

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Vittrakvi (larotrectinib)

Utvärderad indikation

Vittrakvi som monoterpi är avsett för behandling av vuxna och barn med solida tumörer med fusion i Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK)-genen,

- som har en sjukdom som är lokalt avancerad, metastaserad eller där kirurgisk resektion sannolikt skulle leda till svår morbiditet, och
- som saknar tillfredställande behandlingsalternativ

Förslag till beslut

Bifall

Översikt

Produkten	
Varumärke	Viktrakvi
Aktiv substans	larotrektinib
ATC-kod	L01EX12
Beredningsform	Kapsel, Oral lösning
Företag	Bayer AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2022-04-25
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Lokalt avancerade eller metastaserade solida tumörer med en fusion i Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (<i>NTRK</i>)-genen
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Rozlytrek
Antal patienter i Sverige	[--] patienter år 2022 och ytterligare [--] patienter år 2023
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[----] miljoner kronor

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Kapsel	25 mg	56 stycken	11 485,17	11 761,12
Kapsel	100 mg	56 stycken	46 076,70	47 044,48
Oral lösning	20 mg/ml (1000 mg/50 ml)	2 x 50 ml	16 426,81	16 801,60

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Mirjana Poljakovic (medicinsk utredare), Lina Book (hälsoekonom) och Lena Telerud Vaerlien (jurist).

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

Diarienummer: 3310/2021

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 AIP¹ eller AUP²	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.

¹ Apotekets inköpspris

² Apotekets utförsäljningspris

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Bifall**

- *NTRK*-genfusionspositiv cancer karakteriseras av närvaron av en tumördrivande genfusion i någon av de tre neurotrofisk receptor-tyrosinkinaser, *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.
- Vitrakvi är en selektiv tropomyosinreceptorkinashämmare som har godkänts med en histologioberoende indikation.
- Vitrakvi är avsett som monoterapi för behandling av vuxna och barn med solida tumörer med en fusion i Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (*NTRK*)-genen som har en sjukdom som är lokalt avancerad, metastaserad eller där kirurgisk resektion sannolikt skulle leda till svår morbiditet, och som saknar tillfredsställande behandlingsalternativ.
- Vitrakvi ingår idag i förmånerna med begränsad subvention till patienter som påbörjar sin behandling före 18 års ålder (dnr 791/2020). Företaget har nu ansökt om utökad subvention till att även omfatta vuxna patienter.
- TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög, då patienterna är svårt sjuka i stadier där ingen annan tillfredsställande behandling finns.
- TLV bedömer att Rozlytrek är det relevanta jämförelsealternativet till Vitrakvi.
- Vitrakvis effekt och säkerhet studeras i tre, varav två pågående, öppna, enarmade multicenter, fas I/II kliniska studier på vuxna och pediatrika patienter med olika tumörtyper. Primärt effektmått är total responsfrekvens. Sekundära effektmått är responsduration, säkerhet, total överlevnad och progressionsfri överlevnad samt tid till respons. Livskvalitet inkluderas som explorativt utfallsmått. Resultaten baseras på en poolad analysuppsättning som består av total 192 patienter av vilka 122 är vuxna.
- TLV anser att den integrerade analysen av studierna visar goda effektresultat hos vuxna patienter med solida tumörer med *NTRK*-genfusion. Dock anser TLV att behandlingseffekten för den totala patientpopulationen bestående av patienter med olika tumörtyper inte kan antas vara densamma för patienter med en specifik tumörtyp. Den stora heterogeniteten hos studiepatienterna och den icke-randomiserade studiedesignen försvårar dock tolkningen av viktiga kliniska utfallsmått såsom total överlevnad. Det finns också osäkerheter avseende i vilken utsträckning total responsfrekvens och responsduration i studien kan översättas till en kliniskt meningsfull överlevnadsvinst.
- Företaget har gjort en matchad justerad indirekt jämförelse för att jämföra effekten av Vitrakvi (larotrektinib) med effekten av Rozlytrek (entrektinib). Utifrån befintligt underlag, och trots osäkerheterna med den indirekta analysen, gör TLV den bedömningen att Vitrakvi i dagsläget kan förväntas ha en effektfördel hos vuxna patienter med en *NTRK*-genfusionspositiv tumör jämfört med Rozlytrek.
- Priset för Vitrakvi som används i den hälsoekonomiska modellen är 8,4 kronor per milligram. I företagets grundscenario är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår 382 063 kronor vid jämförelse mot Rozlytrek.
- TLV:s grundscenario resulterar i en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår om 584 086 kronor vid jämförelse mot Rozlytrek.
- TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är hög på grund av en indirekt jämförelse mellan Vitrakvi och Rozlytrek.

- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Vitrakvi ska ingå i läkemedelsförmånerna även för det i ärendet aktuella användningsområdet. Ansökan föreslås därför bifallas.
- I och med att TLV har utvärderat Vitrakvi för läkemedlets hela användningsområde föreligger det inte längre skäl att begränsa subventionen av läkemedlet till patienter som påbörjar sin behandling före 18 års ålder. Vitrakvi föreslås därför ingå i läkemedelsförmånerna med generell subvention.
- Förpackningen med varunummer 429452 (20 mg/ml, 100 ml) är utbytbar på grund av paralleldistribution och omfattas därmed av TLV:s föreskrifter TLVFS 2009:4 om prissättning av utbytbara läkemedel. I 7 § TLVFS 2009:4 anges att beslut om prisändringar tillämpas på öppenvårdsapoteken från och med månaden efter beslutsmånaden. Utifrån denna föreskrift föreslås beslutet för förpackningen med varunummer 429452 tillämpas på öppenvårdsapoteken från och med 1 maj 2022.
- För övriga, icke utbytbara förpackningar, föreslås att beslutet istället, med tillämpning av 19 § 3 st TLVFS 2008:2, börjar tillämpas på öppenvårdsapoteken från och med den 21 april 2022.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	NTRK-fusionspositiv cancer	1
2.2	Detektionsmetoder	2
2.3	Läkemedlet.....	2
2.4	Behandling och svårighetsgrad.....	3
2.5	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
3	Hälsoekonomi	17
3.1	Effektmått	18
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	19
4	Resultat	23
4.1	Företagets grundscenario.....	23
4.2	TLV:s grundscenario	23
4.3	Budgetpåverkan.....	25
4.4	Samlad bedömning av resultaten	25
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	26
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	26
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	26
6	Regler och praxis.....	28
6.1	Den etiska plattformen	28
6.2	Författningstext m.m.	28
7	Sammanvägning.....	29
8	Referenser.....	31
	Bilagor	32
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	32

1 Bakgrund

TLV har utvärderat Vitrakvi vid ett tidigare tillfälle (dnr 791/2020). Vitrakvi ingår i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention och subventioneras endast för patienter som påbörjar sin behandling före 18 års ålder med solida tumörer med en fusion i Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (*NTRK*)-genen,

- som har en sjukdom som är lokalt avancerad, metastaserad eller där kirurgisk resektion sannolikt skulle leda till svår morbiditet, och
- som saknar tillfredsställande behandlingsalternativ.

Inom ramen för företagets ansökan om subvention för Vitrakvi tecknade företaget och regionerna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen gäller till och med 2022-10-31 och innebär att företaget åtar sig att återbära en del av kostnaden för användningen av Vitrakvi till regionerna. Sidoöverenskommelsen som omfattar all försäljning av Vitrakvi inom läkemedelsförmånerna, medför att kostnaden för användning av Vitrakvi minskar.

2 Medicinskt underlag

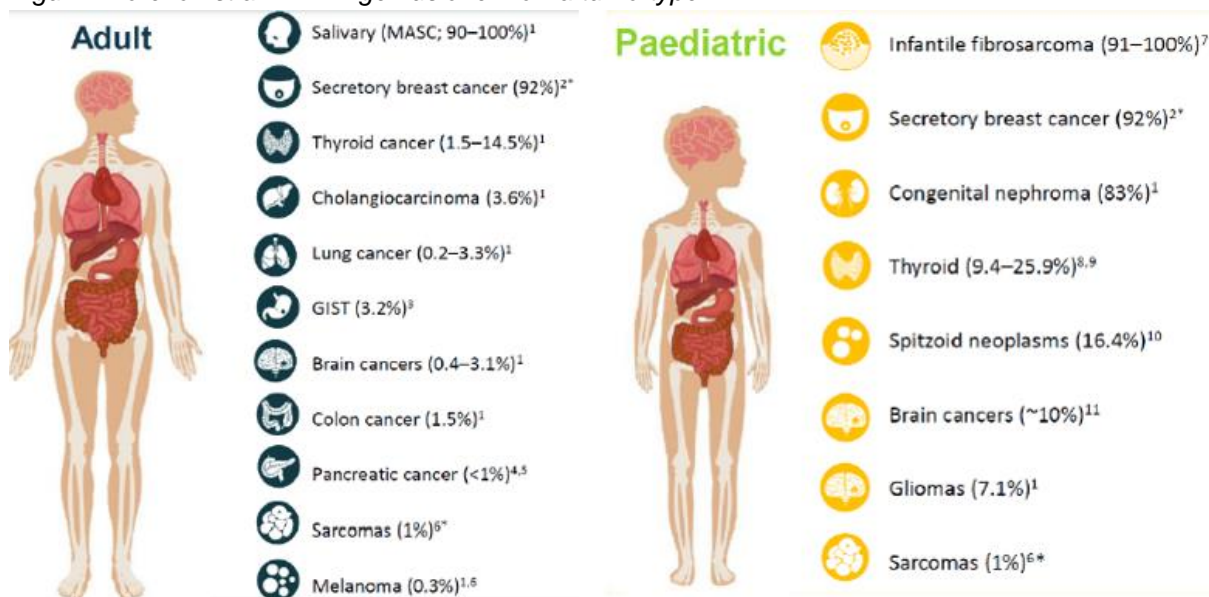
2.1 NTRK-fusionspositiv cancer

NTRK-fusionspositiv cancer karakteriseras av närvaron av en tumördrivande genfusion i någon av de tre neurotrofisk receptor-tyrosinkinasegenerna (*NTRK*), *NTRK1*, *NTRK2* eller *NTRK3*, vilka kodar för sina respektive protein, tropomyosinreceptorkinaserna *TRKA*, *TRKB* och *TRKC* (kollektivt kallat *TRK*) [1].

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-fusioner 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) (sammansattat i [2]).

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



Förkortningar: GIST=gastrointestinal stromal tumour; MASC=mammary analogue secretory carcinoma; *NTRK*=neurotrophic tyrosine receptor kinase. Figur från [2].

2.2 Detektionsmetoder

Användningen av Vitrakvi är beroende av bekräftad *NTRK*-genfusion, varför testning innan start av behandling är nödvändig. Som beskrivet i tidigare ärenden (dnr 791/2020 och dnr 3747/2020) finns det flera metoder för att detektera *NTRK*-genfusion och/eller TRK fusionsproteiner. Metoder som idag används är immunhistokemi, fluorescerande in situ-hybridisering (FISH), omvänd transkriptas-polymeras-kedjereaktion (RT-PCR³) och olika sekvenseringsmetoder (nästa generations sekvensering (NGS), helgenomsekvensering [WGS⁴]). Metoderna har olika för och nackdelar och kan nyttjas i olika situationer.

2.3 Läkemedlet

Vitrakvi innehåller substansen larotrektrinib och har fått en histologi-oberoende indikation. Det innebär att läkemedlet får användas för behandling av solida tumörer som har den genetiska förändring, *NTRK*-genfusion, som läkemedlet är målriktat mot, oavsett vilken tumörtyp det gäller. Vitrakvi fick ett centralt villkorat godkännande från europeiska kommissionen den 19 september 2019. Ett förnyat villkorat godkännande erhöles 18 augusti 2021. Villkorat godkännandet innebär att den Europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA (European Medicines Agency) går igenom ny information om läkemedlet minst varje år.

2.3.1 Indikation

Vitrakvi som monoterapi är avsedd för behandling av vuxna och barn med solida tumörer med en fusion i "Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase" (*NTRK*)-genen,

- som har en sjukdom som är lokalt avancerad, metastaserad eller där kirurgisk resektion sannolikt skulle leda till svår morbiditet, och
- som saknar tillfredsställande behandlingsalternativ.

2.3.2 Verkningsmekanism

Larotrektrinib är en selektiv hämmare av tropomyosinreceptorkinaser (TRK). Den hämmar TRKA, TRKB och TRKC i nanomolarkoncentrationer. TRK-signalering bidrar till celltillväxt,

³ RT-PCR = Reverse transcription polymerase chain reaction

⁴ WGS = whole genome sequencing

differentiering och cellöverlevnad. Gener för TRK (*NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*) kan fusioneras med ett stort antal olika gener, vilket kan leda till konstitutivt aktiverad TRK-signalering. Dessa fusioner (*NTRK*-genfusioner) kan vara onkogena och driva tumöruppkomst och tillväxt. Hämmning av TRK i cellinjer med *NTRK*-genfusioner med hjälp av larotrektrinib har visat positiva effekter. Även djurmodeller med *NTRK*-genfusionspositiva tumörer har visat sig vara känsliga för larotrektrinib.

2.3.3 Dosering/administrering [3]

Rekommenderad dos till vuxna är 100 mg larotrektrinib två gånger dagligen tills sjukdomsprogression eller tills oacceptabel toxicitet uppträder.

Dosmodifikation av Vitrakvi kan ske vid biverkningar. Vid första dosmodifikationen rekommenderas till vuxna en dos på 75 mg två gånger om dagen. Vid andra dosmodifikationen rekommenderas till vuxna en dos på 50 mg två gånger om dagen och vid tredje dosmodifikationen rekommenderas till vuxna en dos på 100 mg en gång per dag. Behandling med Vitrakvi ska sättas ut permanent hos patienter som inte tolererar Vitrakvi efter tre dosmodifikationer.

2.4 Behandling och svårighetsgrad

2.4.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

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 Vitrakvi 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.

2.4.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger den bästa understödjande behandlingen (BSC, Best Supportive Care) i form av kemoterapi med doxorubicin som relevant jämförelsealternativ till behandling med Vitrakvi vid *NTRK*-genfusionspositiv cancer.

Företaget motiverar valet av BSC som jämförelsealternativ med att BSC eller palliativ kemoterapi såsom doxorubicin är den enda återstående behandlingen i arsenalen för de patienter som skulle vara aktuella för behandling med Vitrakvi enligt Vitrakvis indikationstext.

Företaget motiverar valet av doxorubicin som jämförelsealternativ med att det används som standard BSC och/eller palliativ kemoterapi inom ett brett spektrum av tumörtyper och att det därför finns omfattande klinisk evidens och publicerade data för användning av detta läkemedel. Vidare motiverar företaget valet av jämförelsealternativ med att en stor andel av patienterna som inkluderades i Vitrakvi-studien hade diagnosen sarkom, där doxorubicin är golden standard i olika sjukdomsstadier.

Företaget anger att Rozlytrek är ett relevant jämförelsealternativ till Vitrakvi, men anser att Rozlytrek används kliniskt i en liten utsträckning varför kemoterapi i form av doxorubicin är det relevanta jämförelsealternativet till Vitrakvi.

TLV anser att Rozlytrek är relevant jämförelsealternativ till Vitrakvi. TLV:s förståelse är att Rozlytrek är ett behandlingsalternativ för aktuell patientpopulation och att det används klinisk. Rozlytrek ingår sedan maj 2021 i läkemedelsförmånerna för vuxna patienter med solida tumörer med *NTRK*-genfusion (dnr 3747/2020).

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Rozlytrek är det relevanta jämförelsealternativet till Vitrakvi, då Rozlytrek, liksom Vitrakvi, är avsett för vuxna patienter med solida tumörer med *NTRK*-genfusion som har en sjukdom som är lokalt avancerad, metastaserad eller där kirurgisk resektion sannolikt skulle leda till svår morbiditet och som saknar tillfredsställande behandlingsalternativ.

2.4.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

TLV:s bedömning: Vitrakvi är indicerad för svårt sjuka cancerpatienter i stadier där ingen annan tillfredsställande behandling finns. Svårighetsgraden bedöms därför överlag som mycket hög.

2.5 Klinisk effekt och säkerhet

2.5.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet av larotreklinib studeras i tre, varav två är pågående, öppna, enarmade multicenter kliniska studier på vuxna och pediatrika patienter med olika tumörtyper (tabell 1), vars poolade resultat låg till grund för godkännandet;

LOXO-TRK-14001: en fas I doseringsstudie med vuxna patienter (≥ 18 år) med framskridna solida tumörer med eller utan en *NTRK*-genfusion (patientrekrytering avslutad)

LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE): en fas II multinationell, öppen s.k. korgstudie med vuxna och pediatrika patienter (≥ 12 år) med framskridna solida tumörer med en *NTRK*-genfusion

LOXO-TRK-15003 (SCOUT): en fas I/II multinationell, öppen doseringsstudie i pediatrika patienter (≥ 1 månad till 21 år) med eller utan en *NTRK*-genfusion.

Inklusionskrav var tidigare standardbehandling lämplig för tumörtyp och sjukdomsstadium eller, enligt prövarens bedömning, föreliggande behov av radikal kirurgi (amputation av extremitet, facial resektionskirurgi eller ingrepp med förlamning som följd) eller att det var osannolikt att de skulle tolerera eller uppleva kliniskt meningsfull nytta av tillgängliga standardbehandlingar i ett framskridet sjukdomsstadium. Inklusionskriterierna inkluderar även att patienterna har ECOG PS⁵ 0 till 3 och adekvat organfunktion. Patienter som tidigare erhållit behandling med kinashämmare med anti-*NTRK*-aktivitet exkluderades från studierna.

Patienter med och utan dokumenterad *NTRK*-genfusionspositiv tumör identifierades med molekylära testmetoder såsom nästa generations sekvensering (NGS, Next Generation Sequencing), omvänt transkriptaspolymeraskedjereaktion (RT-PCR), fluorescerande *in situ*-hybridisering (FISH) och NanoString DNA-mikromatrisanalys och kromosomal microarray.

⁵ ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status, en skala med vilken man mäter patienters prestationsstatus

Primärt effektmått var total resoponsfrekvens (ORR; overall respons rate) fastställd av en blindad oberoende granskningskommitté (BIRC). Tumörrespons bedömdes enligt RECIST v1.1-kriterier. Sekundära effektmått var responsduration (DOR; duration of respons), säkerhet, total överlevnad (OS; overall survival) och progressionsfri överlevnad (PFS; progression free survival). Livskvalitet (QoL, quality of life), mätt med EQORTC QLQC-30⁶, inkluderades som exploratoriskt effektmått. Patienter som svarade på enkät vid baslinje och vid åtminstone ytterligare två efterföljande tillfällen inkluderades i analysen av livskvalitet.

33 patienter med primär CNS-tumör och mätbar sjukdom vid baslinje i NAVIGATE- och SCOUT-studien behandlades med larotrekthinib. Trettiofyra av de 33 patienterna med primär CNS-tumör hade tidigare behandlats för cancer (kirurgi, radioterapi och/eller tidigare systemisk behandling). Tumörresponsen bedömdes av prövaren med användning av RANO- eller RECIST v1.1-kriterier.

Patienterna i studierna behandlas med larotrekthinib tills sjukdomsprogression eller tills oacceptabel toxicitet uppträder. Vuxna patienter med en kroppsytta på minst 1 m² får 100 mg Vitrakvi två gånger per dag. Patienter som upplever biverkningar av grad 3 eller 4 kan reducera dosen och fortsätta med Vitrakvi.

Poolade resultat

Resultaten från alla studierna poolas för att utgöra ett analysset. Den första poolade patientpopulationen kallades det primära analyssetet, PAS (primary analysis set). Under godkännandeprocessen och vidare uppföljning har den primära analyspopulationen uppdaterats flera gånger. Eftersom två av studierna har pågående rekrytering har antalet patienter och tumörtyper ökat för varje ny uppdatering.

Det första primära analyssetet omfattade 55 patienter, och innefattade både barn och vuxna från de tre studierna. De första resultaten för PAS-patientpopulationen publicerades i publikationen Drilon *et. al.* 2018 [4]. Patienterna följs upp kontinuerligt och detta analysset har därmed den längsta uppföljningstiden.

Det europeiska godkännandet baserades på den andra utökade analyspopulationen, ePAS2 (extended primary analysis set 2), samt alla patienter med primära CNS-tumörer från de tre studierna som uppfyllde samma uppföljningskrav.

Resultaten som inkluderas i aktuell subventionsansökan är från databrytpunkten juli 2020 och utgör den senaste och femte utökade analyssettet (ePAS5). Detta analysset inkluderar alla patienter med TRK-fusionspositiv cancer som ingått i någon av de tre studierna och som hade mätbar sjukdom bedömd enligt RECIST v1.1, en icke-CNS primärtumör och som fått minst en dos larotrekthinib innan juli 2020 och som har deltagit i studien fram till databrytpunkten juli 2020 (n = 192). ePAS5-analyssettet är det kompletta data-setet som finns tillgängligt för Vitrakvi. Av totalt 192 patienter var 122 patienter vuxna och 70 patienter barn. Tabell 1 sammanfattar de olika poolade dataseten och databrytpunkterna

⁶ EQORTC QLQC-30 = enkät med vilken man undersöker cancerpatienternas livskvalitet.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella dataset och data brytpunkter.

Pooled analysis data-set	Interim analysis and Data cut-off	Description	N
Primary Analysis Set (PAS)	Latest data cut-off: July 2019	The first patients enrolled in the Vitrakv-trial and the data set with the longest median follow-up time	55
Extended Primary Analysis Set (ePAS)	ePAS2 has a data cut-off in July 2018	Patients from the PAS data set and patients included before cut-off July 2018 with TRK fusion cancer	93
	ePAS3 has a data cut-off in Feb 2019	Patients from the PAS data set and patients included before cut-off Feb 2019 with TRK fusion cancer	153*
	ePAS4 has a data cut-off in July 2019	Patients from the PAS data set and patients included before cut-off July 2019 with TRK fusion cancer.	164
	ePAS5 has a data cut-off in July 2020	Patients from the PAS data set and patients included before cut-off July 2020 with TRK fusion cancer. The data set with the largest number of patients.	192

* 153 of 159 patients included in the integrated dataset have been evaluable for efficacy. Six patients were not evaluable due to post-baseline assessments being incomplete

Baslinjekarakteristika

Karakteristika vid baslinje för de poolade 192 patienterna med solida tumörer med en *NTRK*-genfusion var enligt följande: medianålder 38 år (intervall 0,1-84 år); 37 procent var under 18 år och 64 procent var 18 år eller äldre; 72 procent är vita och 51 procent är män; ECOG PS 0-1 (87 procent), 2 (11 procent) eller 3 (2 procent). Nittiotvå procent av patienterna hade fått tidigare behandling för sin cancer, definierad som kirurgi, radioterapi eller systemisk behandling. Av dessa hade 73 procent fått tidigare systemisk behandling med i median en tidigare systemisk behandlingsregim. Tjugosju procent av alla patienter hade inte fått någon tidigare systemisk behandling. Hos de 192 patienterna var de vanligaste tumörtyperna mjukdelssarkom (25 procent), infantilt fibrosarkom (21 procent), sköldkörtelcancer (15 procent), spottkörteltumör (11 procent) och lungcancer (8 procent) [3]. Baslinjekarakteristika för patienterna som omfattas av ePAS5-datasetet sammanfattas i tabell 2.

Tabell 2. Sammanfattning av baslinjekarakteristika för ePAS5-data

Dataset	ePAS5
Data cut-off	July 2020
Total patient population	192
Median age, years	38 (0.1-75+)
Number of children, %	36.5
Number of women, %	49
Performance status, %	ECOG
0 or 1	87
>=2	13
Primary tumour location	Soft tissue sarcoma, Salivary gland, Lung, Colon, Infantile fibrosarcoma, Thyroid, Melanoma, Breast, GIST, Pancreas, Bone sarcoma, Cholangiocarcinoma, Appendix, Hepatic, Congenital mesoblastic nephroma, Cervix, Prostate, Rectal, External auditory canal, Uterus, Esophageal

Karakteristika vid baseline för de 33 patienterna med primär CNS-tumör med en *NTRK*-genfusion bedömda av prövaren var enligt följande: medianålder 9 år (intervall 1,3-79 år); 26 patienter är under 18 år och 7 patienter är 18 år eller äldre; 24 vita patienter; 17 manliga patienter; ECOG PS 0-1 (28 patienter) eller 2 (4 patienter). Trettiofyra patienter (97 procent) hade fått tidigare behandling för sin cancer, definierad som kirurgi, radioterapi eller systemisk behandling. Patienterna hade i median fått en tidigare systemisk behandlingsregim [3].

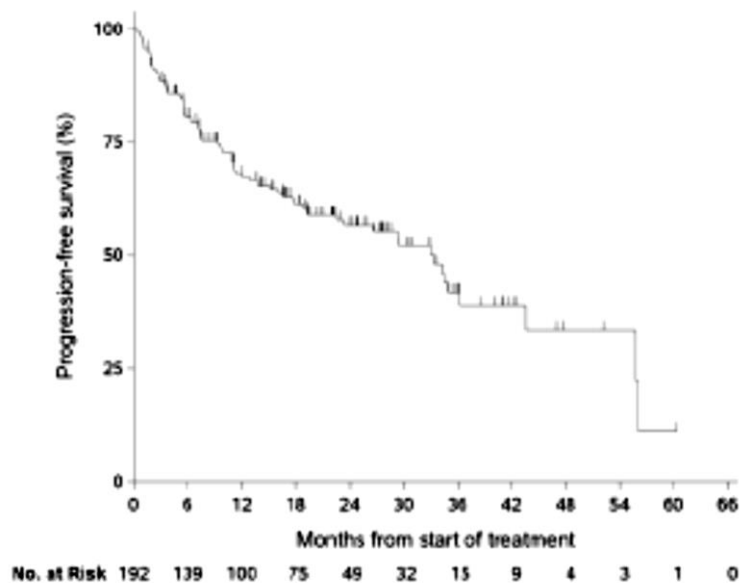
Effektresultat för patienter med solida tumörer och primära CNS-tumörer [3]

Den poolade analysuppsättningen (ePAS5) bestod av 192 patienter och inkluderade inte patienter med primära CNS-tumörer. Median behandlingstid innan sjukdomsprogression var 34,5 månader (intervall: 1,6–58,5 månader) baserat på brytdatum i juli 2020. Sjuttionio procent av patienterna hade fått Vitrakvi i 12 månader eller mer och 66 procent hade fått Vitrakvi i 24 månader eller mer, med pågående uppföljning vid tidpunkten för analysen.

Vid tidpunkten för analysen var median responsduration 34,5 månader (intervall: 1,6+ till 58,5+) vid en median uppföljningstid på 20,3 månader. Uppskattningsvis 79 procent (95 % KI 72–86) av responserna varade i 12 månader eller mer och 66 procent (95 % KI 57–73) av responserna varade i 24 månader eller mer.

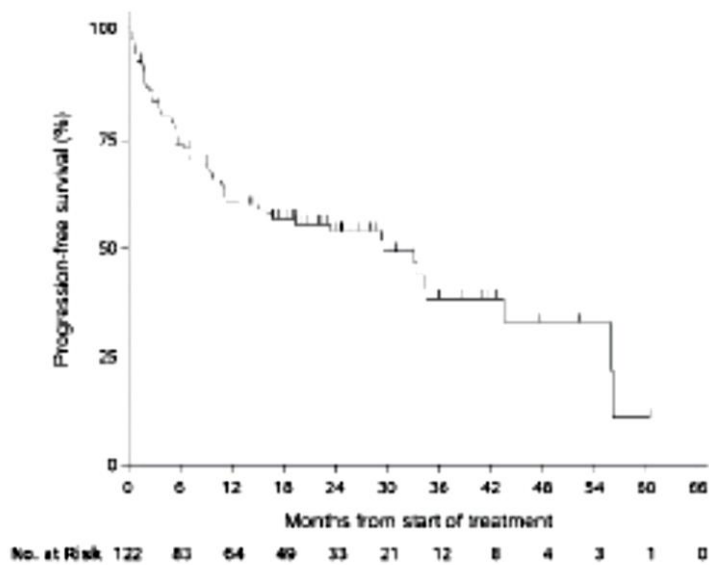
Vid median uppföljningstid på 22,1 månader var median progressionsfri överlevnad för den totala patientpopulation 33,4 månader vid tidpunkten för analysen med en progressionsfri överlevnad på 67 procent (95 % KI 60–74) efter ett år och 57 procent (95 % KI 49–65) efter två år (figur 2). Vid databrytpunkten juni 2020, var tid på behandling för patienter med primär CNS-tumör 1,2 till 31,3 månader och 18 av 33 patienter var fortfarande på behandling. Median progressionsfri överlevnad för patienter med primär CNS-tumör var 11 månader (95 % KI 5,4–ej uppnådd).

Figur 2. Progressionsfri överlevnad för den totala patientpopulationen.



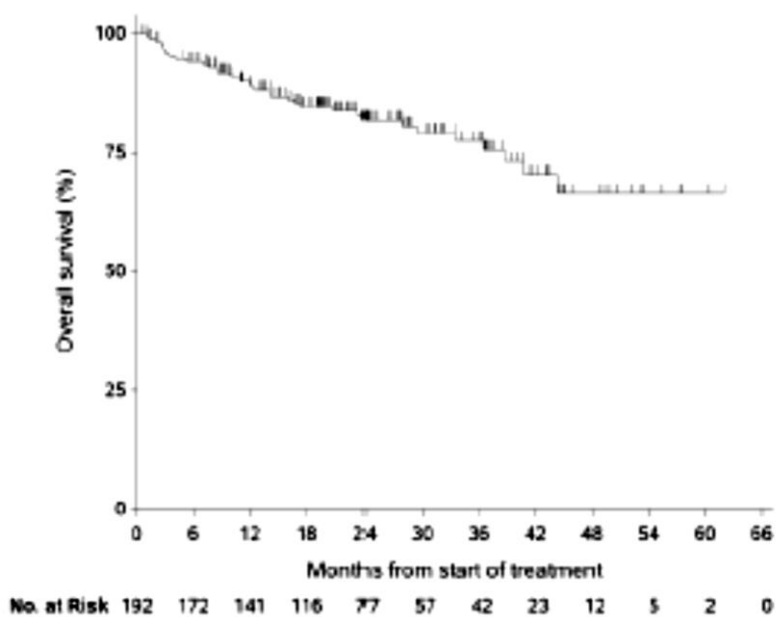
För den vuxna subpopulationen var median progressionsfri överlevnad 29,4 månader (95 % KI 15,2–43,5; figur 4). För den pediatrika subpopulationen var median progressionsfri överlevnad 34,9 månader (95 % KI 19,1–ej uppnådd).

Figur 4. Progressionsfri överlevnad för den vuxna patientpopulationen (n=122).

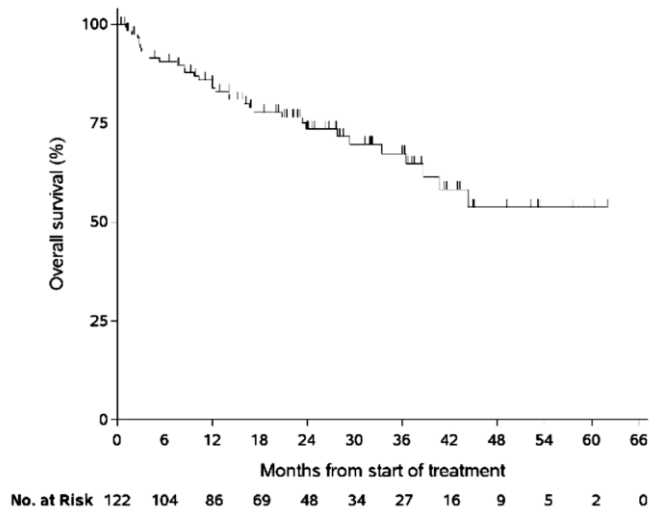


Vid median uppföljningstid på 24 månader var median för total överlevnad ännu inte uppnådd i den totala patientpopulationen. Åttanio procent (95 % KI 85–94) av de behandlade patienterna var vid liv ett år efter behandlingsstart och 82 procent (95 % KI 76–88) var vid liv efter två (figur 5). Vid en median uppföljningstid på 23 månader var median total överlevnad för den vuxna patientpopulationen inte uppnådd. Vid 24 månader var 74 procent av den vuxna patientpopulationen vid liv (figur 6). Vid en median uppföljningstid på sex månader var median total överlevnad inte uppnådd för patienter med primär CNS-tumör. Vid 18 månader var 73 procent (95 % KI 54–92) av patienterna med primär CNS-tumör vid liv.

Figur 5. Total överlevnad för den totala patientpopulationen (n=192).



Figur 6. Total överlevnad för den vuxna patientpopulationen (n=122).



Medianförändringen i tumörstorlek i den poolade första analysuppsättningen var en minskning med 70 procent.

Total responsfrekvens för den totala patientpopulationen var 72 procent (95 % KI 65–79) varav 23 procent hade komplett respons och 7 procent hade patologisk komplett respons. Median tid till respons var 1,84 månader. I den vuxna subpopulationen (n=122) var ORR 64 procent varav 19 procent hade komplett respons och 1 procent hade patologisk komplett respons. Total responsfrekvens för den pediatrika subpopulationen (n = 70) var 87 procent (95 % Ki 77–94) varav 30 procent hade komplett respons och 17 procent hade patologisk komplett respons. De poolade effektergebnaten för total responsfrekvens, responsduration och tid till första respons i ePAS5-populationen (n=192) och med ett post-hoc-tillägg av primära CNS-tumörer (n=33) som resulterade i den poolade populationen (n=225), visas i tabell 3.

Tabell 3. Poolade effektresultat i solida tumörer inklusive och exklusive primära CNS-tumörer [3]

Effektparametrar	Analys i solida tumörer exklusive primära CNS-tumörer (n=192) ^a	Analys i solida tumörer inklusive primära CNS-tumörer (n=225) ^{a,b}
Total responsfrekvens (ORR) % (n) [95 % KI]	72 % (139) [65, 79]	65 % (147) [59, 72]
Komplett respons (CR) % (n)	23 % (44)	21% (47)
Patologisk komplett respons ^c % (n)	7 % (13)	6 % (13)
Partiell respons (PR) % (n)	49 % (82)	39% (87) ^d
Tid till första respons (median, månader) [intervall]	1,84 [0,89, 16,20]	1,84 [0,89, 16,20]
Responsduration (median, månader) [intervall] % med duration ≥ 12 månader % med duration ≥ 24 månader	34,5 [1,6+, 58,5+] 79 % 66 %	34,5 [1,6+, 58,5+] 79 % 66 %

+ betecknar pågående

^a Analys av oberoende granskningskommitté enligt RECIST v1.1 för solida tumörer med undantag för primära CNS-tumörer (192 patienter).

^b Prövarbedömning med hjälp av kriterier antingen enligt RANO eller RECIST v1.1 för primära CNS-tumörer (33 patienter).

^c Patologisk komplett respons (CR) var en CR som uppnåddes av patienter som behandlades med larotrektrinib och därefter genomgick kirurgisk resektion, varefter inga livsdugliga cancerceller och negativa marginaler påvisades vid postoperativ patologisk bedömning. Den bästa preoperativa responsen hos dessa patienter omklassificerades som patologisk CR efter kirurgi enligt RECIST v.1.1.

^d Ytterligare 1 % (2 patienter med primära CNS-tumörer) uppvisade partiell respons, ska bekräftas.

Total responsfrekvens och responsduration per tumörtyp redovisas i tabell 4.

Tabell 4. Total responsfrekvens och responsduration per tumörtyp [3]

Tumörtyp	Patienter (n=225)	ORR ^a		DOR		
		%	95 % KI (%)	månader		Intervall (månader)
				≥ 12	≥ 24	
Sarkom, mjukvävnad	48	69 %	54–81	78 %	63 %	1,9+; 54,7
Infantilt fibrosarkom	40	93 %	80–98	80 %	62 %	1,6+; 38,5+
Primär CNS-tumör	33	24 %	11–42	75 %	EU	3,8; 22,0+
Sköldkörteltumör	28	64 %	44–81	94 %	76 %	2,8+; 39,2+

Spottkörteltumör	22	86 %	65–97	89 %	84 %	7,4; 58,5+
Lungcancer	15	87 %	60–98	64 %	64 %	1,9+; 45,1+
Koloncancer	8	38 %	9–76	67 %	67 %	5,6; 27,3
Melanom	7	43 %	10–82	50 %	EU	1,9+; 23,2+
Brösttumör	7					
Sekretorisk ^b	4	75 %	19–99	0 %	0 %	9,4+; 11,1
Icke-sekretorisk ^c	3	67 %	9–99	100 %	EU	15,2; 23,0+
Gastrointestinal stromatumör	4	100 %	40–100	75 %	38 %	9,5; 31,1+
Sarkom, skelett	2	50 %	1–99	0 %	0 %	9,5
Kolangiokacinom ^d	2	0 %	ET	ET	ET	ET
Bukspottkörteltumör	2	0 %	ET	ET	ET	ET
Kongenitalt mesoblastiskt nefrom	2	100 %	16–100	100 %	100 %	6,4+; 24,2+
Okänd primärtumör	1	100 %	3–100	0 %	0 %	7,4
Blindtarmstumör	1	0 %	ET	ET	ET	ET
Levertumör ^d	1	0 %	ET	ET	ET	ET
Prostatatumör	1	0 %	ET	ET	ET	ET
Livmoderhalstumör	1	0 %	ET	ET	ET	ET

DOR: responsduration

ET: ej tillämpligt på grund av litet antal eller utebliven respons

EU: ej uppnådd

+ Betecknar pågående respons

a Analys utvärderad av oberoende granskningskommitté enligt RECIST v1.1 för alla tumörtyper utom patienter med en primär CNS-tumör som utvärderades genom prävarbedömning enligt kriterier från antingen RENO eller RECIST v1.1.

b Varav 2 komplett respons, 1 partiell respons

c Varav 1 komplett respons, 1 partiell respons

d En ej utvärderingsbar patient

Livskvalitet

Resultaten avseende livskvalitet baseras på ePAS4-datasetet med databrytpunkt juli 2019. Enligt företaget visar resultaten en förbättring av livskvaliteten hos 30 av 74 (47 procent) av patienterna som behandlats med Vitrakvi. Trettio av 64 patienter visade en bibehållen meningsfull förbättring av allmäntillståndet, och för 19 patienter kvarstod effekten tills slutet av mätningen. Sexton vuxna patienter uppvisade en förbättrad livskvalitet inom mindre än två månader.

Biverkningar enligt produktresumén [3]

Säkerhet för Vitrakvi utvärderades hos 248 patienter med *NTRK*-genfusionspositiv cancer i en av tre pågående kliniska prövningar – studie 1, 2 (NAVIGATE) och 3 (SCOUT). Säkerhetspopulationen utgjordes av patienter med en medianålder på 32,5 år (intervall: 0,1–84) med 39 procent av patienter bestående av pediatrika patienter. Median behandlingstid för den totala säkerhetspopulationen (n=248) var 12,5 månader (intervall: 0,03–57,5).

De vanligaste biverkningarna (≥ 20 procent) av Vitrakvi var, i fallande frekvensordning, förhöjt ALAT⁷ (31 procent), förhöjt ASAT⁸ (29 procent), kräkningar (29 procent), förstoppning (28 procent), trötthet (26 procent), illamående (25 procent), anemi (24 procent), yrsel (23 procent) och myalgi (20 procent).

Flertalet biverkningar var av grad 1 eller 2. Grad 4 var den högsta rapporterade graden för biverkningarna minskat neutrofilantal (2 procent), förhöjt ALAT (1 procent), förhöjt ASAT, minskat antal leukocyter och förhöjt alkaliskt fosfat (vardera < 1 procent). Grad 3 var den högsta rapporterade graden för biverkningarna anemi, viktökning, trötthet, yrsel, parestesi, muskelsvaghet, illamående, myalgi, gångstörningar och kräkningar. Alla rapporterade biverkningar av grad 3 uppkom hos mindre än 5 procent av patienterna, med undantag av anemi (7 procent).

Permanent utsättning av Vitrakvi för behandlingsutlösta biverkningar förekom hos 2 procent av patienterna (ett fall vardera av ALAT-ökning, ASAT-ökning, gångstörningar, minskat neutrofilantal). De flesta biverkningar som gav upphov till en dosminskning uppkom under behandlingens första tre månader.

2.5.2 Indirekta jämförelser [7]

Då det saknas direkt jämförande studier mellan larotrektrinib (Vitrakvi) och det relevanta jämförelsealternativet entrektrinib (Rozlytrek) har företaget genomfört en matchad justerad indirekt jämförelse (MAIC).

I analysen användes data från vuxna (18 år och över) patienter från larotrektrinib-studierna (LOXO-TRK-14001, SCOUT, och NAVIGATE; ePAS4-data med databrytpunkt juli 2019) och publicerade aggregerade data från entrektrinib-studierna (ALKA-372-001, STARTRK-1, och STARTRK-2; [5, 6]). Patienterna matchades enligt tillgänglig gemensam baslinjekarakteristika (kön, ålder, ras, ECOG PS, tumörtyp, metastatisk sjukdom, *NTRK*-gen, CNS-metastaser, antal tidigare behandlingar). Effektmått som var av intresse var total överlevnad (OS), progressionsfri överlevnad (PFS), total responsfrekvens (ORR), komplett responsfrekvens, responsduration, biverkningar och biverkningar som ledde till behandlingsavbrott. Riskskillnader (RD; risk differences) och hasardkvoter (HR; hazard ration) användes för att jämföra de två behandlingarna. [-----]

(tabell 5).

⁷ ALAT = alaninaminotransferas. Ett enzym som finns framförallt i levern. Vid skador på levern ökar halten ALAT i blodet, varför det används som en markör för leverfunktion och leversjukdomar.

⁸ ASAT = aspartataminotransferas. ASAT finns normalt i röda blodkroppar, lever, hjärta, muskelvävnader, bukspottkörtel och njurar. Används som en markör för organskador.

Tabell 5. Entrektinib-studiernas inklusions- och exklusionskriterier tillämpades på larotrektinib-studierna.

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

117 patienter från larotrektinib-studierna och 74 patienter från entrektinib-studierna inkluderades i analysen. Baslinjekarakteristika före och efter matchning redovisas i tabell 6.

Tabell 6. Baslinjekarakteristika före och efter matchning för larotrektinib och entrektinib.

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

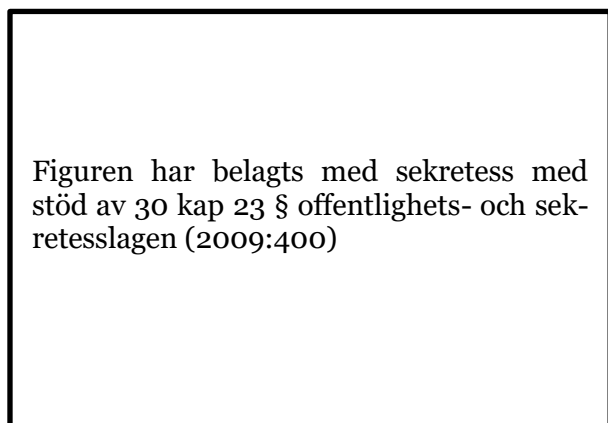
Median uppföljningstid var 16,9 månader för larotrektinib och 14,2 månader för entrektinib. Enligt företaget visade resultaten efter matchning att larotrektinib ger statistiskt signifikant längre median total överlevnad ($p < 0,05$; tabell 7; figur 7) och numeriskt längre median progressionsfri överlevnad ($p = 0,61$; tabell 7; figur 8) jämfört med entrektinib. Enligt företaget visade resultaten också att larotrektinib gav statistiskt signifikant längre responsduration ($p < 0,05$) och högre frekvens av komplett respons ($p < 0,05$) jämfört med entrektinib. Total

responsfrekvens (ORR) var inte statistiskt signifikant skild mellan de två läkemedlen ($p=0,61$), men företaget menar att resultaten visade en numerisk fördel för Vitrakvi jämfört med entrektinib (tabell 7).

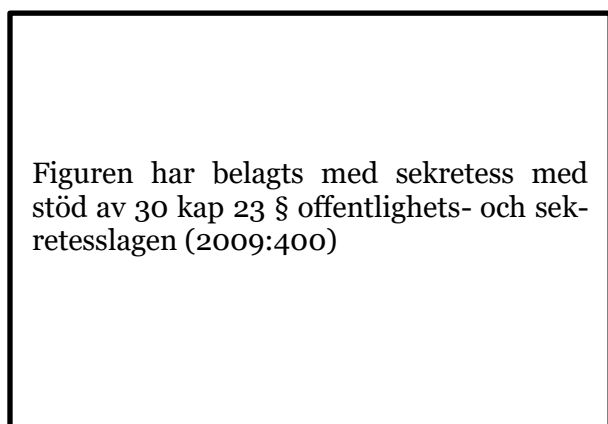
Tabell 7. Resultat för effektjämförelse av laratrektinib och entrektinib.

Outcomes		After matching on primary meta		p-values (Log rank)
		Weighted Vitrakvi	Rozlytrek	
OS median, months [95% CI]	Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)	N=117 Not reached [38.7, -]	N = 74 23.9 [16.0, -]	p <0.05
PFS median, months [95% CI]		N=117 19.3 [11.1,55.7]	N = 74 11.2 [8.0, 15.7]	p: 0.06
DoR Median, months [95% CI]		N=76 32.5 [17.4, -]	N = 32 12.9 [9.3, -]	p: <0.05
ORR, % [95% CI]		N=117 67.6 [55.8, 77.5]	N = 74 63.5 [51.5, 74.4]	0.61
CR, % [95% CI]		20.6 [13.0, 31.1]	6.8 [2.2, 15.1]	<0.05
				Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 7. Kaplan-Meier kurva av total överlevnad efter matchning av larotrektinib och entrektinib.



Figur 8. Kaplan-Meier kurva av progressionsfri överlevnad efter matchning av larotrektinib och entrektinib.



TLV:s diskussion

Resultaten från den integrerade analysen (ePAS5) visar en övergripande hög responsfrekvens vid behandling av patienter med solida tumörer med *NTRK*-genfusion. Dock är det många faktorer som bidrar till stora osäkerheter. Dessa osäkerheter gäller främst responsen av Vitrakvi vid olika tumörtyper och de uppskattningar som behöver göras avseende Vitrakvis långsiktiga effekt över tid i olika tumörtyper.

Larotreklinibs 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 poolade analysen innehåller strax under 50 patienter och i flera grupper är antalet patienter 1–8 per tumörtyp, vilket delvis avspeglar både tumörens och den genetiska avvikelens sällsynthet. Därutöver omfattar den godkända indikationen alla *NTRK*-genfusionspositiva tumörer, varav många ännu inte är studerade. Likaså finns det osäkerheter avseende i vilken utsträckning den totala responsfrekvensen (ORR) och responsdurationen (DoR) i studien kan översättas till klinisk meningsfull överlevnadsfördel. 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.

På grund av de små patientantalen och heterogeniteten i studiepopulationerna bedömer TLV att osäkerheterna är för stora för att meningsfulla analyser av flertalet subgrupper ska kunna göras. Det gäller framförallt subgruppsanalyser baserade på olika tumörtyper som försvåras av de små antal patienter i de flesta grupper. Däremot har TLV tidigare (dnr 791/2020) ansett att barn och vuxna kan utgöra lämpliga subgrupper.

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 kan medföra ytterligare minskad generaliserbarhet av studieresultaten.

TLV kan, baserad på befintligt data, inte anta att behandlingseffekten av Vitrakvi är densamma oavsett histologibaserad tumörtyp. Detta är även i linje med EMA:s bedömning vid godkännandet [8]. Föreliggande data visar stora skillnader i total responsfrekvens mellan tumörtyper (tabell 4). Även om de 95-procentiga konfidensintervallen är breda och till stora delar överlappande kan man inte dra slutsatsen att alla tumörtyper skulle hamna på samma höga (tex 70 procent) totala responsfrekvens vid klinisk användning.

TLV bedömer att Rozlytrek är ett relevant jämförelsealternativ till Vitrakvi. För att undersöka larotreklinibs effekt jämfört med entrektinib har företaget gjort en matchad justerad indirekt jämförelse. I analysen har företaget matchat patienterna enligt tillgänglig gemensam baslinjekarakteristika (kön, ålder, ras, ECOG PS, tumörtyp, metastatisk sjukdom, *NTRK*-gen, CNS-metastaser, antal tidigare behandlingar). Effektmått som var av intresse var total överlevnad, progressionsfri överlevnad, total responsfrekvens, komplett responsfrekvens, responsduration, biverkningar och biverkningar som ledde till behandlingsavbrott. Sammantaget enligt företaget visar resultaten från MAIC-analysen en effektfördel för larotreklinib jämfört med entrektinib.

TLV:s bedömning: TLV anser att den integrerade analysen av studierna visar goda effektsultat hos vuxna patienter med solida tumörer med *NTRK*-genfusion. Dock anser TLV att behandlingseffekten för den totala patientpopulationen bestående av patienter med olika tumörtyper inte kan antas vara densamma för patienter med en specifik tumörtyp.

Utifrån befintligt underlag, och trots osäkerheterna med den indirekta analysen, gör TLV den bedömningen att Vitrakvi i dagsläget kan förväntas ha en effektfördel jämfört med Rozlytrek hos vuxna patienter med en *NTRK*-genfusionspositiv tumör.

3 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys i form av en partitioned survival modell där företaget jämför behandling med Viktrakvi mot bästa understödjande behandling. Företaget har även inkluderat en jämförelse mot Rozlytrek.

Patientpopulationen är vuxna och barn med solida tumörer med fusion i NTRK-genen som har en sjukdom som är lokalt avancerad, metastaserad eller där kirurgi resektion sannolikt skulle leda till svår morbiditet, och som saknar tillfredställande behandlingsalternativ. Företaget har i tidigare ansökan (dnr 791/2020) fått godkänd subvention för barn. Denna ansökan fokuserar på subgruppen med vuxna patienter. Patientpopulationen i analyserna motsvarar analyssetet PAS från de kliniska studerna. Genomsnittsåldern vid behandlingsstart är 53 år för den vuxna subgruppen (≥ 18 år).

Företagets modell inkluderar tre hälsotillstånd: progressionfri sjukdom (PFS), progredierad sjukdom (PD) och död, se figur 9. Alla patienter går in i modellen i det progressionfria tillståndet. Samtliga hälsotillstånd är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsvikter. Andel patienter i respektive tillstånd under respektive modellcykel, vars längd motsvarar en vecka, beror på modellerad progressionsfri överlevnad och modellerad total överlevnad (OS).

Figur 9. Företagets hälsoekonomiska modell.



Patientkarakteristika i modellen är baserade på den pågående Vitrakvi-studien där genomsnittlig kroppsyta för vuxna patienter motsvarar 1,88 m². Modellens tidshorisont är 80 år, vilket i praktiken ska motsvara ett livstidsperspektiv för studerad patientpopulation. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta på tre procent.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Rozlytrek är det relevanta jämförelsealternativet till Vitrakvi, se avsnitt 2.4.2, och kommer därför enbart presentera/utvärdera företagets analys jämfört med Rozlytrek.

TLV bedömer att en tidshorisont om 80 år är för långt för patienter som vid behandlingsstart är 53 år gamla. I TLV:s grundscenario används en tidshorisont på 50 år då det bättre motsvarar ett livstidsperspektiv. Då i princip alla patienter dött vid denna tidpunkt har det dock ingen nämnvärd påverkan på resultat. Tidshorisonten justeras ytterligare i känslighetsanalyser.

3.1 Effektmått

Effekten för Vitrakvi är baserad på tre singelarmade studier som sedan poolats till en studie, den så kallade Vitrakvistudien. Datan är baserad på en databrytpunkt i juli 2020, vilket resulterar i en median uppföljningstid på 24 månader och en maximal uppföljningstid på 5 år. Företaget har sedan gjort en matchad indirekt jämförelse mellan Vitrakvi och Rozlytrek där effektdata för Rozlytrek är baserat på poolad data från STARK-1, STARK-2 och ALKA-studierna, se avsnitt 2.5.2.

3.1.1 Klinisk effekt

Det viktigaste kliniska effektmåttet i modellen är PFS och OS. Eftersom modellens tidshorisont (80 år) överskrider uppföljningstiden från de kliniska studier som ligger till grund för effektuppskattningarna har företaget via en parametrisk metod extrapolerat sin data.

Företaget har valt att extrapolera både PFS- och OS-kurvorna för Vitrakvi-armen och Rozlytrek-armen med en exponentialfördelning. Företaget har inte motiverat sitt val av extrapoleringsfördelning. Företaget nämner dock det faktum att utgå från en exponential fördelning är ett mer förenklat tillvägagångssätt då fördelningen förlitar sig på en parameter istället för två. Det bör dock belysas att en exponentialfördelning antar en konstant hasardkvot genom hela tidshorisonten och tar därför inte hänsyn till förändringar i mortalitetsrisken som uppstår med ökad ålder. För Vitrakvi-armarna har Weibull bäst statistisk passform utifrån AIC-värdet⁹ och för Rozlytrek-armarna har Exponential bäst statistisk passform. Samtliga parametriska fördelningsfunktioner gav dock upphov till liknande AIC-värden.

Figur 10. Extrapoleringsfördelningar för Vitrakvi-armarna

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

Figur 11. Extrapoleringsfördelningar för Rozlytrek-armarna

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

⁹ AIC, Akaike information criterion; AIC används för att statistiskt utvärdera vilken av de testade fördelningsfunktionerna som passar bäst till Kaplan-Meier-estimaterna utan att vara onödigt komplicerad. Bättre passning ger lägre AIC-värden samtidigt som fler introducerade parametrar ger högre AIC-värden. Därmed görs en avvägning mellan under- och överpassning till underliggande data.

Korrigerig av OS-kurvor

Företagets grundscenario utgår från antagandet att mortalitetsrisken i en behandlingsarm inte kan underskrida mortalitetsrisken i normalpopulationen. Mortalitetrisken i normalpopulationen är ålders- och könsspecifik för respektiva modellcykel.

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario används en Weibullfördelning för samtliga behandlingsarmar på grund av bättre statistisk passform samt ett mer konservativt antagande.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I Vitrakvi studien samlades data över patienternas livskvalitet in med hjälp av EQ-5D-5L. Dattainsamlingen fortlöpte upp till en vecka efter sista dos. Företaget har omvandlat sina EQ-5D-5L-data till EQ-5D-3L-data och har därefter transformerat dessa data till nyttovikter med hjälp av den brittiska tariffen. I det progressionsfria hälsotillståndet uppgår nyttovikten till 0,81 och i det progredierade hälsotillståndet uppgår nyttovikten till 0,74. Nyttovikterna som företaget tillämpar är ej åldersjusterade och de tar inte heller hänsyn till att försämrad livskvalitet till följd av biverkningar kan variera mellan behandlingsarmarna.

Tabell 8. Hälsorelaterad livskvalitet

Hälsotillstånd	Nyttovikt
Progressionsfri	0,81
Progredierad	0,74

TLV:s bedömning: Patienterna uppvisar heterogenitet avseende sjukdomstillstånd. Data från de kliniska studierna är en avspeglning av genomsnittet av patientunderlaget i studierna. I vilken utsträckning fördelningen över tumörformer i studierna är en korrekt avspeglning av kommande verklighet går inte att uttala sig om.

Nyttovikterna omfattas av betydande osäkerheter med tanke på att 0,81 och 0,74 är förhållandevis höga värden i den mening att de ligger förhållandevis nära livskvaliteten i normalpopulationen [9]. Antagen livskvalitet för progressionsfria patienter är näst intill i paritet med livskvaliteten hos normalbefolkningen. I TLV:s känslighetsanalyser presenteras i vilken utsträckning resultaten påverkas om lägre livskvalitetsvikter tillämpas.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Läkemedelskostnader och dosering

I tabell 9 återfinns de läkemedel, och förpackningar, som beaktas i företagets analyser. För läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna utgörs listat pris av fastställt AUP.

Tabell 9. Läkemedelspriser

Läkemedel	Beredningsform	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris
Vittrakvi	Kapsel	100 mg	56 kapslar	47 044,48 kr
Vittrakvi	Kapsel	25 mg	56 kapslar	11 761,12 kr
Vittrakvi	Oral lösning	20 mg/ml	1 flaska à 100 ml	16 801,60 kr
Vittrakvi	Oral lösning	20 mg/ml	2 flaskor à 50 ml	16 801,60 kr
Rozlytrek	Kapsel	200 mg	90 kapslar	44 434,63 kr
Rozlytrek	Kapsel	100 mg	30 kapslar	7 405,77 kr

Rekommenderad dos för Vitrakvi är 100 mg två gånger dagligen, och för Rozlytrek 600 mg en gång dagligen. Företaget beaktar relativ dosintensitet för Vitrakvi, vilket betyder att tillämpad

läkemedelsdos underskrider rekommenderad dos. Relativ dosintensitet för Vitrakvi är baserat på Vitrakvi-studien. Företaget inkluderar inte relativ dosintensitet för Rozlytrek. I tabell 10 återfinns läkemedelskostnader per dag i företagens grundscenario.

Tabell 10. Läkemedelskostnad per dag i företagens grundscenario

Läkemedel	Dosering	Relativ dosintensitet	Kostnad per dag
Vitrakvi	200 mg/dag	95,81%	1 610 kr
Rozlytrek	600 mg/dag	100%	1 481 kr

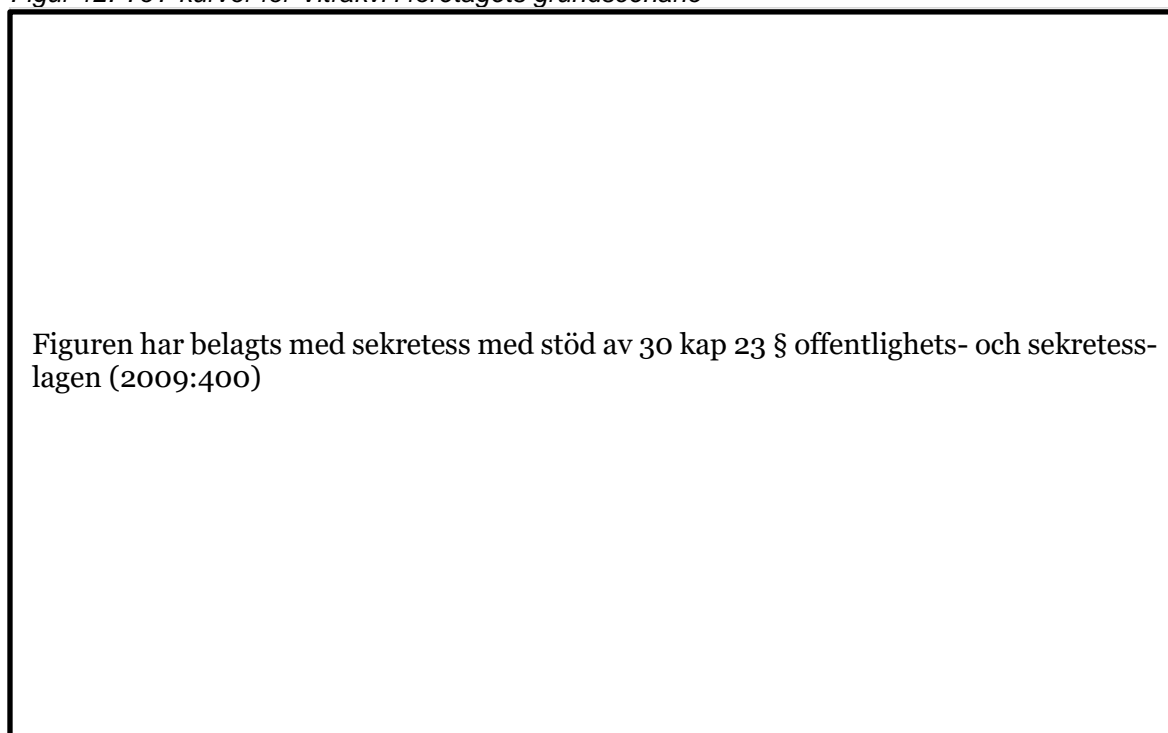
I Vitrakvi studien fick 18 procent efterföljande behandling i form av doxorubicin. Med hänvisning till att doxorubicin ges i totalt 18 veckor menar företag att det går att likna vid en engångskostnad vid progression och att denna kostnad skulle ha en minimal inverkan på resultatet. Med hänsyn till detta har företaget valt att inte inkludera efterföljande behandling i modellen.

Behandlingsduration

Andel patienter som behandlas med Vitrakvi under respektive cykel baseras på en ToT-kurva. ToT är en förkortning för time on treatment, vilket byter tid på behandling. Tillämpad ToT-kurva är baserad på data från Vitrakvi studien och extrapoleras sedan för att modelleras över en livstidshorisont. Baserat på statistisk passform utifrån AIC/BIC-värden samt visuell passform för observerad KM-data har företaget valt att extrapolera datan med en exponentialfördelning. Samtliga extrapolerade kurvor presenteras i figur 12. Median behandlingstid i studien är 21,8 månader.

Behandlingslängden för Rozlytrek följer PFS-kurvan i företagens grundscenario på grund av brist på annan information.

Figur 12. ToT-kurvor för Vitrakvi i företagens grundscenario



TLV:s diskussion

TLV bedömer att företagets val att enbart inkludera relativ dosintensitet för Vitrakvi inte motsvarar verkligheten. I TLV:s tidigare utvärdering av Rozlytrek, dnr 3747/2020, antogs en relativ dosintensitet på 84,57 procent baserat på STARK-1-studien, STARK-2-studien och ALKA-studien. TLV bedömer det därför vara rimligt att anta en relativ dosintensitet på 84,57 procent för Rozlytrek även i denna utredning. Läkemedelskostnader per dag i TLV:s grundscenario presenteras i tabell 11.

Tabell 11. Läkemedelskostnad per dag i TLV:s grundscenario

Läkemedel	Dosering	Relativ dosintensitet	Kostnad per dag
Vittrakvi	200 mg/dag	95,81%	1 610 kr
Rozlytrek	600 mg/dag	84,57%	1 253 kr

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relativ dosintensitet bör inkluderas även för Rozlytrek. TLV antar därmed en relativ dosintensitet om 84,57 procent för Rozlytrek baserat på TLV:s tidigare utredning av läkemedlet, dnr 3747/2020.

TLV bedömer att det inte är rimligt att inkludera en ToT-kurva enbart för Vitrakvi men anta behandling till progression för Rozlytrek. I TLV:s grundscenario antas därför behandling pågå till progression för båda behandlingsalternativen.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Varje hälsotillstånd i modellen är associerad med vårdkostnader och resursutnyttjanden, se tabell 12. Företaget antar att kostnaderna är lika höga i båda behandlingsarmarna vilket innebär att skillnaden i kostnader enbart baseras på skillnader i fördelning mellan hälsotillstånd.

Tabell 12. Vårdkostnader per hälsotillstånd

Hälsotillstånd	Kostnad
Progressionsfri (per cykel)	295 kr
Progredierad (per cykel)	1 676 kr
Dödsfall (engångskostnad)	76 927 kr

3.2.3 Övriga direkta kostnader

Företaget inkluderar biverkningskostnader för Vitrakvi samt Rozlytrek. Förekomsten av biverkningar för Vitrakvi är baserade på deras kliniska studie och inkluderar biverkningar med svårighetsgrad 3-4 som uppstod hos minst fem procent av patienterna. Förekomsten av biverkningar för Rozlytrek är baserade på läkemedlets forskningsinformation och inkluderar alla biverkningar som uppstod hos minst fem procent av patienterna.

Tabell 13. Biverkningskostnader i företagets modell

Biverkning	Andel	Kostnad per händelse
Vittrakvi		
Blodbrist	9%	29 993 kr
Neutropeni	11%	2 441 kr
Rozlytrek		
Blodbrist	9%	29 993 kr
Neutropeni	7%	2 441 kr
Andnöd	5,4%	2 441 kr
Leukopeni	12%	2 441 kr
Trötthet	5%	2 441 kr

Hyperurikemi	10%	2 441 kr
Hypofosfatemi	7%	3 721 kr
Viktuppgång	7%	2 441 kr
Infektion	5,4%	3 721 kr
Ökad amylas	5,4%	5 781 kr
Ökad lipas	10%	5 781 kr

Monitoreringskostnader inkluderas inte i modellen då dessa antas vara desamma för båda behandlingsarmarna.

TLV:s bedömning: Vårdkostnader inklusive kostnader för hantering av biverkningar samt kostnader för vård vid livets slutskede har en begränsad inverkan på resultatet och framstår som rimliga.

3.2.4 Indirekta kostnader

Inga indirekta kostnader ingår i modellen

4 Resultat

Enligt företagets grundscenario uppgår kostnaden per QALY till cirka 380 000 kronor vid jämförelse mot Rozlytrek. Företagets grundscenario presenteras mer utförligt i avsnitt 4.1 och deras känslighetsanalyser presenteras i stycke 4.1.2.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per QALY till cirka 585 000 kronor vid jämförelse mot Rozlytrek. TLV:s grundscenario presenteras mer utförligt i avsnitt 4.2 och TLV:s känslighetsanalyser presenteras i stycke 4.2.2.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- 80 års tidshorisont.
- Exponentialfördelning för samtliga armar.
- Relativ dosintensitet för Vitrakvi (inkluderas ej för Rozlytrek).
- Behandlingsduration för Vitrakvi följer ToT-kurvan.
- Behandlingsduration för Rozlytrek följer PFS-kurvan.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företagets grundscenario visar på en kostnad per QALY om cirka 380 000 kronor jämfört med Rozlytrek, se tabell 14. Skillnaden i totala kostnader uppgår till cirka 830 000 kronor medan antal vunna QALYs uppgår till 2,17.

Tabell 14. Resultat i företagets grundscenario jämfört med Rozlytrek

	Vitakvi	Rozlytrek	Skillnad
Läkemedelskostnader	1 399 558 kr	732 568 kr	666 990 kr
Biverkningskostnader	2 968 kr	5 222 kr	-2 254 kr
Totala kostnader	1 796 448 kr	965 443 kr	831 005 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	2,54	1,40	1,15
Levnadsår (odiskonterat)	6,80	3,14	3,66
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	4,40	2,23	2,17
Kostnad per vunnet levnadsår		292 796 kr	
Kostnad per QALY		382 063 kr	

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

I företagets känslighetsanalyser varierar kostnaden per QALY mellan 297 864 och 805 943 kronor. Det som har störst påverkan på resultatet är val av extrapoleringsfördelning.

4.2 TLV:s grundscenario

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

- 50 års tidshorisont.
- Weibullfördelning för samtliga armar.

- Relativ dosintensitet för Rozlytrek inkluderas från tidigare utredning, dnr 3747/2020.
- Behandling till progression antas i båda behandlingsarmarna.

4.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario redovisas en kostnad per QALY om cirka 585 000 kronor jämfört med Rozlytrek, se tabell 15. Skillnaden i totala kostnader uppgår till cirka 1 miljon kronor medan antal vunna QALYs uppgår till 1,77.

Tabell 15. Resultat i TLV:s grundscenario jämfört med Rozlytrek

	Vittrakvi	Rozlytrek	Skillnad
Läkemedelskostnader	1 536 950 kr	599 655 kr	937 295 kr
Biverkningskostnader	2 968 kr	5 222 kr	2 254 kr
Totala kostnader	1 844 121 kr	810 748 kr	1 033 374 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	2,83	1,35	1,49
Levnadsår (odiskonterat)	5,50	2,78	2,72
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	3,77	2,00	1,77
Kostnad per vunnet levnadsår		456 224 kr	
Kostnad per QALY		584 086 kr	

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per QALY mellan 436 000 och 792 000 kronor. Det som har störst påverkan på resultatet är justering av nyttovikter samt val av extrapoleringsfördelning.

Tabell 16. TLV:s känslighetsanalyser

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalyser	Skillnad kostnad	Skillnad QALY	Kostnad/QALY
Tidshorisont	50 år	30 år	1 033 051 kr	1,77	584 241 kr
		20 år	1 027 730 kr	1,75	584 470 kr
		10 år	940 327 kr	1,47	639 495 kr
Extrapoleringsfördelning	Weibull	Exponential	949 675 kr	2,18	436 625 kr
		Log-normal	1 143 701 kr	1,44	791 763 kr
		Log-logistisk	1 239 081 kr	1,80	683 152 kr
Behandlingslängd	Behandling till progression	ToT-kurva för Vittrakvi (exponential)	895 981 kr	1,77	506 429 kr
		ToT-kurva för Vittrakvi (Weibull)	1 062 735 kr	1,77	600 682 kr
Livskvalitet	PFS: 0,81 PPS: 0,75	PFS: 0,75 PPS: 0,68	1 033 373 kr	1,63	632 687 kr
		PFS: 0,75 PPS: 0,60	1 033 373 kr	1,56	663 805 kr
Relativ dosintensitet	Vittrakvi: 95,81% Rozlytrek: 84,57%	Vittrakvi: 100% Rozlytrek: 100%	991 263 kr	1,77	557 270 kr
		Vittrakvi: 90% Rozlytrek: 90%	901 745 kr	1,77	506 944 kr
Diskonteringsränta	3%	0%	1 174 484 kr	2,12	554 951 kr
		5%	957 603 kr	1,59	602 683 kr

4.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer osäkerheten i resultaten som hög till följd av att en direkt jämförande studie saknas mellan Vitrakvi och Rozlytrek, istället baseras resultatet på en indirekt jämförelse. För att testa för dessa osäkerheter har TLV gjort känslighetsanalyser där extrapoleringsfördelningar justeras så att den totala QALY vinsten blir lägre. Samtliga känslighetsanalyser påvisar en rimlig kostnad i relation till nyttan.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget antar att [--] patienter kommer att behandlas med Vitrakvi under första året (36% barn och 65% vuxna) då de antar att enbart 10 procent av potentiella patienter [-----] kommer att testas för NTRK-genfusion. Baserat på dessa antaganden presenteras företagets estimerade försäljning under första året i tabell 17.

Tabell 17. Företagets estimerade försäljning

Patientpopulation	Genomsnittlig doseing	Kostnad per månad (kr)	Antal patienter	Kostnad per månad och patient (kr)	Kostnad per år och patient (kr)
Vuxna	192 mg/dag	48 384	[--]	338 688	[-----]
Barn	132 mg/dag	33 264	[--]	133 056	[-----]
Total					[-----]

Företaget påpekar att den beräknade försäljningen under första året troligtvis är överestimerad då inte alla patienter kommer att behandlas under första året. De nämner att det troligtvis kommer ta ett par år innan de når 11 patienter.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utrett behandling med Vitrakvi för vuxna patienter med solida tumörer med NTRK-genfusion. Relevant jämförelsealternativ utgör av Rozlytrek.

I TLV:s grundscenario presenteras en kostnad per QALY om cirka 585 000 kronor vid jämförelse mot Rozlytrek. I jämförelse mot Rozlytrek bedöms kostnaden i förhållande till effekten av Vitrakvi som rimlig. I samtliga känslighetsanalyser ligger skattningen under den nivå som kan bedömas vara rimlig givet en mycket hög svårighetsgrad.

Osäkerheten i resultaten är hög på grund av en indirekt jämförelse mellan Rozlytrek och Vitrakvi.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE¹⁰ i England rekommenderar inte Vitrakvi för rutinmässig användning på grund av de stora osäkerheterna beträffande bland annat långsiktig överlevnad. Däremot rekommenderas Vitrakvi av NICE inom ramen för Cancer Drugs Fund, vilket innebär att det kombineras med en prisreduktion och ett uppföljningskrav.

Vittrakvi rekommenderas av CADTH¹¹ i Kanada under förutsättning av kostnaden sänks.

5.2 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 beslutsriterium 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.

¹⁰ NICE = National Institute for Health and Care Excellence

¹¹ CADH = Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

Tabell 18. Priser i andra länder.

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

6 Regler och praxis

6.1 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.

6.2 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.

7 Sammanvägning

NTRK-genfusionspositiv cancer karakteriseras av närvaron av en tumördrivande genfusion i någon av de tre neurotrofisk receptor-tyrosinkinasegenerna, *NTRK1*, *NTRK2* eller *NTRK3*, vilka kodar för tropomyosinreceptorkinaserna *TRKA*, *TRKB* och *TRKC*. I vanliga fall bidrar *TRK*-signalering till celltillväxt, differentiering och cellöverlevnad. Generna för *TRK* kan fusionera med ett stort antal olika gener, vilket leder till konstant *TRK*-signalering och okontrollerad celltillväxt. *NTRK*-genfusioner förekommer i mindre än en procent av alla solida tumörer hos vuxna och barn, dock med olika frekvens i olika tumörtyper.

Vitrakvi, en selektiv och histologioberoende tropomyosinreceptorkinashämmare, är avsett som monoterapi för behandling av vuxna och barn med solida tumörer med en fusion i Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (*NTRK*)-genen som har en sjukdom som är lokalt avancerad, metastaserad eller där kirurgisk resektion sannolikt skulle leda till svår morbiditet, och som saknar tillfredsställande behandlingsalternativ.

Vitrakvi ingår idag i förmånerna med begränsad subvention till patienter som påbörjar sin behandling före 18 års ålder (dnr 791/2020). Företaget har nu ansökt om utökad subvention till att även omfatta vuxna patienter.

TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög, då patienterna är svårt sjuka i stadier där ingen annan tillfredsställande behandling finns.

TLV bedömer att Rozlytrek är det relevanta jämförelsealternativet till Vitrakvi.

Vitrakvis effekt och säkerhet studeras i tre, varav två pågående, öppna, enarmade multicenter, fas I/II kliniska studier på vuxna och pediatrika patienter med olika tumörtyper. Primärt effektmått är total responsfrekvens. Sekundära effektmått är responsduration, säkerhet, total överlevnad och progressionsfri överlevnad samt tid till respons. Livskvalitet inkluderas som explorativt utfallsmått. Resultaten baseras på en poolad analysuppsättning som består av total 192 patienter av vilka 122 är vuxna.

TLV anser att den integrerade analysen av studierna visar goda effektresultat hos vuxna patienter med solida tumörer med *NTRK*-genfusion. Dock anser TLV att behandlingseffekten för den totala patientpopulationen bestående av patienter med olika tumörtyper inte kan antas vara densamma för patienter med en specifik tumörtyp. Den stora heterogeniteten hos studiepatienterna och den icke-randomiserade studiedesignen försvårar dock tolkningen av viktiga kliniska utfallsmått såsom total överlevnad. Det finns också osäkerheter avseende i vilken utsträckning total responsfrekvens och responsduration i studien kan översättas till en kliniskt meningsfull överlevnadsvinst.

Då det saknas direkt jämförande studier mellan Vitrakvi och Rozlytrek har företaget gjort en matchad justerad indirekt jämförelse. I analysen jämför företaget effekten av Vitrakvi (larotrektrinib) med effekten av Rozlytrek (entrectinib). Utifrån befintligt underlag, och trots osäkerheterna med den indirekta analysen, gör TLV den bedömningen att Vitrakvi i dagsläget kan förväntas ha en effektfördel hos vuxna patienter med en *NTRK*-genfusionspositiv tumör jämfört med Rozlytrek.

Priset för Vitrakvi som används i den hälsoekonomiska modellen är 8,4 kronor per milligram. I företagets grundscenari är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår 382 063 kronor vid jämförelse mot Rozlytrek. TLV:s grundscenari resulterar i en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår om 584 086 kronor vid jämförelse mot Rozlytrek. TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är hög på grund av en indirekt jämförelse mellan Vitrakvi och Rozlytrek.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Vitrakvi ska ingå i läkemedelsförmånerna även för det i ärendet aktuella användningsområdet. Ansökan föreslås därför bifallas.

I och med att TLV har utvärderat Vitrakvi för läkemedlets hela användningsområde föreligger det inte längre skäl att begränsa subventionen av läkemedlet till patienter som påbörjar sin behandling före 18 års ålder. Vitrakvi föreslås därför ingå i läkemedelsförmånerna med generell subvention.

Förpackningen med varunummer 429452 (20 mg/ml, 100 ml) är utbytbar på grund av paralleldistribution och omfattas därmed av TLV:s föreskrifter TLVFS 2009:4 om prissättning av utbytbara läkemedel. I 7 § TLVFS 2009:4 anges att beslut om prisändringar tillämpas på öppenvårdsapoteken från och med månaden efter besluts månaden. Utifrån denna föreskrift föreslås beslutet för förpackningen med varunummer 429452 tillämpas på öppenvårdsapoteken från och med 1 maj 2022.

För övriga, icke utbytbara förpackningar, föreslås att beslutet istället, med tillämpning av 19 § 3 st TLVFS 2008:2, börjar tillämpas på öppenvårdsapoteken från och med den 21 april 2022.

8 Referenser

- [1] Cocco, E., M. Scaltriti, and A. Drilon, NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018. **15**(12): p. 731-747.
- [2] National Institute for Health and Care Excellence, NICE, Single Technology Appraisal: Larotrectinib for treating NTRK fusionpositive advanced solid tumors [ID1299]. Committee Papers, 2020.
- [3] FASS.se. Vitrakvi-Produktresumé. 2022 February 2022 [cited 2022 2022-02-17]; Available from: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20180827000033&docType=6&scrollPosition=468.79998779296875>.
- [4] Drilon, A., et al., Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*, 2018. **378**(8): p. 731-739.
- [5] Doebele, R.C., et al., Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*, 2020. **21**(2): p. 271-282.
- [6] Siena, S., Efficacy of entrectinib in patients (pts) with solid tumors and central nervous system (CNS) metastases: Integrated analysis from three clinical trials. . Paper presented at: American Society of Clinical Oncology, 2019.
- [7] Garcia-Foncillias, J., et al., 104P: Matching-adjusted indirect comparison for treatment of NTRK fusion cancer with larotrectinib versus entrectinib. *Annals of oncology*, 2021. **32**(suppl 5): p. S401.
- [8] EMA. "Vitrakvi. Assessment report. ," *EMA/CHMP/469135/2019*.
- [8] Ara, R. and J.E. Brazier, Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*, 2010. **13**(5): p. 509-18.

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.