

**SÖKANDE**

Incyte Biosciences Nordic AB  
fnejj@incyte.com

Företrädare: Fredrik Neij

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 20 september 2024 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer de alternativa försäljningspriserna till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Pemazyre	Tabletter	13,5 mg	Blister, 14 st	066041	65120,00	66420,00
Pemazyre	Tabletter	9 mg	Blister, 14 st	492808	65120,00	66420,00
Pemazyre	Tabletter	4,5 mg	Blister, 14 st	533157	65120,00	66420,00

## ANSÖKAN

Incyte Biosciences Nordic AB (företaget) har ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

## UTREDNING I ÄRENDET

Kolangiokarcinom är en ovanlig cancer som utgår från epitelceller i gallgångarna. Prognosen för patienter med kolangiokarcinom är i regel dålig, då den till en början har en smygande karaktär med diffusa och ospecifika symptom. Diagnos ställs oftast först vid avancerad sjukdom där behandling främst blir palliativ och medianöverlevnaden understiger ett år. Kolangiokarcinom är också en sjukdom med hög genetisk heterogenitet. Förändringar i fibroblasttillväxtfaktorreceptor (FGFR)2-genen, i form av genfusion eller genrearrangemang, kan bidra till uppkomst och tillväxt av tumörer. Andelen patienter med kolangiokarcinom med fusion eller rearrangemang av FGFR2 uppskattas till runt 10 procent. Majoriteten av dessa har en cancer som uppstått i gallgångarna inuti levern (intrahepatisk).

Pemazyre i monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerat eller metastaserat kolangiokarcinom, med fusion eller rearrangemang av FGFR2 som har progredierat efter minst en tidigare linjes systemisk behandling. Aktiv substans i Pemazyre är pemigatinib, en kinashämmare av FGFR1,2 och 3. Test för att bekräfta eventuell närvaro av FGFR2-fusion/rearrangemang behöver utföras innan behandling med Pemazyre övervägs. Molekylärgenetisk analys för genetiska förändringar av FGFR2 sker i nuläget inte rutinemässigt inom svensk sjukvård vid kolangiokarcinom. Regeringen gör dock långsiktiga finansiella satsningar för fortsatt utveckling och implementering av precisionsmedicin i svensk sjukvård. Om regelbunden testning införs påverkar det resultatet från den hälsoekonomiska utvärderingen.

Företagets subventionsansökan avser hela den godkända indikationen. Företaget anser att kombinationsbehandling med fluorouracil, oxaliplatin och kalciumfolinat (FOLFOX) är det relevanta jämförelsealternativet till Pemazyre.

Företagets underlag avseende effekt och säkerheter av pemigatinib i monoterapi hos patienter med lokalt avancerat/metastaserat eller inoperabel kolangiokarcinom består i huvudsak av en klinisk fas II-studie (FIGHT-202) och studier om läkemedlets användning och effekt i klinisk vardag (Real world data, RWD). Andelen patienter med FGFR2-fusions/rearrangemang i FIGHT-202 som svarade på behandling (tumor objective response rate, ORR) med pemigatinib var 37,0 procent och svaret varade i median 9 månader. Progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS), ingående parametrar i hälsoekonomiska analysen, var sekundära effektmått i studien. Effektdata är mogna. Data för hälsorelaterad livskvalitet uppmättes hos patienterna i studien. FIGHT-202 har slutförts och uppföljningstiden för patienter i studien var i median 3,5 år. RWD visar en klinisk effekt som stödjer resultaten som rapporterats i den kliniska studien.

I nuläget finns inte några direkta jämförelsestudier mellan pemigatinib och kemoterapi (FOLFOX). Företaget skattar därför den relativa effekten mellan pemigatinib och jämförelsealternativet genom en indirekt jämförelse. Data för effekttjämförelser mot kemoterapi har hämtats från en fas III-studie kallad ABC-06. Företaget har utfört en oförankrad matchad justerade indirekt jämförelse (unanchored matching adjusted indirect comparisons, MAIC) av studierna FIGHT-202 och ABC-06. För studiedeltagare i ABC-06 är

information om FGFR2-fusionsstatus inte tillgänglig då molekyllärgenetisk screening inte ingick i studien.

Vid ansökt AUP är läkemedelskostnaden för Pemazyre vid rekommenderad dos cirka 94 000 kronor per månad. Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där kostnader och effekter för behandling med Pemazyre jämförs med kemoterapi (FOLFOX) i en indirekt jämförelse. Risken för att patienten ska avlida antas avta över tid i företagets analys. Företaget antar att cirka 13 procent av patienterna i Pemazyre-armen är vid liv efter fem år och att enstaka patienter som behandlats med Pemazyre fortfarande var vid liv efter 30 år. Samtliga patienter i kontrollarmen har avlidit strax efter två och ett halvt år i företagets analys.

I företagets grundscenario vinner patienter som behandlas med Pemazyre 1,22 kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) jämfört med kemoterapi och kostnaden per vunnet QALY uppgår till ca 900 000 kronor.

Företaget har anfört att TLV bör acceptera en högre kostnad per vunnet QALY för Pemazyre vid behandling av kolangiokarcinom. Företaget framför att det rör sig om en ovanlig cancerform med dålig prognos då det saknas effektiva behandlingsalternativ. Företaget uppskattar att 7–10 patienter årligen kan komma att bli aktuella för behandling med Pemazyre. Företaget framför att RWD-studier bekräftat behandlingseffekt av Pemazyre och att målriktade behandlingar ger en överlevnadsvinst i jämförelse med kemoterapi.

## **SKÄLEN FÖR BESLUTET**

### **Tillämpliga bestämmelser m.m.**

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att 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.

I förarbetena till förmånslagen 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. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

### **TLV gör följande bedömning**

#### *Sjukdomstillståndets svårighetsgrad är mycket hög*

TLV bedömer att svårighetsgraden för sjukdomstillståndet är mycket hög då tillståndet saknar bot, medför påtagligt försämrad livskvalitet och leder till en mycket förtida död. Diagnos ställs oftast först vid avancerad sjukdom där medianöverlevnad är runt ett år.

#### *Kemoterapi (FOLFOX) och symtomlindrande behandling är relevanta jämförelsealternativ till Pemazyre*

TLV bedömer, liksom företaget, att relevant jämförelsealternativ till Pemazyre är kombinationsbehandling med fluorouracil, oxaliplatin och kalciumfolinat (FOLFOX). TLV konstaterar utifrån rådande kunskapsläge, behandlingsrekommendationer och konsultation med klinisk expert att FOLFOX är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ. Behandling med kemoterapi kan ha nytta i form av förlängd överlevnad men effekten är blygsam. Behandlingsregim FOLFOX har inte tidigare utvärderats av TLV. Då läkemedlen som ingår i behandlingsregimen finns tillgängliga som generika bedömer TLV att behandlingsregimen FOLFOX kan antas vara kostnadseffektiv.

En del patienter tål inte kemoterapi och för dessa patienter bedöms enbart symtomlindrande behandling utgöra ett jämförelsealternativ.

TLV gör endast en hälsoekonomisk bedömning av Pemazyre jämfört med kemoterapi (FOLFOX). Samtliga patienter får symtomlindrande behandling. Effekten av att lägga till kemoterapi är liten, och kostnaderna för kemoterapi är låga. Resultatet förväntas därför bli likartat vid en hälsoekonomisk bedömning av Pemazyre mot enbart symtomlindrande behandling.

#### *I jämförelse med kemoterapi har Pemazyre en bättre effekt då den ger en förlängd överlevnad, men storleken på överlevnadsvinsten är osäker*

TLV bedömer att effekten av Pemazyre är kliniskt relevant. Enligt TLV ger den en längre överlevnad för patienter med kolangiokarcinom där genetiska förändringar i FGFR2 har påvisats i en sjukdomsfas där behandlingen främst är palliativ. Rapporterad OS för patienter behandlade med Pemazyre i pivotal studie FIGHT-202 är 17,5 månader. Denna medianöverlevnad stöds av RWD som visar att effekten av Pemazyre i klinisk vardag är i linje med den behandlingseffekt som observerats i FIGHT-202.

I företagets indirekta jämförelse innebär behandling med Pemazyre en överlevnadsvinst på cirka ett år jämfört med kemoterapibehandlade patienter i studien ABC-06. Resultaten vad gäller den förväntade överlevnadsvinsten är dock förenad med stor osäkerhet. Den relativa effekten mellan Pemazyre och jämförelsealternativet har inte analyserats specifikt i en patientgrupp med bekräftade relevanta genetiska förändringar i FGFR2. Den indirekta jämförelsen har inte tagit hänsyn till alla faktorer som kan inverka på patienters prognos eller effekten av behandling. Då studier visat att patienter med genetiska förändringarna i FGFR2 har bättre prognos och överlevnad i jämförelse med patienter utan dessa genetiska förändringar kan företagets jämförelse ge en överskattning avseende Pemazyres effektfördel. Företaget menar å sin sida att FGFR2-status möjligtvis samvarierar med andra faktorer av prognostisk betydelse, så som ålder och kön, vilka beaktats i jämförelsen. Vidare framför företaget att frågan om FGFR2-prognostiska roll är kontroversiell och inte fastställd då studier visat motstridiga resultat.

FGFR2 prognostiska betydelse har i huvudsak undersökts i retrospektiva studier. Retrospektiv studiedesign, bristfällig datarapportering och studier med få FGFR2-fusionspositiva patienter gör det svårt att dra några säkra slutsatser om FGFR2 prognostiska betydelse. TLV anser att det utifrån underlaget är oklart om FGFR2-status inverkar på prognos och överlevnad och i vilken utsträckning olika prognostiska faktorer och effektmodifierare samvarierar.

*Den hälsoekonomiska analysen visar att kostnaden per vunnet QALY är högre än vad TLV vanligtvis accepterar*

TLV bedömer osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen som hög. Det beror främst på osäkerheter gällande relativ överlevnad.

Företagets antagande om överlevnaden i kontrollarmen underskattar överlevnaden relativt Kaplan-Meier data från ABC-06 under en betydande tidsperiod. TLV väljer därför en extrapolering som ger en något bättre överlevnad i kontrollarmen. TLV:s justering innebär att det förekommer enstaka patienter som lever upp till 4 år, vilket är mer i enlighet med expertutlåtande om överlevnaden för patientgruppen i stort. Efter konsultation med klinisk expert anser TLV att företagets uppskattning av överlevnaden i Pemazyre-armen är något överskattad. TLV:s extrapolering innebär att enstaka patienter fortfarande är vid liv upp till 13 år efter behandlingsstart, då stödet för att anta en lång överlevnad efter behandling med Pemazyre är begränsat.

I TLV:s grundscenario vinner patienterna som behandlas med Pemazyre 0,95 QALY jämfört med de som behandlas med kemoterapi. Kostnaden per vunnet QALY för Pemazyre jämfört med kemoterapi är cirka 1,2 miljoner kronor. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan strax under 1 miljon och 1,7 miljoner kronor.

I merparten av TLV:s analyser ligger resultaten i ett relativt snävt spann kring TLV:s grundscenario, utöver en känslighetsanalys där TLV minskar skillnaden i total överlevnad genom att justera upp förväntad överlevnad i kontrollarmen (FOLFOX). Vid den nämnda justeringen av kontrollarmen undersöks FGFR2-fusion/rearrangemangs prognostiska betydelse, men det är utifrån underlaget oklart hur stor inverkan FGFR2-status har på överlevnaden. TLV kan konstatera att med den nämnda justeringen så antas överlevnaden i kontrollarmen vara högre än den överlevnad från diagnos som har rapporterats för patienter aktuella för onkologisk behandling enligt nationella kvalitetsregister (år 2017–2022). Det innebär att inte enbart patienter som får behandling i andra eller senare behandlingslinjer inkluderas.

TLV inkluderar vanligen kostnaden för de test som krävs för att identifiera patienter som kan vara aktuella när nya målinriktade behandlingar introduceras. En sådan testning kommer sannolikt att bli en del av rutinsjukvården framöver och därmed inte enbart utföras inför målinriktade behandling. TLV har därför genomfört en känslighetsanalys där kostnaden för molekylärgenetisk testning antas vara noll kronor, vilket ger en kostnad per vunnet QALY på strax under en miljon kronor.

Kostnaden per vunnet QALY för Pemazyre jämfört med kemoterapi uppgår till cirka 1,2 miljoner kronor, vilket är högre än vad TLV vanligtvis accepterar för tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

1082/2024

Det föreligger skäl att acceptera en högre kostnad än vad TLV vanligtvis gör

Företaget har anfört att det föreligger skäl att acceptera en högre kostnad än vad TLV vanligtvis gör.

TLV har i några tidigare ärenden accepterat en högre kostnad per vunnet QALY än vad TLV vanligtvis gör i förhållande till det aktuella tillståndets svårighetsgrad (exempelvis dnr 1967/2015 och 3046/2018). TLV har då konstaterat att det under särskilda förutsättningar kan vara rimligt att ett medicinskt tillståndets sällsynthet motiverar en högre kostnad i förhållande till effekten och nyttan av läkemedlet samt att förutsättningarna är att det ska vara ett mycket svårt sjukdomstillstånd, mycket god behandlingseffekt och att det saknas andra kliniskt relevanta behandlingsalternativ - förutom att det rör sig om få patienter.

TLV konstaterar att kolangiokarcinom är en sällsynt cancerform som innebär kort överlevnad med påtagligt försämrad livskvalitet. Vidare konstaterar TLV att det är en begränsad patientgrupp, endast patienter med FGFR2-fusion/rearrangemang, som är aktuella för behandlingen med Pemazyre. TLV uppskattar att omkring 10–15 patienter skulle kunna identifieras med de aktuella genetiska förändringarna i FGFR2 och sannolikt kommer inte alla att vara aktuella för behandling med Pemazyre. Det rör sig således om ett fåtal patienter och som ovan konstaterats är svårighetsgraden för tillståndet mycket hög.

TLV finner således att det är fråga om ett mycket svårt sjukdomstillstånd med få patienter som är aktuella för behandling med Pemazyre samt att alternativa sjukdomsmodifierande behandlingar saknas.

Frågan är då om det kliniska underlag företaget gett in med tillräcklig styrka visar en sådan klinisk effekt som krävs för att acceptera en högre kostnad än vad TLV vanligtvis gör.

Det som talar emot att effekten av Pemazyre är tillräckligt god för att en högre kostnad ska kunna accepteras är de indirekta jämförelserna och huruvida genetiska förändringar i FGFR2 inverkar på resultatet. Indirekta jämförelser av studier innebär alltid en större osäkerhet. Den relativa effekten mellan Pemazyre och jämförelsealternativet har inte analyserats specifikt i en patientgrupp med bekräftade relevanta genetiska förändringar i FGFR2. Studier har bland annat visat att närvaro av genetiska förändringar i FGFR2 kan vara prognostiskt gynnsamt med längre överlevnad i jämförelse med patienter utan dessa genetiska förändringar. De studier som i dagsläget finns visar dock motstridiga resultat avseende denna prognostiska betydelse och dess inverkan på överlevnaden. De motstridiga resultaten medför således en osäkerhet vad gäller uppskattningen av hur stor den uppmätta effektfördelen är för de patienter som får behandling med Pemazyre.

Det som talar för en klinisk effekt av tillräcklig styrka är att Pemazyre förlänger överlevnaden för patienter i en sjukdomsfas där dessa annars får behandling med kemoterapi vars effekt är blygsam. Därtill visar RWD på en klinisk effekt av Pemazyre vilket stödjer resultaten som rapporterats i FIGHT-202-studien, som ligger till grund för den hälsoekonomiska analysen. Detta visar enligt TLV en sådan klinisk effekt som krävs för att skälen för att acceptera en högre kostnad än TLV vanligtvis gör väger tyngre.

TLV finner sammanfattningsvis att det föreligger skäl att acceptera en högre kostnad per vunnet QALY än vad TLV vanligtvis gör.

1082/2024

Den högre kostnaden per vunnet QALY är rimlig

Av TLV:s praxis framgår att den högre kostnaden TLV accepterar inte kan vara hur hög som helst, utan att även denna måste vara rimlig. TLV:s grundscenario visar att kostnaden per vunnet QALY för Pemazyre jämfört med kemoterapi är cirka 1,2 miljoner kronor. Mot bakgrund av sjukdomens svårighetsgrad, att det är fråga om få patienter som saknar alternativ sjukdomsmodifierande behandling samt med beaktande av läkemedlets effekt bedömer TLV att det finns skäl att acceptera den högre kostnaden per vunnet QALY.

TLV:s sammanlagda bedömning

Vid en samlad bedömning finner TLV att det föreligger skäl för att acceptera en högre kostnad per vunnet QALY än vad TLV vanligtvis gör vid sjukdomstillstånd med mycket hög svårighetsgrad. TLV bedömer att kostnaderna för användningen av Pemazyre är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Eva Swahn, överläkaren Inge Eriksson, överläkaren Margareta Berglund Rödén, läkemedelschefen Maria Landgren, universitetslektorn Martin Henriksson, forskningsansvarige Monica Persson och professorn Sofia Kälvemark Sporrang. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Sofi Eriksson. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Sofie Sjöborg och juristen Minna Klintz Syrén deltagit.

Staffan Bengtsson

Sofi Eriksson

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.