida tumörer med NTRK-genfusion vilka uppgår till 244 610 kronor
- Administreringskostnader för pemetrexed+karboplatin uppgår till 4437 kronor
- Administreringskostnader för doxorubicin uppgår till 55 000 kronor

Resultat i TLV:s grundscenario

TLV:s grundscenarion visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till antingen cirka 836 000 eller 685 000 kronor beroende på om jämförelsealternativet standardbehandling (kemoterapi) görs av pemetrexed+karboplatin eller doxorubicin, se tabell 23 och 24. I TLV:s analyser antas båda dessa kemoterapibehandlingar ha samma kliniska effekt och skillnaden består därför enbart av olika kostnadsackumulering. TLV:s resultat visar att behandling med Rozlytrek genererar 0,88 fler kvalitetsjusterade levnadsår än behandling med kemoterapi.

Eftersom antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår för behandling med Rozlytrek, jämfört med kemoterapi, underskrider ett är resultaten relativt känsliga för mindre kostnadsjusteringar.

Tabell 23. TLV:s grundscenario (jämförelsealternativet utgörs av pemetrexed+karboplatin)

| | Rozlytrek | Pemetrexed+karboplatin | Skillnad |
|--|------------|------------------------|------------|
| Läkemedelskostnader | [-----] kr | [-----] kr | [-----] kr |
| Administreringskostnader | [-----] kr | [-----] kr | [-----] kr |
| Övriga sjukvårdskostnader | [-----] kr | [-----] kr | [-----] kr |
| Totala behandlingarkostnader | [-----] kr | [-----] kr | 736 468 kr |
| Progressionsfria levnadsår (odiskonterade) | [-----] | [-----] | 0,90 |
| Levnadsår (odiskonterade) | [-----] | [-----] | 1,25 |
| Kvalitetsjusterade levnadsår | [-----] | [-----] | 0,88 |
| Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår | 835 866 kr | | |

Tabell 24. TLV:s grundscenari (jämförelsealternativet utgörs av doxorubicin)

| | Rozlytrek | Doxorubicin | Skillnad |
|--|------------|-------------|------------|
| Läkemedelskostnader | [-----] kr | [-----] kr | [-----] kr |
| Administreringskostnader | [-----] kr | [-----] kr | [-----] kr |
| Övriga sjukvårdskostnader | [-----] kr | [-----] kr | [-----] kr |
| Totala behandlingskostnader | [-----] kr | [-----] kr | 603 317 kr |
| Progressionsfria levnadsår (odiskonterade) | [-----] | [-----] | 0,90 |
| Levnadsår (odiskonterade) | [-----] | [-----] | 1,25 |
| Kvalitetsjusterade levnadsår | [-----] | [-----] | 0,88 |
| Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår | 684 743 kr | | |

3.1.4 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalyser visar att resultaten är förhållandevis robusta i den mening att de flesta känslighetsanalyser indikerar att kostnaden för behandling av patienter med solida tumörer med NTRK-genfusion med Rozlytrek är rimlig i förhållande till nytta, se tabell 22 och 23.

Det finns en risk att TLV har överskattat kostnaderna för behandling med kemoterapi i grundscenarierna, på grund av att TTOT-kurvan för kemoterapi-armen sannolikt är överskattad och att ett behandlingsstopp inte tillämpas utan behandling antas fortlöpa fram till progression. I ett flertal olika känslighetsanalyser har TLV studerat i vilken utsträckning resultatet påverkas av ifall kostnaderna för behandling med kemoterapi minskas och i stora drag indikerar dessa analyser att kostnaden för behandling med Rozlytrek är rimlig i förhållande till nytta.

Två känslighetsanalyser som indikerar att kostnaden för behandling med Rozlytrek inte är rimlig i förhållande till nytta är när PFS, OS, och TTOT för Rozlytrek-armen extrapoleras med antingen en Gamma- eller Gompertzfördelning, i stället för en exponentialfördelning. TLV håller det emellertid som tveksamt att dessa två fördelningar är rimliga med tanke på att PFS, OS, och TTOT i kontrollarmen extrapoleras med hjälp av en exponentialfördelning.

Tabell 25. TLV:s känslighetsanalyser (jämförelsealternativet utgörs av pemetrexed+karboplatin)

| Parameter | Grundscenario | Känslighetsanalys | Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår |
|--|---|--|--|
| Extrapoleringsfördelning för Rozlytrek-armen (PFS, OS, TTOT) | Exponential | Gamma | 1 495 960 kr |
| | | Gompertz | 1 647 703 kr |
| | | Weibull | 975 353 kr |
| OS-HR=1 | Aldrig | Efter fem år | 982 828 kr |
| OS-HR=1 och efterföljande behandling för patienter i Rozlytrek-armen | OS-HR=1 aldrig; 41% på efterföljande behandling | OS-HR=1 efter fem år; Ingen efterföljande behandling | 848 735 kr |
| OS-HR=1, efterföljande behandling för patienter i Rozlytrek-armen, och kostnader för behandling med kemoterapi, inklusive administreringskostnader | OS-HR=1 Aldrig; 41% av patienterna i Rozlytrek-armen på efterföljande behandling; Kostnader för behandling med kemoterapi inklusive administreringskostnader = 249 501 kr | OS-HR1 efter fem år; ingen efterföljande behandling för patienter i Rozlytrek-armen; kostnader för behandling med kemoterapi inklusive administreringskostnader minskning med 50 procent | 1 016 949 kr |
| Överlevnad (PFS och OS) i kemoterapiarmen | Medianmetod | Minskning 10% | 760 990 kr |
| | | Minskning 20% | 701 880 kr |
| | | Ökning 10% | 933 949 kr |
| | | Ökning 20% | 1 068 237 kr |
| Progredierade patienters livskvalitet | 0,74 | 0,60 | 890 883 kr |
| Patienters livskvalitet | PFS: 0,81 PPS: 0,74 | PFS: 0,75 PPS: 0,68 | 902 699 kr |
| | | PFS: 0,75 PPS: 0,60 | 948 224 kr |
| TTOT för kemoterapiarmen | TTOT=PFS | Minskning 10% | 864 861 kr |
| | | Minskning 20% | 893 948 kr |
| Andel på efterföljande behandling i Rozlytrek-armen | 41% | 51% | 862 108 kr |
| | | 61% | 889 384 kr |
| | | 71% | 916 660 kr |
| Behandlingstid på efterföljande behandling i Rozlytrek-armen | 26 veckor | 52 veckor | 948 881 kr |
| Kostnader för NTRK-testning i Rozlytrek-armen | 244 610 kr | 0 | 558 242 kr |
| Behandlingstid med kemoterapi ²⁰ | Fram till progression | Fem månader | 865 118 kr |
| | | Fyra månader | 895 035 kr |
| | | Tre månader | 925 193 kr |
| | | Två månader | 955 594 kr |
| | | En månad | 986 239 |
| Läkemedelskostnader, inklusive administreringskostnader, för kemoterapi-armen | 249 501 kr | Minskning med 50% | 977 454 kr |

²⁰ Till följd av hur kontrollarmen modelleras är det svårt att införa ett behandlingsstopp i modellen. TLV har i stället begränsat behandlingstiden genom att korrigera TTOT-kurvan för kontrollarmen. I känslighetsanalysen där behandlingstiden beskrivs som X månader har TLV korrigerat TTOT-kurvan så att medel-TTOT uppgår till X månader.

Tabell 26. TLV:s känslighetsanalyser (jämförelsealternativet utgörs av doxorubicin)

| Parameter | Grundscenario | Känslighetsanalys | Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår |
|--|---|--|--|
| Extrapoleringsfördelning för Rozlytrek-armen (PFS, OS, TTOT) | Exponential | Gamma | 1 201 438 kr |
| | | Gompertz | 1 326 214 kr |
| | | Weibull | 795 398 kr |
| OS-HR=1 | Aldrig | Efter fem år | 803 287 kr |
| OS-HR=1 och efterföljande behandling för patienter i Rozlytrek-armen | OS-HR=1 Aldrig; 41% på efterföljande behandling | OS-HR=1 efter fem år; Ingen efterföljande behandling | 543 264 kr |
| OS-HR=1, efterföljande behandling för patienter i Rozlytrek-armen, och kostnader för behandling med kemoterapi, inklusive administreringskostnader | OS-HR=1 Aldrig; 41% av patienterna i Rozlytrek-armen på efterföljande behandling; Kostnader för behandling med kemoterapi inklusive administreringskostnader = 476 045 kr | OS-HR1 efter fem år; ingen efterföljande behandling för patienter i Rozlytrek-armen; kostnader för behandling med kemoterapi inklusive administreringskostnader minskning med 50 procent | 864 213 kr |
| Överlevnad (PFS och OS) i kemoterapiarmen | Medianmetod | Minskning 10% | 651 058 kr |
| | | Minskning 20% | 624 108 kr |
| | | Ökning 10% | 728 340 kr |
| | | Ökning 20% | 787 395 kr |
| Progredierade patienters livskvalitet | 0,74 | 0,6 | 729 813 kr |
| Patienters livskvalitet | PFS: 0,81 PPS: 0,74 | PFS: 0,75 PPS: 0,68 | 739 439 kr |
| | | PFS: 0,75 PPS: 60 | 776 788 kr |
| TTOT för kemoterapiarmen | TTOT=PFS | Minskning 10% | 739 084 kr |
| | | Minskning 20% | 793 599 kr |
| Andel på efterföljande behandling i Rozlytrek-armen | 41% | 51% | 735 629 kr |
| | | 61% | 788 522 kr |
| | | 71% | 841 414 kr |
| Behandlingstid på efterföljande behandling i Rozlytrek-armen | 26 veckor | 52 veckor | 903 894 kr |
| Kostnader för NTRK-testning i Rozlytrek-armen | 244 610 kr | 0 | 407 119 kr |
| Behandlingstid med kemoterapi ²¹ | Fram till progression | Fem månader | 738 353 kr |
| | | Fyra månader | 793 198 kr |
| | | Tre månader | 848 497 kr |
| | | Två månader | 904 250 kr |
| | | En månad | 960 460 kr |
| Administreringskostnader för Doxorubicin | 55 000 kr | 4909 kr | 974 074 kr |
| Läkemedelskostnader, inklusive administreringskostnader, för kemoterapi-armen | 476 045 kr | Minskning med 50% | 954 891 kr |

²¹ Se fotnot 20.

3.1.5 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer osäkerheten i resultaten som mycket hög och bedömningen baseras i huvudsak på fem faktorer:

- Uppskattningen om relativ effekt mellan Rozlytrek och kemoterapi baseras på naiva indirekta jämförelser vilka omfattas av omfattande osäkerhet.
- Val av extrapoleringsfördelning för PFS och OS i Rozlytrek-armen har stor inverkan på TLV:s resultat.
- Metoden företaget valt för att uppskatta PFS och OS i kemoterapi omfattas av omfattande osäkerhet eftersom den enbart beaktar medianvärden, det vill säga den beaktar inte samtliga KM-estimat.
 - Med hjälp av [-----] har dock osäkerheten kring PFS- och OS-kurvan för kemoterapiarmen minskats något. [-----

-----].
- Modellerad beständighet av Rozlytreks behandlingseffekt omgärdas av osäkerhet.
 - I TLV:s grundscenario antas patienter i Rozlytrek-armen aldrig lida av samma mortalitetsrisk som patienter i kemoterapi-armen. TLV finner detta antagande rimligt eftersom Rozlytrek ter sig vara en mer potent behandling än kemoterapi samtidigt som kemoterapi är en mer potent behandling än ingen behandling; patienter i Rozlytrek-armen erhåller behandling med kemoterapi som efterföljande behandling medan patienter i kontrollarmen inte alls erhåller någon efterföljande behandling. Samtidigt erhåller inte samtliga patienter i Rozlytrek-armen efterföljande behandling efter progression.
- Kostnader för behandling med kemoterapi.
 - TLV har valt att låta kemoterapi representeras av antingen pemetrexed i kombination med karboplatin eller doxorubicin som monoterapi. På grund av att behandling med Rozlytrek är aktuell för patienter med flera olika typer av cancerformer kan ett stort antal kemoterapibehandlingar utgöra relevanta jämförelse, det vill säga inte enbart tillämpade kemoterapibehandlingar. Utifrån hur modellen är uppbyggd skiljer sig effekten inte åt mellan olika kemoterapibehandlingar utan enbart kostnadsackumuleringen påverkas men prisbilden och kostnaden för administrering skiljer sig åt mellan kemoterapier. Utöver att osäkerheter råder kring vilka läkemedel som får representera kemoterapi i modellen råder det även osäkerhet kring huruvida kostnaderna för inkluderade kemoterapier är korrekt uppskattade.

Den faktor som i högst grad bidrar till att osäkerheten i resultaten bedöms vara mycket hög är att relativ effekt mellan Rozlytrek och kemoterapi är baserat på naiva indirekta jämförelser.

3.2 Resultat – Analys av ROS1-positiva patienter (kostnadsminimeringsanalys)

Resultatet från företagets kostnadsminimeringsanalys visar att kostnaderna för behandling med Rozlytrek ligger i nivå med kostnaderna för behandling med Xalkori, se tabell 27.

Tabell 27. Läkemedelskostnad för Rozlytrek och Xalkori

| | Rozlytrek | Xalkori |
|--------------------|--------------|--------------|
| Kostnad per mg | 2,47 kr | 5,92 kr |
| Kostnad per dag | 1 481,15 kr | 1 481,15 kr |
| Kostnad per månad* | 45 051,78 kr | 45 051,78 kr |

*Företaget har antagit att en månad korresponderar med 30,42 dagar (365/12)

TLV:s bedömning: TLV har inga anmärkningar på företagets kostnadsminimeringsanalys. Visserligen har företaget marginellt underskattat längden på en månad eftersom ett genomsnittlig år är 365,25 dagar, till följd av att var fjärde år är ett skottår, men detta har ingen reell inverkan på resultatet; oavsett om en månad antas uppgå till 30,42 (365/12) eller 30,44 (365,25/12) dagar ligger behandlingskostnaderna för Rozlytrek och Xalkori i nivå med varandra.

3.2.1 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer osäkerheten i resultaten som hög. Denna bedömning vilar i huvudsak på osäkerheten kring den relativa effekten av Rozlytrek i förhållande till Xalkori. TLV:s, och företagets, bedömning om jämförbar effekt är baserad på en indirekt jämförelse i form av en MAIC samt jämförelse mellan Rozlytrek och registerdata för Xalkori från Flatiron-databasen.

3.3 Budgetpåverkan

Vid fullskalig försäljning uppskattar företaget att Rozlytrek till NTRK-patienter kommer sälja för mellan [-----] kronor årligen. Motsvarande försäljning för ROS1-positiva patienter uppgår till mellan [-----] kronor.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

Företagets hälsoekonomiska underlag består av två hälsoekonomiska analyser; en kostnadsnyttoanalys för NTRK-genfusionspositiva patienter och en kostnadsminimeringsanalys för ROS1-positiva patienter.

I kostnadsnyttoanalysen utgörs jämförelsealternativet av standardbehandling i form av kemoterapi medan Xalkori utgör jämförelsealternativet i kostnadsminimeringsanalysen.

NTRK

Jämförelsen med standardbehandling i form av kemoterapi vilar på antagandet att behandling med Rozlytrek genererar såväl längre progressionsfri som total överlevnad än behandling med jämförelsealternativet. TLV delar denna bedömning men betonar samtidigt att analysen omfattas av betydande osäkerhet, primärt men inte enbart på grund av att en direkt jämförande studie mellan Rozlytrek och kemoterapi saknas. Avsaknaden av direkt jämförande studie har resulterat i att bedömningen och uppskattning av relativ effekt baseras på en indirekt naiv jämförelse. Naiva indirekta jämförelser omfattas av betydande osäkerhet.

TLV:s grundscenarion visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Rozlytrek uppgår till antingen cirka 836 000 eller 685 000 kronor, beroende på om kostnaderna för standardbehandling i form av kemoterapi baseras på pemetrexed i kombination med karboplatin eller doxorubicin som monoterapi, och således indikerar TLV:s grundscenarion att kostnaderna för behandling med Rozlytrek är rimliga i förhållande till nyttan för patienter med solid tumör med NTRK-genfusion. Resultaten omfattas emellertid av mycket

hög osäkerhet och TLV har därför genomfört ett flertal känslighetsanalyser och en majoritet av dessa indikerar att kostnaden för behandling med Rozlytrek är rimlig i förhållande till nyttan för dessa patienter.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaden för behandling med Rozlytrek är rimlig i förhållande till nyttan för patienter med solid tumör med *NTRK*-genfusion.

ROS1

Företagets kostnadsminimeringsanalys utgår från antagandet att effekten av Rozlytrek är jämförbar med den av Xalkori. Utifrån inkommen data verkar detta antagande rimligt. Bedömningen om jämförbar effekt vilar dock på en MAIC-analys och en jämförelse med registerdata från Flatiron-registret.

Analysen visar att kostnaderna för behandling med Rozlytrek ligger i nivå med kostnaderna för behandling med Xalkori. Till följd av att bedömningen om jämförbar effekt vilar på indirekta jämförelser bedömer TLV att analysen och dess resultat är behäftad med hög osäkerhet.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaden för behandling med Rozlytrek är rimlig i förhållande till nyttan för ROS₁-positiva patienter.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

CADTH, den kanadensiska HTA-myndigheten, rekommenderar att behandling med Rozlytrek ska subventioneras för ROS1-positiva patienter om läkemedlets kostnadseffektivitet uppnår acceptabel nivå.

SMC, den skottiska HTA-myndigheten, rekommendar att behandling med Rozlytrek subventioneras för vuxna ROS1-patienter patienter samt *NTRK*-fusionspositiva patineter som är tolv år och äldre.

4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

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

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

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder. Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in (tabell 28).

Tabell 28. Prisesuppgifter för Rozlytrek i andra europeiska länder

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Tabellen omfattar enbart priser på Rozlytrek i de länder i europa som läkemedlet subventioneras i.

5 Regler och praxis

5.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

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

5.2 Författningstext m.m.

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

5.3 Praxis

TLV beslutade den 22 oktober 2020 (dnr 791/2020) att *Vitakvi* (larotrektinib) skulle ingå i förmånerna med begränsad subvention för patienter som påbörjar sin behandling före 18 års ålder.

Vitakvi är avsett för behandling av solida tumörer med en förändring i Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK)-genen. Behandlingen tillämpas när sjukdomen är lokalt avancerad, metastaserad eller där ett kirurgiskt borttagande sannolikt skulle leda till svår morbiditet, och tillfredsställande behandlingsalternativ saknas. Vitakvi är den första specifika hämmaren av tropomyosinreceptor-kinaser (TRK). Godkännandet av Vitakvi på EU-nivå är villkorat med krav på ytterligare data från de studier som ligger till grund för godkännandet. TLV bedömde att det finns tre relevanta jämförelsealternativ till Vitakvi: bästa understödjande behandling (BSC), kemoterapi och kirurgi. TLV ansåg att studierna visar goda effektresultat vid behandling med Vitakvi, särskilt hos barn, men att den stora heterogeniteten som finns hos studiepatienterna och avsaknaden av jämförelsearm försvårade tolkning av viktiga kliniska resultatmått såsom total överlevnad. Det fanns också osäkerheter i vilken utsträckning total responsfrekvens (ORR) och responsduration (DoR) i studien kunde översättas till klinisk meningsfull överlevnadsfördel. Det var inte möjligt att veta vad som orsakar de observerade skillnaderna i effekt mellan den pediatrika populationen och den vuxna, eftersom ålder och tumörtyper samvarierade, liksom ytterligare faktorer kopplade till dessa (tex antal tidigare behandlingslinjer).

TLV bedömde att testkostnader för vuxna var relevant att inkludera eftersom ett allmänt testförfarande ännu inte är på plats. För barn har Barncancerfonden finansierat genomisk test av alla barn som diagnostiserats med cancer, vilket innebär att dessa kostnader inte var specifikt relaterade till behandling med Vitakvi. Enligt företagets beräkningar hade testkostnader en mycket begränsad betydelse då de är små jämfört med läkemedelskostnaden.

Med hänsyn tagen till den sidoöverenskommelsen som träffades mellan företaget och regionerna avseende Vitakvi bedömde TLV att kostnaden per vunnet QALY för vuxna patienter var 1 720 000 kronor om kemoterapi var jämförelsealternativ och 1 610 000 kronor om bästa understödjande behandling (BSC) var jämförelsealternativ, och för barn 980 000 kronor om

kemoterapi var jämförelsealternativ. Sammantaget bedömde TLV att kostnaden för användning av Vitrakvi var rimlig för barn men inte för vuxna. Ansökan bifölls därför med begränsning till patienter som påbörjar sin behandling före 18 års ålder.

6 Sammanvägning

NTRK-fusionspositiv cancer karakteriseras av närvaron av en tumördrivande genfusion i någon av de tre neurotrofisk receptor-tyrosinkinasgenerna, *NTRK1*, *NTRK2* eller *NTRK3*, vilka kodar för tropomyosinreceptorkinaserna *TRKA*, *TRKB* och *TRKC*. *NTRK*-genfusioner förekommer i mindre än en procent av alla solida tumörer hos vuxna och barn, men frekvensen varierar stort mellan olika tumörtyper. Genfusionen leder till ständig aktivitet hos tropomyosinreceptorkinasen.

ROS1-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) karakteriseras av närvaron av en tumördrivande genfusion i *ROS* proto-onkogen 1. *ROS1* rearrangemang förekommer i ungefär en till två procent av alla patienter med NSCLC. Genförändringen leder till ständig aktivitet hos tyrosinasreceptorn.

Rozlytrek (entrectinib) är en hämmare av tropomyosin tyrosinkinasreceptorerna (*TRKA*, *TRKB* och *TRKC*), proto-onkogen tyrosin-proteinkinas *ROS* (*ROS1*) och anaplastisk lymfomkinas (*ALK*). Entrectinib har ett villkorat marknadsgodkännande.

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

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

TLV bedömer att det finns tre relevanta behandlingsealternativ till Rozlytrek vid behandling av *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer: bästa understödjande behandling (BSC), kemoterapi och kirurgi. TLV anser att för den största andelen patienter avsedda för behandling med Rozlytrek, utgör bästa understödjande behandling inklusive kemoterapi emellertid relevant behandling och utgör således relevant jämförelsealternativ. TLV bedömer att Xalkori (krizotinib) är ett relevant jämförelsealternativ till Rozlytrek vid behandling av avancerad *ROS1*-positiv NSCLC.

Rozlytreks effekt och säkerhet studeras i fyra pågående öppna, enarmade multi-center, fas I/II kliniska studier på vuxna och pediatrika patienter med olika tumörtyper. Primärt effektmått är total responsfrekvens (ORR). Sekundära effektmått är bland annat responsduration (DOR), säkerhet, total överlevnad (OS), progressionsfri överlevnad (PFS), klinisk nyttofrequens (CBR), samt tid till respons (TTR). De poolade analysuppsättningarna med 74 patienter med *NTRK*-genfusionspositiv solida tumörer och 161 patienter med *ROS1*-positiv NSCLC visar att entrectinib har effekt i olika *NTRK*-genfusionspositiva tumörtyper, metastaser i centrala nervsystemet och *ROS1*-positiv NSCLC. Dock bedömer TLV att dessa resultat är associerade med stora osäkerheter, då studierna bland annat är enkelarmade, studerar få tumörtyper och har få patienter för varje tumörtyp.

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

Sammantaget utifrån befintligt underlag, och trots osäkerheter, gör TLV bedömningen att Rozlytrek kan förväntas ha bättre effekt än standardbehandling hos patienter med *NTRK*-genfusionspositiva tumörer i dagsläget och att Rozlytrek och Xalkori i nuläget får anses vara jämförbara.

Likväl som att ROS1-positiva patienter och *NTRK*-genfusionspositiva patienter analyseras var för sig avseende klinisk effekt analyseras de även separat hälsoekonomiskt.

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

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

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

TLV bedömer att kostnaderna för behandling med Rozlytrek är rimlig i förhållande till läkemedlets nytta för såväl patienter med *NTRK*-genfusion som ROS1-positiva patienter. TLV bedömer att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Rozlytrek ska ingå i läkemedelsförmåner. Ansökan ska därför bifallas med begränsning.

7 Referenser

- [1] R. Dziadziuszko, M. G. Krebs, F. De Braud, S. Siena, A. Drilon, R. C. Doebele, *et al.*, "Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer," *J Clin Oncol*, vol. 39, pp. 1253-1263, Apr 10 2021.
- [2] E. Cocco, M. Scaltriti, and A. Drilon, "NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy," *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 15, pp. 731-747, Dec 2018.
- [3] NICE, "Single Technology Appraisal: Larotrectinib for treating NTRK fusionpositive advanced solid tumors [ID1299]," *Committee Papers*, 2020.
- [4] Regionala Cancer Centrum i samverkan (RCC), "Nationellt vårdprogram Lungcancer," 2020-06-02 2020.
- [5] B. Bergman. (2018, april). *Läkemedelsboken - Lungcancer*. Available: <https://lakemedelsboken.se/kapitel/onkologi/lungcancer.html>
- [6] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för lungcancer vård 2011 – stöd för styrning och ledning," <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2011-3-2.pdf2011>.
- [7] S. Ekman. (2019, 04). *Lungcancer*. Available: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/lungmedicin/lungcancer/>
- [8] EMA, "Rozlytrek - CHMP Assessment report EMA/379739/2020," 2020.
- [9] FASS.se. (2021, 2020-09-30). *Rozlytrek-Produktresumé*. Available: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&npId=20190109000019&docType=6&scrollPosition=246.28099060058594>
- [10] Roche, "Underlag för ansökan till läkemedelsförmånerna," 2020.
- [11] R. C. Doebele, A. Drilon, L. Paz-Ares, S. Siena, A. T. Shaw, A. F. Farago, *et al.*, "Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials," *Lancet Oncol*, vol. 21, pp. 271-282, Feb 2020.
- [12] A. Drilon, S. Siena, R. Dziadziuszko, F. Barlesi, M. G. Krebs, A. T. Shaw, *et al.*, "Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials," *Lancet Oncol*, vol. 21, pp. 261-270, Feb 2020.
- [13] P. Chu, M. Antoniou, M. K. Bhutani, A. Aziez, and M. Daigl, "Matching-adjusted indirect comparison: entrectinib versus crizotinib in ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer," *J Comp Eff Res*, vol. 9, pp. 861-876, Aug 2020.
- [14] S. A. Laurie, L. L. Siu, E. Winquist, A. Maksymiuk, E. L. Harnett, W. Walsh, *et al.*, "A phase 2 study of platinum and gemcitabine in patients with advanced salivary gland cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group," *Cancer*, vol. 116, pp. 362-8, Jan 15 2010.
- [15] P. Dolan, "Modeling valuations for EuroQol health states," *Med Care*, vol. 35, pp. 1095-108, Nov 1997.
- [16] R. Ara and J. E. Brazier, "Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice," *Value Health*, vol. 13, pp. 509-18, Aug 2010.

Bilagor

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

8 § första stycket

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

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

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

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

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

Bilaga 2 – NICE-utvärderingar och vetenskaplig artikel som ligger till grund för kemoterapiarmen

Tabell 29. NICE-utvärderingar och vetenskaplig artikel som ligger till grund för kemoterapiarmen

| Therapy | Line of treatment | PFS (months) | mOS (month) | Reference | Average Estimation | |
|---|--------------------------|-----------------|----------------|-----------|---|-------|
| | | | | | PFS | OS |
| Non Small-cell Lung Cancer | Docetaxel | 3L | 3,3 | 8,7 | Average of values from NICE TAs 520, 428, 483, 484, 403, 347, 124 | |
| | Docetaxel + nintedanib | 3L | 4,2 | 12,6 | NICE TA347 | |
| | | | | | 3,75 | 10,65 |
| Colorectal Carcinoma | FOLFIRI | 2L | 4,7 | 12,1 | NICE TA307 | |
| | Irinotecan | 2L | 4,4 | 14,3 | NICE Guideline CG121 - Kim et al 2009 | |
| | Trifluridine-tipiracil | 3L | 2 | 9 | NICE TA405 | |
| | Trifluridine/Tipiracil | 3L | 2 | 7,2 | NICE TA405 | |
| | Best supportive care | 3L | 1 | 6,6 | NICE TA405 | |
| | Best supportive care | 3L | 1,7 | 5,2 | NICE TA405 | |
| | | | | | 2,63 | 9,07 |
| Breast Cancer incl. secretory breast | Capecitabine | 2L | 4,1 | 14,5 | NICE TA515 | |
| | Eribulin | 3L | 3,6 | 13,2 | NICE TA423 | |
| | Vinorelbine | 3L | 2,2 | 10,5 | NICE TA423 | |
| | Gemcitabine + paclitaxel | 3L | 2,2 | 10,5 | NICE TA423 | |
| | | | | | 3,03 | 12,18 |
| Salivary Gland Cancer | | | | | | |

| | | | | | | | |
|---|--|-----|-------------|------|---|------|-------|
| (incl. MASC) | | | | | - | | |
| | | | | | - | | |
| | Best supportive care (Platinum+Gemcitabine data used as surrogate) | 31L | 4,347826087 | 13,8 | Surrogate data for BSC - Laurie et al. 2010 | 4,35 | 13,80 |
| Soft Tissue Sarcoma | Doxorubicin | 31L | 4,1 | 14,7 | NICE TA465 | | |
| | Trabectedin | 32L | 3,7 | 13,9 | NICE TA185 | 3,90 | 14,30 |
| Pancreatic | Gemcitabine + nab-paclitaxel | 31L | 5,5 | 8,7 | NICE TA476 | | |
| | Gemcitabine | 31L | 3,7 | 6,6 | NICE TA476 | | |
| | FOLFIRINOX | 31L | 6,4 | 11,1 | NICE Guideline NG85 - Conroy et al 2011 | 5,20 | 8,80 |
| Thyroid (papillary), unsuitable/refractory to radioactive iodine | | | | | - | | |
| | | | | | - | | |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|----------------------|-----|-----|-------|--|-------|--------|
| | Best supportive care | 32L | 3,7 | 19,1 | NICE TA535 (Cross-over adjusted value from Guo et al 2015) | | |
| | Best supportive care | 32L | 5,4 | 42,8 | NICE TA535 | 4,55 | 30,95 |
| Neuroendocrine tumours | Everolimus | 32L | 11 | 44,02 | NICE TAs 449 and 539 | | |
| | Everolimus | 32L | 11 | 37,16 | NICE TAs 449 and 539 | | |
| | Best supportive care | 32L | 4,6 | 37,68 | NICE TAs 449 and 539 | | |
| | Best supportive care | 32L | 5,5 | 39,56 | NICE TAs 449 and 539 | 8,025 | 39,605 |

Bilaga 3 – Beräkning av NTRK-testkostnader

Företaget och TLV har kommit fram till att med avseende på NTRK-testning kan cancerformer delas in i tre olika grupper och för grupp ett och två har TLV med hjälp av information från företaget kommit fram till att testning av NTRK-genfusion kan ses som rutinmässig. Med anledning av detta ska NTRK-testkostnader inte inkluderas för cancerformerna som ingår i grupp ett och två.

I tabell 30 presenteras andel positiva NTRK-test för patienter med olika former av cancer, dessa data härrör ur [-----]. Med hjälp av dessa uppgifter beräknar TLV sannolikheten för ett positivt NTRK-test för patienter med en cancerform som tillhör grupp tre. TLV antar att denna sannolikhet korresponderar med ett oviktat medelvärde av varje enskild sannolikhet för cancerformerna som ingår i grupp tre vilket resulterar i ett värde om [-----] procent.

Tabell 30. Andel positiva NTRK-test efter cancerform

| Cancerform | Andel positiva test | Grupp 1, 2, eller 3 |
|-----------------------|---------------------|---------------------|
| CRC | [-----] | 3 |
| MASC | [-----] | 1 |
| Neuroendocrine | [-----] | 3 |
| NSCLC | [-----] | 2 |
| Breast | [-----] | 3 |
| Pancreatic | [-----] | 3 |
| Papillary Thyroid | [-----] | 3 |
| Soft tissue (sarcome) | [-----] | 2 |
| Other | [-----] | 3 |

Priset per NTRK-test uppgår enligt uppgifter från företaget till [-----] kronor och enligt uppgifter från [-----] utgör patienter med en cancerform som tillhör grupp tre [---] procent av samtliga patienter aktuella för behandling med Rozlytrek vilket resulterar i att kostnaderna för NTRK-testning uppgår till, 244 610 kronor i TLV:s hälsoekonomiska analys, ([-----]/[-----])*[---]. TLV:s uppskattning av kostnader för NTRK-testning är lägre än företagets motsvarande uppskattning vilken används i företagets känslighetsanalyser. Anledningen till detta är att företagets beräkning baseras på sannolikheten för ett positivt test för samtliga cancerformer, även cancerformer som tillhör grupp ett och två.

Testkostnader om 244 610 kronor ligger i samma härad som testkostnaderna som inkluderades i TLV:s respektive NICE:s utredning av Vitrakvi. TLV:s utredning av Vitrakvi har diarienumret 791/2020 medan NICE:s utvärdering av Vitrakvi benämns som TA630.

Företaget menar att patienter med cancerformer med tillhörighet i grupp tre sannolikt kommer utgöra mindre än [---] procent av patienterna som behandlas med Rozlytrek i Sverige. Om företagets bedömning är korrekt är kostnaderna för NTRK-testning eventuellt överskattad i TLV:s grundscenario.

Vissa av cancerformerna som presenteras i tabell 30 kan delas in i subgrupper och i en del av dessa subgrupper kan testning av NTRK-genfusion betraktas som rutinmässig, trots att testning inte anses vara rutinmässig i gruppen som helhet. TLV har valt att inte dela upp cancerformerna i olika subgrupper och i de fall där en cancerform kan sägas tillhöra såväl patientgrupp tre som en annan patientgrupp har TLV antagit att cancerformen tillhör patientgrupp tre (se avsnitt 1.3).