

## Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

# Alunbrig (brigatinib)

### Utvärderad indikation

Alunbrig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte tidigare behandlats med en ALK-hämmare.

### Förslag till beslut

Bifall med villkor

Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja sig från förslaget i detta underlag.

Vissa uppgifter har utelämnats i detta underlag, eftersom de bedöms omfattas av sekretess.

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Alunbrig
Aktiv substans	Brigatinib
ATC-kod	Lo1XE43
Beredningsform	Filmragerade tabletter
Företag	Takeda Pharma AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2020-10-13
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	ALK-positiv icke-småcellig lungcancer
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Alecensa (alektinib)
Antal patienter i Sverige	[-----] patienter i första linjen varav [-----] patienter förväntas behandlas med Alunbrig enligt företaget
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]
Terapiområdets omsättning per år	[-----]

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Alunbrig	90 mg x 7 + 180 mg x 21	28 tabletter	46 673,89	47 653,62
Alunbrig	180 mg	28 tabletter	46 673,89	47 653,62
Alunbrig	90 mg	28 tabletter	34 994,08	35 740,22
Alunbrig	30 mg	28 tabletter	11 634,47	11 913,41
Alunbrig	90 mg	7 tabletter	11 634,47	11 913,41
Alunbrig	30 mg	56 tabletter	23 314,27	23 826,81

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Jan Wahlström (medicinsk utredare), Ida Ahlin (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: 800/2020

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	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.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	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

<b>Apotekens försäljningspris</b>	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

<b>Avtalat pris</b>	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.
<b>Företagets pris</b>	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.  Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

Förslag till beslut: **Bifall med villkor**

### **Villkorstext**

Företaget ska inkomma med indirekta jämförelser mot Alecensa baserat på uppdaterade data för total överlevnad senast 2021-10-31.

- Lungcancer indelas i två huvudgrupper; icke-småcellig lungcancer (NSCLC) och småcellig lungcancer. Ungefär 80 procent av alla lungcancerfall är icke-småcellig lungcancer. Två till sju procent av alla patienter med NSCLC utvecklar sjukdomen på grund av genetiska mutationer i proteinet anaplastiskt lymfomkinas (ALK). Dessa patienter sägs då ha ALK-positiv NSCLC.
- Den aktiva substansen brigatinib är en hämmare av den muterade formen av ALK.
- Alunbrig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som inte tidigare behandlats med en ALK-hämmare. Det innebär att Alunbrig i dagsläget ska användas som första linjens behandling.
- TLV bedömer svårighetsgraden av sjukdomen som mycket hög.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Alunbrig är Alecensa (alektinib).
- Det kliniska underlaget för Alunbrig i första linjens behandling baseras på studien ALTA-1L, vilken visar på en statistiskt signifikant förlängning av progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med Xalkori (krizotinib), medan data för total överlevnad (OS) är omogna och inte antyder någon statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna, till vilket även studiens design kan ha bidragit.
- Det finns ingen direkt jämförande studie mellan Alunbrig och Alecensa. Företaget har därför gjort indirekta jämförelser vilka TLV bedömer visar på jämförbar effekt med avseende på PFS, medan resultaten är osäkra vad gäller OS. En förnyad indirekt jämförelse vid nästa data cutoff är därför påkallad.
- Den dagliga läkemedelskostnaden för rekommenderad standarddosering, vid sedan tidigare fastställt AUP, vid behandling med Alunbrig uppgår till 1 702 kronor. Läkemedelskostnaden per månad ligger något över 50 000 kronor.
- Läkemedelskostnaden vid fastställt AUP för Alunbrig är i nivå med den för Alecensa.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Alunbrig ska ingå i läkemedelsförmånerna med villkor. Ansökan föreslås därför bifallas med villkor.

# Innehållsförteckning

---

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag .....	1
2.1	ALK-positiv icke-småcellig lungcancer.....	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
3	Hälsoekonomi .....	12
3.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	12
4	Subvention och prisnivåer i andra länder .....	13
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	13
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	13
5	Regler och praxis.....	14
5.1	Den etiska plattformen .....	14
5.2	Författningstext m.m. ....	14
5.3	Praxis.....	14
6	Sammanvägning .....	15
	Bilagor.....	16
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	16

# 1 Bakgrund

---

Alunbrig är idag subventionerat för andra linjens behandling av icke-småcellig lungcancer med följande begränsning: ”Subventioneras endast som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib.” (Diarienummer: 2785/2018). Företaget har nu ansökt om subvention för behandling med Alunbrig i första linjen i enlighet med uppdaterad indikation för läkemedlet.

## 2 Medicinskt underlag

---

### 2.1 ALK-positiv icke-småcellig lungcancer

*Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från det Nationella Vårdprogrammet 2019<sup>1</sup>.*

Varje år drabbas cirka 3 800 personer av lungcancer i Sverige. Det finns två huvudtyper av lungcancer: småcellig och icke-småcellig lungcancer (NSCLC<sup>2</sup>). NSCLC är den vanligast förekommande formen och utgör ungefär 80-85 procent av all lungcancer. De två vanligaste formerna av NSCLC är adenokarcinom och skivepitelcellscancer, där adenokarcinom är den vanligast förekommande formen.

Enligt Socialstyrelsen<sup>3</sup> har cirka 70 procent av alla personer med lungcancer en långt framskriden sjukdom (stadium IIIB–IV) redan vid diagnos och går då i många fall inte att bota. De drabbas ofta av svår smärta, hosta, andnöd och ångest. Ungefär 75 procent av personer med lungcancer i dessa stadier dör inom ett år.

Två till sju procent av patienterna med NSCLC har en specifik genmutation, en fusion mellan två gener (EML4<sup>4</sup> och ALK<sup>5</sup>). Muterat ALK leder till onormala signaler som stimulerar cancer-celler att växa och dela sig på ett okontrollerat sätt. ALK-mutation som orsak till lungcancer är vanligare hos yngre individer, icke-rökare, personer som röker av mindre omfattning och patienter med lungcancer av typen adenokarcinom.

Hjärnmetastaser är vanliga vid ALK-positiv NSCLC och kan förekomma hos cirka 30 procent av patienterna redan vid diagnostillfället. Frekvensen kan öka upp till 70 procent hos patienter som progredierar trots behandling med ALK-hämmare i första linjen.

### 2.2 Läkemedlet

Alunbrig innehåller den aktiva substansen brigatinib. Läkemedlet fick marknadsgodkännande i Europa för andra linjens behandling i november 2018 inom ramen för en central godkännandeprocédur. Läkemedlet fick godkännande för behandling i första linjen 2020-04-01.

#### 2.2.1 Indikation

Alunbrig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte tidigare behandlats med en ALK-hämmare.

---

<sup>1</sup> Lungcancer. Nationellt vårdprogram 2019-04-09

<sup>2</sup> Non-small cell lung cancer

<sup>3</sup><https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/slutliga-riktlinjer/lungcancer/>

<sup>4</sup> EML4= Echinoderm microtubule-associated proteinlike 4

<sup>5</sup> ALK= anaplastiskt lymfomkinas

## 2.2.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen brigatinib är en tyrosinkinashämmare riktad mot den muterade formen av ALK. När ALK-aktiviteten hämmas kan cancerens tillväxt och spridning minska. Brigatinib uppvisar effekt mot muterade former av ALK-enzymet, inklusive vissa mutationer som är ansvariga för resistens mot ALK-hämmare.

## 2.2.3 Dosering/administrering

ALK-positiv NSCLC-status ska ha konstaterats innan Alunbrig sätts in.

Rekommenderad startdos av Alunbrig är 90 mg en gång dagligen de första 7 dagarna, därefter 180 mg en gång dagligen. Behandlingen ska pågå så länge klinisk nytta kan observeras.

Behandlingsavbrott och/eller dosminskning kan bli nödvändigt på basis av individuell säkerhet och tolerabilitet.

## 2.3 Behandling och svårighetsgrad

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Enligt de svenska riktlinjerna<sup>6</sup> ska patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som tidigare inte behandlats med ALK-hämmare i första hand erbjudas behandling med en ALK-hämmare. De tillgängliga ALK-hämmarna på den svenska marknaden godkända för användning i första linjen är Xalkori (krizotinib), Zykadia (ceritinib) och Alecensa (alektinib).

### 2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget uppger att det relevanta jämförelsealternativet till Alunbrig är Alecensa (alektinib), eftersom denna produkt har samma indikation som Alunbrig och är det alternativ som senast genomgått en utvärdering av TLV och då bedömdes vara kostnadseffektiv gentemot Xalkori (krizotinib).

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer i likhet med företaget att Alecensa (alektinib) utgör det mest relevanta jämförelsealternativet till Alunbrig.

### 2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är obotligt och leder till förtida död. Behandlingen är palliativ och syftar till att lindra symtom och förlänga livet.

---

<sup>6</sup> Lungcancer. Nationellt vårdprogram 2019-04-09

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 2.4.1 Kliniska studier

Effekten och säkerheten av brigatinib vid ALK+ NSCLC har utvärderats i fas 3-studien ALTA-1L<sup>7,8</sup>, vilken ligger till grund för det europeiska marknads godkännandet.

Tabell 1. Sammanfattning över ALTA-1L

Studiedesign	Studiepopulation	Jämförelsealternativ	Effekt-mått	Utfall
Fas 3, randomiserad, öppen, multicenter	Patienter med lokalt avancerad eller metastaserande ALK+ NSCLC som inte tidigare erhållit behandling med ALK-hämmare	Brigatinib (B) vs Krizotinib (K)  n=137 vs n=138	PFS OS ORR iORR	<u>PFS (BIRC)</u> B: 24,0 mån K: 11,0 mån HR 0,48 (95% KI 0,35-0,68, p<0,001) <u>OS</u> B: ej uppnått K: ej uppnått HR 0,92 (95% KI 0,57-1,47) <u>ORR</u> B: 74% K: 62% p<0,05 <u>iORR</u> B: 66% K: 16% p<0,0001

PFS = Progressionsfri överlevnad i median, OS = Total överlevnad i median, ORR = Objektiv tumörrespons i procent, iORR = intrakraniell ORR, BIRC = oberoende kliniska bedömare (blinded independent review committee), HR = hasardkvot (hazard ratio), KI = konfidensintervall

### Metod

ALTA-1L är en pågående randomiserad, multicenter, öppen fas 3-studie som syftar till att undersöka effekten av brigatinib jämfört med krizotinib hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserande ALK+ icke-småcellig lungcancer som inte tidigare erhållit behandling med ALK-hämmare.

För att inkluderas måste patienterna vara minst 18 år och ha histologiskt/cytologiskt verifierad stadium IIIB eller IV ALK+ NSCLC.

Totalt 275 patienter inkluderades och randomiserades (1:1) till att antingen erhålla brigatinib (initialt 90 mg dagligen under 7 dagar, därefter 180 mg dagligen, oralt) eller krizotinib (250 mg två gånger dagligen, oralt). Patienterna stratifierades genom förekomst av intrakraniella CNS (iCNS)-metastaser samt föregående kemoterapi. Baslinjekarakteristika visas i Tabell 2.

Patienter som tidigare fått behandling med tyrosinkinashämmare, inklusive ALK-hämmare, exkluderades medan det var tillåtet att ha genomgått en tidigare behandlingsomgång med kemoterapi. Exempel på andra exklusionskriterier var symtomatiska CNS-metastaser vid screening, okontrollerad eller aktiv kardiovaskulär sjukdom, okontrollerad hypertoni samt tidigare eller pågående interstitiell lungsjukdom<sup>9</sup>, läkemedelsrelaterad pneumonit<sup>10</sup> eller strålningspneumonit.

<sup>7</sup> DR Camidge, H Kim, M Ahn, J Yang, J Han, J Lee, *et al.*, "Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer." *N Engl J Med*, vol. 379, pp. 2027-2039, Nov 22 2018

<sup>8</sup> Alunbrig CHMP Extension of indication variation assessment report. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/CHMP/68909/2020

<sup>9</sup> En heterogen grupp sjukdomar som kan leda till fibros (ärrvävnadsomvandling) i lungorna

<sup>10</sup> Lunginflammation orsakad av andra faktorer än bakterier/virus. Utlösande faktorer kan t.ex. vara läkemedel, kemiska ämnen eller andra autoimmuna sjukdomar



Tabell 2. Baslinjekarakteristika i ALTA-1L

Table 1. Baseline Patient Characteristics in the Intention-to-Treat Population.*			
Characteristic	Brigatinib (N=137)	Crizotinib (N=138)	Total (N=275)
Age — yr			
Median	58	60	59
Range	27–86	29–89	27–89
Female sex — no. (%)	69 (50)	81 (59)	150 (55)
Race — no. (%)†			
Non-Asian	78 (57)	89 (64)	167 (61)
Asian	59 (43)	49 (36)	108 (39)
ECOG performance-status score — no. (%)‡			
0 or 1	131 (96)	132 (96)	263 (96)
2	6 (4)	6 (4)	12 (4)
History of tobacco use — no. (%)			
Never smoked	84 (61)	75 (54)	159 (58)
Former smoker	49 (36)	56 (41)	105 (38)
Current smoker	4 (3)	7 (5)	11 (4)
Stage of disease at trial entry — no. (%)			
IIIB	8 (6)	12 (9)	20 (7)
IV	129 (94)	126 (91)	255 (93)
Histologic type — no. (%)			
Adenocarcinoma	126 (92)	137 (99)	263 (96)
Adenosquamous carcinoma	3 (2)	1 (1)	4 (1)
Squamous-cell carcinoma	4 (3)	0	4 (1)
Large-cell carcinoma	2 (1)	0	2 (1)
Other	2 (1)	0	2 (1)
ALK status assessed locally with the use of FDA-approved test — no. %§	123 (90)	112 (81)	235 (85)
Brain metastases — no. (%)¶	40 (29)	41 (30)	81 (29)
Previous radiotherapy to brain — no. (%)	18 (13)	19 (14)	37 (13)
Previous chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic disease — no. (%)	36 (26)	37 (27)	73 (27)

Behandlingen fortsatte fram till objektiv sjukdomsprogression, oacceptabla biverkningar, död eller behandlingsutsättning oavsett orsak. Vid progression hos patienter i brigatinibarmen kunde behandlande läkare välja att fortsätta behandlingen om det förelåg en klinisk nytta. Patienter i krizotinibarmen som progredierade tilläts göra en övergång (cross-over) till brigatinib (progressionen bedömdes av externa bedömare som inte kände till patientens behandling).

Studiens primära effektmått var:

- progressionsfri överlevnad (**PFS<sup>11</sup>**), fastställd av oberoende kliniker som inte kände till patientens behandling i studien (**PFS BIRC<sup>12</sup>**). De kriterier för respons som användes vid bedömningen var de gängse för solida tumörer (RECIST version 1.1).

<sup>11</sup> Progression-free survival. Tiden från randomisering till antingen död oavsett orsak eller sjukdomsprogression

<sup>12</sup> Blinded independent review committee (oberoende kliniska bedömare)

Sekundära effektmått var bland andra

- total överlevnad (**OS**<sup>13</sup>)
- objektiv responsfrekvens (**ORR**<sup>14</sup>)
- intrakraniell ORR
- intrakraniell PFS
- responsens varaktighet (**DOR**<sup>15</sup>)

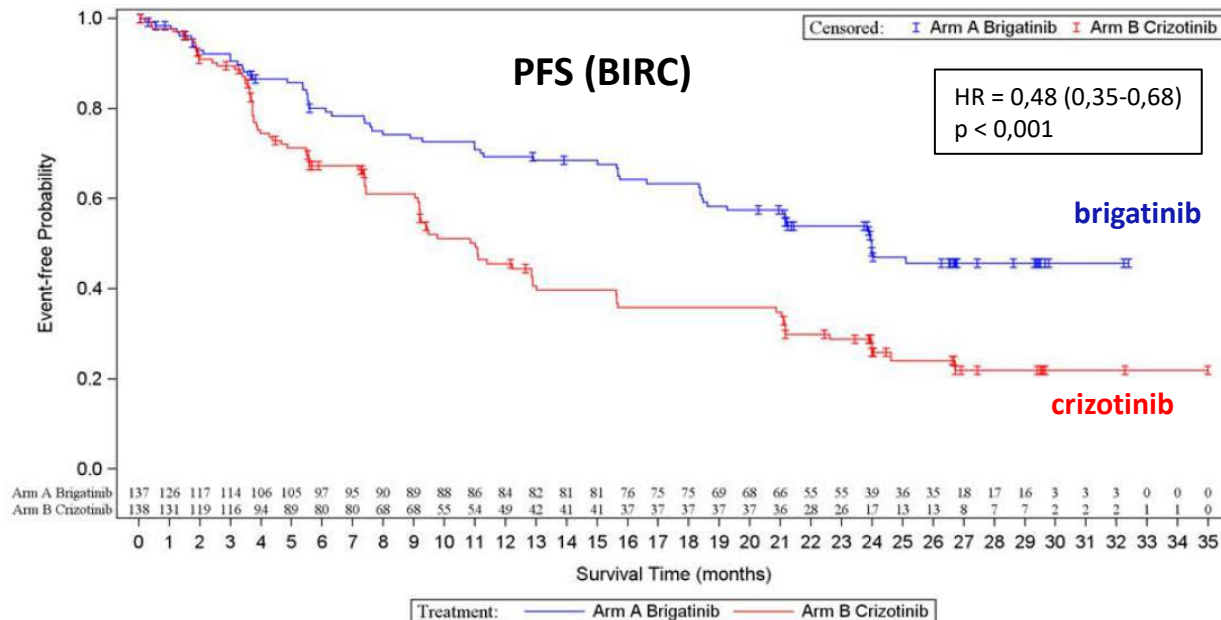
## Resultat

Data från den första interimanalysen (februari 2018) har publicerats<sup>16</sup>. Företagets ansökan bygger på resultatet från den andra interimanalysen av studien i juni 2019, och dessa data återfinns även i utredningsprotokollet från det europeiska läkemedelsverket (EMA)<sup>17</sup>.

Vid den senare analysen var medianbehandlingstid 24,3 månader för brigatinib och 8,4 månader för krizotinib. Medianuppföljningstid var 24,9 respektive 15,2 månader.

Mediantiden för PFS enligt oberoende kliniska bedömare var 24,0 månader i brigatinib-gruppen jämfört med 11,0 månader i krizotinib-gruppen. Hasardkvoten för PFS var 0,48 (95% KI 0,35-0,68,  $p < 0,001$ ) till förmån för behandling med brigatinib. Mediantiden för PFS enligt bedömning från behandlande läkare var 24,9 månader för brigatinib och 9,2 månader för krizotinib. I figuren nedan (Figur 1) redovisas Kaplan-Meier-kurvor för PFS enligt oberoende bedömare (PFS BIRC) (ITT-analys<sup>18</sup>).

Figur 1. Kaplan-Meier-kurvor över progressionsfri överlevnad (PFS) enligt oberoende kliniska bedömare i ALTA-1L



<sup>13</sup> Overall survival

<sup>14</sup> Objective response rate. Andelen patienter med fullständig eller partiell tumörkrympning

<sup>15</sup> Duration of response. Tiden från dokumenterad tumörrespons till sjukdomsprogression

<sup>16</sup> DR Camidge, H Kim, M Ahn, J Yang, J Han, J Lee, *et al.*, "Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer," *N Engl J Med*, vol. 379, pp. 2027-2039, Nov 22 2018

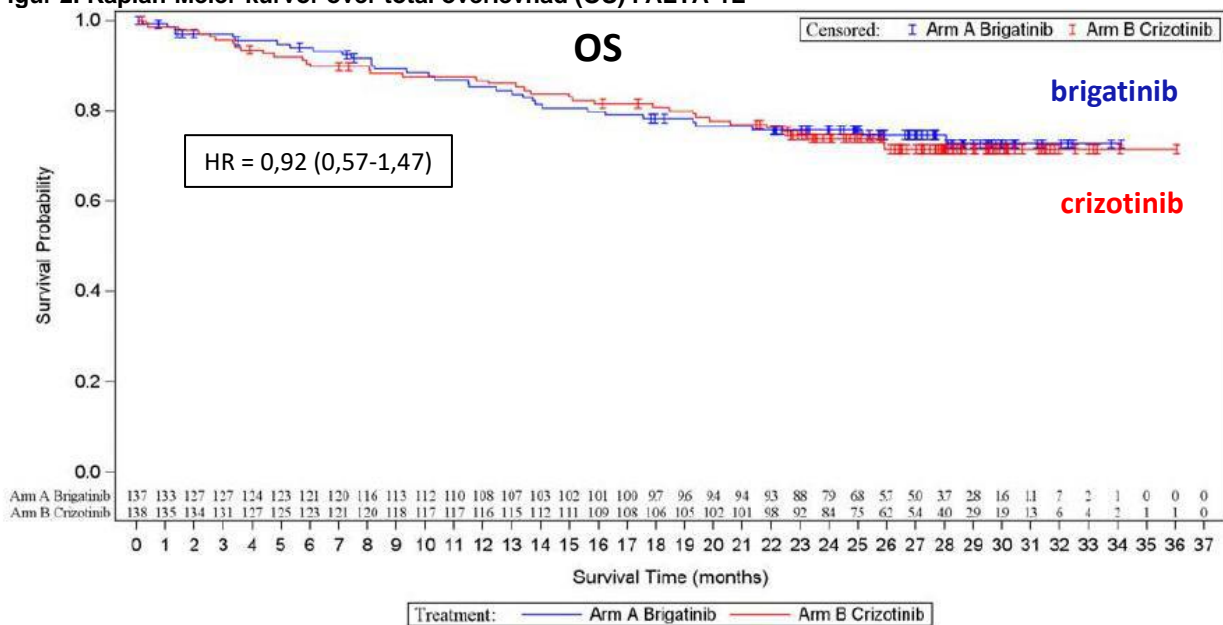
<sup>17</sup> Alunbrig CHMP Extension of indication variation assessment report. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/CHMP/68909/2020

<sup>18</sup> Intention to treat. Termen syftar till att man ska analysera data i den patientgrupp de ursprungligen randomiserades till.

Den objektiva responsfrekvensen (ORR) var 73,7% i brigatinib-gruppen och 61,6% i krizotinib-gruppen ( $p=0,0342$ ). Uppdelat på fullständigt terapisvar (CR<sup>19</sup>) respektive partiellt svar (PR<sup>20</sup>) var andelen patienter följande: brigatinib (CR 14,6%, PR 59,6%) och krizotinib (CR 8,7%, PR 52,9%).

Vid analysstillfället hade median-OS inte uppnåtts i någon av behandlingsgrupperna. I gruppen som behandlats med brigatinib hade 33 patienter (24,1%) avlidit jämfört med 37 patienter (26,8%) i krizotinib-gruppen. Av patienterna som randomiserats till krizotinib hade 61 individer (44%) progredierat och gått över till behandling med brigatinib. Hasardkvoten för OS baserat på randomiserad behandling var 0,92 (95% KI 0,57-1,47). I figuren nedan (Figur 2) redovisas Kaplan-Meierkurvor för OS (ITT-analys).

Figur 2. Kaplan-Meier-kurvor över total överlevnad (OS) i ALTA-1L



Patienter med mätbara hjärnmetastaser vid baslinjen hade en intrakraniell objektiv responsfrekvens (iORR) på 77,8% i brigatinib-gruppen men bara 26,1% i krizotinib-gruppen. Odds-kvoten var 11,67 (95% KI 2,15-63,27,  $p=0,0014$ ) till fördel för brigatinib. Liknande resultat erhöles för patienter med icke-mätbara hjärnmetastaser respektive hjärnmetastaser över huvud taget. Responsens varaktighet intrakraniellt (iDOR) hos patienter med hjärnmetastaser var i median 24,0 månader i brigatinib-gruppen och 9,2 månader i krizotinib-gruppen.

Mediantiden för intrakraniell PFS (iPFS) hos patienter med hjärnmetastaser vid baslinjen var 24,0 månader med brigatinib som behandling och 5,6 månader med krizotinib och motsvarande hasardkvot var 0,31 (95% KI 0,17-0,56,  $p<0,0001$ ).

Stratifiering efter förekomst av hjärnmetastaser visade en minskad risk för progression eller död (s.k. PFS-händelser hos patienter som behandlats med brigatinib bland såväl de som hade hjärnmetastaser (HR 0,25, 95% KI 0,14-0,26,  $p<0,0001$ ) som de som inte hade hjärnmetastaser (HR 0,65, 95% KI 0,44-0,97,  $p<0,05$ ).

Stratifiering efter föregående kemoterapi visade att brigatinibbehandling resulterade i minskad risk för progression eller död både hos patienter som genomgått kemoterapi (HR 0,44, 95% KI 0,23-0,83,  $p=0,01$ ) och hos patienter som inte fått kemoterapi (HR 0,52, 95% KI 0,35-0,77,  $p=0,001$ ).

<sup>19</sup> Complete response  
<sup>20</sup> Partial response

Dessutom gjordes subgruppsanalyser på fördefinierade subgrupper enligt patientkarakteristika vid baslinjen (bl a kön, etnicitet (asiatisk/icke-asiatisk), ECOG score<sup>21</sup>), vilka visade på samstämmiga resultat avseende PFS.

### **Biverkningar enligt produktresumén och CHMP assessment report**

Bland de vanligaste biverkningarna som rapporterades ( $\geq 25$  %) med Alunbrig i den rekommenderade dosregimen var diarré, anemi, illamående, trötthet, hosta, hudutslag, myalgi, huvudvärk, hypertoni, dyspné och kräkningar.

De vanligaste allvarliga biverkningar som rapporterades ( $\geq 2$  %) med Alunbrig i den rekommenderade dosregimen, förutom biverkningar relaterade till tumörprogression, var pneumoni, pneumonit, dyspné och feber.

EMA<sup>22</sup> skriver i sin slutsats<sup>23</sup> angående säkerhet att toxiciteter associerade med brigatinib är väl kända och att uppdaterade data från andra interimanalyser av ALTA-1L bekräftar att säkerhetsprofilen för brigatinib som första linjens behandling är acceptabel och inga nya säkerhetsfrågor har rests. EMA skriver också att det är särskilt betryggande att det inte tillkommit några nya fall av EOPE (early-onset pneumonitis) och att de fall som inträffat kunde hanteras kliniskt.

### **Slutsatser i EMA:s utvärdering av Alunbrig vid ALK+ NSCLC**

Det primära effektmåttet, vilket uppnåddes, var progressionsfri överlevnad (PFS BIRC). En statistiskt signifikant förlängning med 13 månader av mediantiden för PFS observerades med brigatinib jämfört med krizotinib. Denna förlängda PFS är kliniskt av högt värde för patientgruppen i fråga.

Det sekundära effektmåttet objektiv responsfrekvens (ORR) ökades med ca 10% på brigatinib jämfört med krizotinib, vilket anses vara kliniskt relevant, eftersom det innebär bättre kontroll av sjukdomen och symptomb lindring. Det noteras att fler patienter hade ett bekräftat CR med brigatinib.

Intrakraniell ORR för patienter med hjärnmetastaser förbättras påtagligt med brigatinib jämfört med krizotinib. Detta stöds ytterligare av resultaten för intrakraniell PFS hos patienter med hjärnmetastaser vid baslinjen.

Studien visar en överlägsen PFS med brigatinib oberoende av om hjärnmetastaser fanns vid baslinjen, vilket tyder på att brigatinib kan förebygga uppkomsten av hjärnmetastaser, eftersom hjärnan ofta är den lokalisering där progression sker.

Angående OS-data konstateras att dessa fortfarande är omogna, men att det inte finns några indikationer på en negativ effekt av brigatinib, och det anses uppmuntrande att OS-händelser inträffar i långsammare takt än förväntat. EMA finner det därför acceptabelt att slutgiltiga OS- och PFS-analyser skickas in senast 2021-06-30.

---

<sup>21</sup> Skala från 0 – 5 över individens förmåga att sköta sina dagliga aktiviteter. 0 innebär att patienten klarar all normal aktivitet utan begränsning och 5 innebär avliden patient.

<sup>22</sup> European Medicines Agency. Det europeiska läkemedelsverket

<sup>23</sup> Alunbrig CHMP Extension of indication variation assessment report. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/CHMP/68909/2020

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att brigatinib visats ha en statistiskt signifikant och bättre effekt med avseende på PFS än krizotinib vid behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande ALK+ NSCLC, som inte tidigare erhållit behandling med ALK-hämmare. OS-data är däremot ännu omogna och kan ha påverkats av studiens design, varför inga säkra slutsatser kan dras i dagsläget. Med hänsyn tagen till säkerhetsprofilen bedöms nytta/riskbalansen för brigatinib vara positiv.

## 2.4.2 Indirekta jämförelser

Det finns ingen studie där brigatinib och alektinib har jämförts direkt med varandra. Företaget har därför genomfört indirekta jämförelser av dessa substansers relativa effekt. Data för brigatinib erhöles från den andra interimanalysen av studien ALTA-1L. Data för alektinib erhöles från studien ALEX (baserad på en patientgrupp med likartade inklusionskriterier) som är en fas 3, randomiserad, öppen studie där alektinib (600 mg två gånger dagligen) jämförts med krizotinib (250 mg två gånger dagligen). Kontrollarmen är alltså densamma i båda studierna. Nyckelfakta om ALEX-studien sammanfattas i tabell 3.

Tabell 3. Sammanfattning över ALEX

Studiedesign	Studiepopulation	Jämförelsealternativ	Effektmått	Utfall
Fas 3, randomiserad, öppen, multicenter	303 patienter med tidigare obehandlad, avancerad ALK+ icke-småcellig lungcancer	Alektinib (A) vs Krizotinib (K) n=152 vs n=151	PFS OS ORR CNS ORR	<u>PFS (IRC)</u> A: 25,7 mån K: 10,4 mån HR 0,50 (95% KI 0,36-0,70, p<0,0001) <u>OS</u> A: ej uppnått K: 57,4 mån HR 0,67 (95% KI 0,46-0,98) <u>ORR</u> A: 83% K: 76% Ingen statistiskt signifikant skillnad <u>CNS ORR</u> A: 59% K: 26% p=0,0002

PFS = Progressionsfri överlevnad i median, OS = Total överlevnad i median, ORR = Objektiv tumörrespons i procent, IRC = oberoende kliniska bedömare (independent review committee), HR = hasardkvot (hazard ratio), KI = konfidensintervall

Resultat från ALEX sammanställdes i en första analys efter 18,6 månaders median-uppföljning i alektinib-gruppen<sup>24</sup>. Senare uppföljningar har gjorts efter 27,8 månader<sup>25</sup>, samt efter 37,8 månader respektive 48,2 månader<sup>26</sup>. Den sista publikationen tillgängliggjordes online 2020-04-29 d.v.s. efter att företaget skickat in sin ansökan om subvention.

## Sammanfattning av resultaten för de viktigaste effektmåtten i ALTA-1L och ALEX

TLV noterar vid en naiv jämförelse mellan studierna (se tabell nedan) att den progressionsfria överlevnaden enligt oberoende bedömare (PFS BIRC) är i median 24 månader med brigatinib och 26 månader med alektinib (motsvarande median-PFS med krizotinob är 11 respektive 10 månader). OS-data visar vid det senaste uppföljningstillfället i ALEX-studien en signifikant skillnad till fördel för alektinib jämfört med krizotinib (medianuppföljningstid i alektinibarmen 48 månader), medan man i ALTA-1L-studien ännu inte kan se någon skillnad i OS mellan

<sup>24</sup> S Peters, DR Camidge, AT Shaw, S Gadgeel, JS Ahn, DW Kim, *et al.*, "Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer," *N Engl J Med*, vol. 377, pp. 829-838, June 6 2017

<sup>25</sup> DR Camidge, R Dziadziuszko, S Peters, T Mok, J Noe, M Nowicka, *et al.*, "Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study," *J Thorac Oncol*, vol. 14, pp. 1233-1243, Mar 20 2019

<sup>26</sup> T Mok, DR Camidge, SM Gadgeel, R Rosell, R Dziadziuszko, DW Kim, *et al.*, "Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study," *Annals of Oncology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.478>.

brigatinib och krizotinib (medianuppföljningstid i brigatinibarmen 25 mån). Den objektiva responsfrekvensen (ORR) var 74% med brigatinib och 83% med alektinib (motsvarande i krizotinib-grupperna var 62% och 76%). En skillnad mellan studierna härvidlag är dock att i ALTA-1L används ORR (BIRC) men i ALEX används ORR (INV<sup>27</sup>).

**Tabell 4. Naiva jämförelser mellan studierna ALTA-1L och ALEX**

Effektmått	Studie	Mediantid (mån)	HR	95% KI
PFS (BIRC)	ALTA-1L	B: 24,0 mån K: 11,0 mån	0,48	0,35-0,68
	ALEX	A: 25,7 mån K: 10,4 mån	0,50	0,36-0,70
OS	ALTA-1L	B: ej uppnått K: ej uppnått	0,92	0,57-1,47
	ALEX	A: ej uppnått K: 57,4 mån	0,67	0,46-0,98

B: brigatinib, A: alektinib, K. krizotinib, PFS = Progressionsfri överlevnad i median, BIRC = oberoende kliniska bedömare (blinded independent review committee), OS = Total överlevnad i median, HR = hasardkvot (hazard ratio), KI = konfidensintervall

## Skillnader mellan studierna ALTA-1L och ALEX

Studierna skiljer sig i vissa avseenden åt vad gäller design och baslinjekarakteristika. Viktiga skillnader summeras i nedanstående tabell.

**Tabell 5. Skillnader i studiedesign ALTA-1L vs ALEX**

	ALTA-1L	ALEX
<b>Behandling</b>	Brigatinib vs krizotinib	Alektinib vs krizotinib
<b>Föregående kemoterapi</b>	JA (26%)	NEJ
<b>Primärt effektmått</b>	PFS BIRC	PFS INV
<b>Crossover tillåtet enligt protokoll</b>	JA Från krizotinib till brigatinib 44% (n=61)	NEJ
<b>Crossover utanför protokoll</b>	JA Från krizotinib till brigatinib ett ospecificerat antal	JA Från krizotinib till alektinib Ca 7%
<b>CNS-metastaser vid baselinjen</b>	30%	40%

PFS = Progressionsfri överlevnad, BIRC = oberoende kliniska bedömare (blinded independent review committee), INV = behandlande läkare (investigator)

## Indirekta jämförelser gjorda av företaget

Företaget har använt tre metoder för de indirekta jämförelserna av brigatinib med alektinib: unadjusted Bucher, anchored MAIC (matched adjusted indirect comparison) och unanchored MAIC.

- I **unadjusted Bucher** bevaras randomiseringen inom respektive studie. Den gemensamma krizotinib-armen är en förutsättning för denna analys.
- Skillnader i studiedesign mellan ALTA-1L och ALEX försvårar tolkningen av indirekta jämförelser. Genom att använda **anchored MAIC** kan man justera för behandlingseffektmodifierande variabler, samtidigt som randomiseringen behålls. [-----].
- Slutligen gjordes en **unanchored MAIC**, vilket innebär att den gemensamma krizotinib-armen utesluts ur analysen, och studierna betraktas som okontrollerade. För att göra detta balanserades data baserat på samtliga prognostiska faktorer och effektmofierare: [-----].

<sup>27</sup> Investigator (behandlande läkare)

Resultaten av indirekta jämförelser av PFS BIRC med de tre nämnda metoderna visas i nedanstående tabell (Tabell 6), [-----]. Punktestimaten för HR ligger nära 1, med vida konfidensintervall huvudsakligen centrerade kring detta värde. Inga signifikanta skillnader föreligger, och resultaten indikerar att brigatinib och alektinib har jämförbar effekt med avseende på PFS BIRC.

**Tabell 6.** [-----]

--

Resultaten av indirekta jämförelser av OS (för samtliga patienter) visas i Tabell 7.

**Tabell 7.** [-----]

--

Konfidensintervallen är vida och sträcker sig över 1. De tre metodernas resultat som redovisas i tabellens tre översta rader skiljer sig relativt en del, varför två möjliga förklaringar utforskades: a) olika uppföljningstider för ALEX<sup>28</sup> (KM-kurvor ej tillgängliga för samtliga tidpunkter) och b) skillnader i crossover inom och utom protokollet mellan ALTA-1L och ALEX. De tre nedersta raderna visar resultatet när samma uppföljningstid använts för de tre metoderna. Vad gäller crossover från krizotinib-armen till andra ALK-hämmare så har företaget justerat resultaten med hänsyn till patienter som bytt behandling efter sjukdomsprogression på krizotinib. Överlag ses dock inga avgörande skillnader efter dessa justeringar.

Företaget har dessutom inkommit med kompletterande resultat från indirekta jämförelser avseende effektmåttet "Best overall response", BOR (CR eller PR). Även om punktestimaten för oddskvoten (OR) var till fördel för brigatinib sågs inga signifikanta skillnader.

---

<sup>28</sup> Referensen (Mok et al. 2019) i tabellen är en konferensposter. Resultaten är nu publicerade i T Mok, DR Camidge, SM Gadgeel, R Rosell, R Dziadziuszko, DW Kim, et al., "Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study," *Annals of Oncology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.478>.



## TLV:s diskussion

Företaget framhåller i sin sammanfattning att ingen av de indirekta jämförelserna genererar statistiskt signifikanta resultat, och att brigatinib därför bör anses vara en behandling med ”minst likvärdig effekt” som alektinib. En närmare granskning av resultaten visar dock skillnader i styrkan vad gäller denna slutsats för PFS-data jämfört med OS-data.

PFS-data från båda studierna är mogna. Punkttestimat för HR ligger nära 1, med relativt snäva och symmetriska konfidensintervall, vilket indikerar en jämförbar effekt för brigatinib och alektinib.

För OS-data är punkttestimat för HR i nästan samtliga analyser högre än 1, d.v.s. till fördel för alektinib, även om inga statistiskt signifikanta skillnader ses. Även om OS-data i båda studierna är omogna visar den senaste uppföljningen av ALEX (publicerad efter att företaget skickade in ansökan om subvention) på en statistiskt säkerställd förlängning av OS vid behandling med alektinib jämfört med krizotinib<sup>29</sup>.

De indirekta jämförelserna av OS-data är mer osäkra än motsvarande för PFS delvis på grund av tidigare nämnda skillnader i studiedesign.

Ett antal skillnader mellan studierna går inte att justera för, exempelvis efterföljande behandling, skillnader i definition av progressionshändelser (även om detta troligen är av mindre betydelse), samt olika uppföljningstider.

Den enda typ av analys som ger ett punkttestimat av HR som är till fördel för brigatinib (<1) är unanchored MAIC. Enligt rekommendationerna från brittiska NICE<sup>30</sup> skall sådana jämförelser dock tolkas med mycket stor försiktighet. Enligt NICE bör man endast använda en ”unanchored” jämförelsemetod om det saknas en gemensam jämförelsearm (vilken i detta fall utgörs av krizotinib) mellan studierna.

Sammanfattningsvis råder det viss osäkerhet i de indirekta jämförelserna vad gäller OS.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att brigatinib och alektinib har jämförbar effekt med avseende på PFS. Vad gäller OS bedöms resultaten av de indirekta jämförelserna som inte helt konklusiva. En förnyad indirekt jämförelse vid nästa data cutoff i ALTA-1L kan minska osäkerheterna i detta avseende.

<sup>29</sup> Se referensen ovan (fotnot 29)

<sup>30</sup> National Institute for Health and Care Excellence, NICE. (Dec 2016). NICE DSU technical support document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. Available: <http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/population-adjusted-indirect-comparisons-maic-and-stc/>



## 3 Hälsoekonomi

Eftersom företaget anser att effekten mellan Alunbrig (brigatinib) och Alecensa (alektinib) är jämförbar har de kommit in med en kostnadsminimeringsanalys där läkemedelskostnaden för Alunbrig jämförs med läkemedelskostnaden för Alecensa.

### 3.1 Kostnader och resursutnyttjande

#### 3.1.1 Företagets kostnadsminimeringsanalys

I företagets ansökan inkluderas sex förpackningar av Alunbrig med olika storlek och styrkor<sup>31</sup>. Några av förpackningarna innehåller tabletter med lägre dos än den rekommenderade standarddosen och är till för dosjustering. I kostnadsjämförelsen fokuserar TLV på två av förpackningarna som innehåller tabletter med rekommenderad standarddos. Vad gäller Alecensa inkluderar företaget två förpackningar som innehåller samma styrka. Enligt FASS tillhandahålls inte en av dessa förpackningar vilket gör att TLV bortser från den förpackningen i jämförelsen.

Läkemedelskostnaden för respektive läkemedel är beräknad utifrån rekommenderad standarddos. Eftersom behandling med dessa läkemedel pågår till progression och behandlingseffekten bedöms som jämförbar antas ingen skillnad i behandlingstid. Dessutom administreras såväl Alunbrig som Alecensa av patienten själv och därför inkluderas inga kostnader för vårdbesök. Tabell 8 presenterar läkemedelskostnaden per dag och månad för Alunbrig och Alecensa.

Alunbrig har en initial behandlingsfas på 7 dagar med en daglig dos på 90 mg. Därefter är den rekommenderade dosen för Alunbrig 180 mg en gång dagligen. Den dagliga läkemedelskostnaden för Alunbrig vid fastställt AUP är 1 700 kronor vid rekommenderad standarddos, vilket motsvarar en månadskostnad på 51 800 kronor. Alecensa har en rekommenderad standarddos på 600 mg två gånger dagligen. Kostnaden per dag för Alecensa är som Alunbrig 1 700 kronor vid rekommenderad standarddos och kostnaden per månad är 51 800 kronor.

Tabell 8. Läkemedelskostnad per dag och månad vid rekommenderad standarddos

Läkemedel	Förpackningsstorlek	Styrka (mg)	Kostnad per rekommenderad daglig dos (kr)	Kostnad per månad (kr)
Alunbrig	28	90 mg*7 + 180 mg*21	1 702	51 802
Alunbrig	28	180	1 702	51 802
Alecensa	224	150	1 702	51 805

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att läkemedelskostnaden för Alunbrig är i nivå med kostnaden för Alecensa.

#### 3.1.2 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i jämförelsen av läkemedelskostnader bedöms vara låg. I TLV:s tidigare bedömning av Alunbrig vid andra linjens behandling av ALK+NSCLC (dnr 2785/2018) konstaterade TLV att det finns viss osäkerhet kring andelen patienter som behöver en dosreducering, vilket kan komma att påverka den genomsnittliga läkemedelskostnaden. Samma bedömning gör TLV även i nuvarande utredning. På grund av att dosreduceringar generellt sker under kortare perioder är det emellertid osannolikt att det kommer att påverka läkemedelskostnaden i någon större uträkning över längre tidshorisonter.

<sup>31</sup> Tre av förpackningarna innehåller 28 tabletter med 180 mg, 90 mg respektive 30 mg. En förpackning innehåller 7 tabletter med 90 mg och 21 tabletter med 180 mg. En förpackning innehåller 7 tabletter med 90 mg och en förpackning innehåller 56 tabletter med 30 mg.

### 3.1.3 Budgetpåverkan

Sammantaget beräknar företaget att [-----] patienter kommer att behandlas i första linjen med Alunbrig årligen. Det motsvarar en försäljning på [-----] per år. Detta baseras på antagandet att företaget når upp till en marknadsandel på [-----]. [-----].

## 4 Subvention och prisnivåer i andra länder

---

### 4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Ej aktuellt eftersom det saknas utredningar från andra länder.

### 4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

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

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bland annat 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 (se Tabell 9). Priserna som företaget har skickat in har jämförts med tillgängliga uppgifter om priser från databasen Euripid. [-----].

**Tabell 9. Internationella priser och subvention för Alunbrig**

--

## 5 Regler och praxis

---

### 5.1 Den etiska plattformen

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

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

### 5.2 Författningstext m.m.

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

### 5.3 Praxis

#### **Alunbrig (dnr 2785/2018)**

I december 2018 beslutade TLV att Alunbrig, tabletter, skulle ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning till den då godkända indikationen. Alunbrig var godkänt som monoterapibehandling av vuxna patienter med ALK-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med Xalkori. TLV bedömde tillståndets svårighetsgrad som mycket hög.

TLV bedömde att relevant jämförelsealternativ till Alunbrig var Alecensa, men då det saknades direkt jämförande studier mellan Alunbrig och Alecensa bifogade företaget indirekta jämförelser mellan dessa läkemedel. De indirekta jämförelserna tydde på jämförbar effekt avseende effektmått ORR, DOR och OS i en del av analyserna, men på bättre effekt av Alunbrig avseende effektmått ORR, PFS och OS i andra analyser. TLV vägde in att indirekta jämförelser av okontrollerade studier är alltid behäftade med osäkerheter, till exempel kan utfallen påverkas av okända faktorer av betydelse för prognosen. Företaget fick dock ändå anses ha visat att behandlingseffekten av Alunbrig och Alecensa var jämförbara för sin indikation.

Ansökt AUP utvärderades genom en kostnadsjämförelse. Läkemedelskostnaden för Alunbrig bedömdes vara rimlig, eftersom den dagliga läkemedelskostnaden för rekommenderad dos Alunbrig uppgick till samma dagliga läkemedelskostnad för rekommenderad dos av Alecensa. TLV begränsade subventionen till användning i enlighet med den dåvarande indikationen, eftersom företaget endast kommit in med underlag för den användningen och studier av användning i tidigare behandlingslinje pågick.

## 6 Sammanvägning

---

Det finns två huvudtyper av lungcancer: småcellig och icke-småcellig lungcancer (NSCLC). NSCLC är den vanligast förekommande formen och utgör ungefär 80-85 procent av all lungcancer. Två till sju procent av patienterna med NSCLC har en specifik mutation i genen för anaplastiskt lymfokinas, ALK. Muterat ALK leder till onormala signaler som stimulerar cancerceller att växa och dela sig på ett okontrollerat sätt.

Alunbrig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som inte tidigare behandlats med en ALK-hämmare. Alunbrig subventioneras sedan december 2018 för behandling av ALK-positiv avancerad NSCLC för patienter som tidigare behandlats med krizotinib.

Den aktiva substansen i Alunbrig, brigatinib, är en tyrosinkinashämmare riktad mot den muterade formen av ALK. När ALK-aktiviteten hämmas kan cancers tillväxt och spridning minska.

TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är obotligt och leder till förtida död.

Enligt svenska riktlinjer ska patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC i första hand erbjudas behandling med en ALK-hämmare. De tillgängliga ALK-hämmarna på den svenska marknaden för användning i första linjen är Xalkori (krizotinib), Zykadia (ceritinib) och Alecensa (alektinib).

TLV bedömer i likhet med företaget att relevant jämförelsealternativ till Alunbrig är Alecensa. TLV har i tidigare beslut (dnr 67/2018) bedömt att kostnaden för användningen av Alecensa för denna patientgrupp är rimlig i förhållande till nyttan av behandlingen i jämförelse med Xalkori.

Effekten och säkerheten av Alunbrig för första linjens behandling av ALK-positiv NSCLC har utvärderats i studien ALTA-1L. Studien visar på en statistiskt signifikant förlängning av PFS med 13 månader jämfört med Xalkori. Data för OS är däremot inte mogna, och vidare kan studiens design ha resulterat i en eventuell effekt på totala överlevnaden, varför inga säkra slutsatser kan dras i dagsläget.

Det finns ingen direkt jämförande studie mellan Alunbrig och Alecensa. Företaget har därför gjort indirekta jämförelser med tre olika metoder. De indirekta jämförelserna visar på jämförbar effekt med avseende på PFS. Resultaten vad gäller OS-data är emellertid mer osäkra, delvis på grund av skillnader i studiedesign. En förnyad indirekt jämförelse vid nästa data cutoff i ALTA-1L skulle minska dessa osäkerheter.

Eftersom effekten av Alunbrig och Alecensa bedöms som jämförbar har TLV gjort en kostnadsminimeringsanalys mellan dessa läkemedel. Baserat på rekommenderad standarddosering för Alunbrig är den dagliga läkemedelskostnaden vid fastställt AUP 1 700 kronor, vilket motsvarar en månadskostnad på cirka 50 000 kronor. Detta är i nivå med kostnaden för Alecensa.

Sammantaget bedömer TLV att Alunbrig uppfyller villkoren 15 § i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. för att ingå i läkemedelsförmånerna med villkor.

## 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.