

**SÖKANDE**Bayer AB  
Berzelius väg 35  
171 65 Solna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 1 november 2020 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)
Vittrakvi	Kapsel	100 mg	56 kapslar	499084	140 597,33	141 643,58
Vittrakvi	Kapsel	25 mg	56 kapslar	167776	35 149,33	35 898,57
Vittrakvi	Oral lösning	20 mg/ml	100 ml	429452	50 213,33	51 259,58

**Begränsningar**

Subventioneras endast för patienter som påbörjar sin behandling före 18 års ålder.

**Villkor**

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

## ANSÖKAN

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

## UTREDNING I ÄRENDET

Vitakvi, som innehåller den aktiva substansen larotreklinib, är en selektiv och histologiberoende tropomyosinreceptorkinashämmare. Läkemedlet 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. Godkännandet är villkorat med krav på ytterligare data från de pivotala studierna.

Effekt och säkerhet av Vitakvi studeras i tre pågående öppna, enarmade multicenter, fas I/II kliniska studier på vuxna och pediatrika patienter med olika tumörtyper. Patienterna i studierna får behandling med Vitakvi tills sjukdomsprogression eller tills oacceptabel toxicitet uppträder. Resultaten från studierna presenteras som poolade analysuppsättningar med totalt 188 patienter. Det primära effektmåttet i studierna är total responsfrekvens (ORR). Resultaten i studierna visar goda effektresultat vid behandling med Vitakvi. Resultaten för barn visade en högre total responsfrekvens och en högre total överlevnad jämfört med hela studiepopulationen.

Företaget anger den bästa understödjande behandlingen (BSC, Best Supportive Care) kemoterapi i form av doxorubicin och kirurgi som de mest relevanta jämförelsealternativen till behandling med Vitakvi vid *NTRK*-fusionspositiv cancer.

Företaget har gjort kostnadseffektivitetsanalyser av Vitakvi där jämförelsealternativen är bästa understödjande behandling eller kemoterapi. I företagets grundscenario görs en uppdelning av patienterna utifrån om de antas vara långtidsöverlevare eller inte. Företaget antar att andelen långtidsöverlevare hos patienter som behandlas med Vitakvi är 30 procent hos de vuxna och 58 procent hos barnen. Detta baseras på andelen patienter i PAS som var progressionsfria med komplett eller partiell respons och en responsduration längre än två år, och/eller hade uppnått patologisk komplett respons. Bland patienterna som behandlas med kemoterapi eller endast får BSC antas ingen patient bli långtidsöverlevare.

För jämförelsealternativen används två olika datakällor. Dels används data från en publicerad klinisk studie av behandling med doxorubicin, dels används non-responders från Vitakvistudierna. Datan från doxorubicinstudien extrapoleras. Någon extrapolering sker inte i BSC-armen, eftersom alla non-responders hade avlidit vid år 3. Barn förekom varken i doxorubicinstudien eller bland de som inte svarade på behandlingen i PAS. Data för de vuxna antas därför vara giltiga även i barnanalysen.

Som validering av sina långsiktiga antaganden om total överlevnad har företaget använt publicerade kliniska studier på imatinib vid cKit (CD 117)-positiva, icke-opererbara och/eller metastaserande, maligna gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) med 10 års uppföljningstid och krizotinib vid anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke småcellig lungcancer av icke skivepiteltyp med 5 års uppföljningstid. Enligt företaget är anledningen till att just dessa studier väljs för att validera extrapoleringarna av Vitakvi dels att imatinib, krizotinib och Vitakvi alla är precisionsläkemedel som hämmar tyrosinkinaser,

791/2020

dels att imatinib och krizotinib är de som har längst uppföljningstid bland tyrosinkinashämmare. Krizotinibstudien är genomförd i första linjen, medan i imatinibstudien hade 33 procent av patienterna tidigare blivit behandlade med kemoterapi. I Vitrakvistudierna hade 80 procent av patienterna tidigare fått systemisk behandling. Företaget ser inte detta som ett problem för valideringen, eftersom effekten av Vitrakvi enligt företaget inte är beroende av i vilken linje den ges.

I scenarioanalyser har företaget avseende de vuxna frångått antagandet att 30 procent av patienterna har en överlevnad nära normalbefolkningens. I ett alternativt scenario är överlevnaden för Vitrakvi på 12 års sikt några procentenheter högre än i imatinibstudien (18 % vs 14 %).

Även för barn har företaget gjort ett alternativt scenario. Eftersom imatinib- och krizotinibstudierna endast avsåg vuxna är de inte användbara i en analys av subgruppen barn. I detta scenario används för kemoterapiarmens PFS- och OS-data en publicerad koreansk journalstudie omfattande 258 barn och ungdomar med återfall/progression efter primärbehandling av solida tumörer och som därefter fick relapsterapi. I detta scenario antas att andelen med långtidsöverlevnad i nivå med normalbefolkningen är betydligt lägre än i grundscenariot, 20 procent, mot 17 procent för jämförelsealternativet. Även en betydligt högre dödlighet för patienterna utan långtidsöverlevnad är antagen.

Data över hälsorelaterad livskvalitet samlades in i de kliniska studierna med EQ-5D. Nyttovikten för progressionsfritt och progredierat tillstånd var 0,81 respektive 0,74. Dessa används i modellen under patienternas livstid i båda behandlingsarmarna.

Företaget har inte inkluderat kostnaden för testning om patienten har NTRK-fusionscancer i sitt grundscenario. Företaget motiverar detta för subgruppen barn med att rutinmässig analys av alla gener, så kallad helgenomsekvensering, vid diagnos är klinisk praxis. Därmed skulle det inte innebära någon inkrementell testkostnad vid valet att eventuellt behandla med Vitrakvi. För vuxna menar företaget att detta kommer att bli standard inom de närmaste åren. I vissa scenarier har de dock inkluderat en testkostnad som de har beräknat till 186 000 kronor per patient.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Vitrakvi inom läkemedelsförmånerna från den 1 november 2020. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Vitrakvi till regionerna. Sidoöverenskommelsen innebär således att kostnaderna för användning minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

## **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

791/2020

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.).

Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § förmånslagen ska sökanden och regionerna enligt 9 § samma lag ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket enligt 11 § förmånslagen besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning).

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

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

### **TLV gör följande bedömning**

TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög på gruppnivå, då cancerpatienterna är svårt sjuka i stadier där ingen annan effektiv behandling finns.

TLV bedömer i likhet med företaget att det finns tre relevanta jämförelsealternativ till Vitrakvi: bästa understödjande behandling, kemoterapi och kirurgi.

TLV anser att studierna visar goda effektresultat vid behandling med Vitrakvi, särskilt hos barn. Dock bedömer TLV att den stora heterogeniteten som finns hos studiepatienterna och avsaknaden av jämförelsearm försvårar tolkning av viktiga kliniska resultatmått såsom total överlevnad. Det finns också osäkerheter i vilken utsträckning total responsfrekvens (ORR) och responsduration (DoR) i studien kan översättas till klinisk meningsfull överlevnadsfördel. Det är inte möjligt att veta vad som orsakar de observerade skillnaderna i effekt mellan den pediatrika populationen och den vuxna, eftersom ålder och tumörtyper samvarierar, liksom ytterligare faktorer kopplade till dessa (tex antal tidigare behandlingslinjer etc.)

791/2020

TLV ser inte företagets grundscenario i deras hälsoekonomiska analys som relevant. Företaget har inte belagt sina antaganden om att samtliga med CR eller PR och en responsduration på över 24 månader och/eller patologisk komplett respons har en överlevnad som i princip är i nivå med normalbefolkningen. Studierna med data för vuxna patienter behandlade med andra läkemedel än Vitrakvi, som företaget använder för att dra paralleller till sin extrapolering, talar mot företagets antaganden, eftersom de på medellång sikt har betydligt lägre överlevnad än vad som är modellerat för Vitrakvi.

I grundscenariot för vuxna minskar risken att avlida påtagligt vid tidpunkten för när det inte längre finns Kaplan-Meier-data. Ett sådant förlopp finns inte i studierna på imatinib som företaget validerar OS mot. I det alternativa scenariot har företaget modellerat ett förlopp som liknar hur imatinib utvecklas i publicerade studier. Detta scenario är förenat med mycket osäkerhet. På längre sikt än fem år är överlevnaden efter behandling med Vitrakvi validerad mot en klinisk studie där patienterna har cKIT-positiv GIST. Om andra tumörformer har annan långsiktig överlevnad blir inte valideringen representativ. Imatinibdata som Vitrakvistudierna är jämförda mot avser patienter som får behandling i tidigare linje än vad som är fallet för Vitrakvi, vilket vad gäller långsiktig överlevnad kan göra jämförelsen mindre giltig.

TLV kan inte hitta stöd för att 58 procent av barnen skulle ha samma överlevnad som normalbefolkningen, vilket är antagandet i grundscenariot. TLV bedömer däremot att företagets alternativa scenario för barn skulle kunna vara ett acceptabelt scenario med tanke på att modellerad skillnad i långsiktig överlevnad mellan Vitrakvi och kemoterapi är betydligt mindre än den skillnad i överlevnad som kan ses vid en jämförelse mellan Vitrakvistudierna och en publikation, som omfattar barn med cancer som är i relaps.

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

TLV kan konstatera att sidoöverenskommelsen, som träffats avseende Vitrakvi innebär att kostnaden för användning av Vitrakvi inom läkemedelsförmånerna minskar.

TLV har gjort små justeringar i företagets hälsoekonomiska modell. Kostnaden per vunnet QALY med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen estimeras i det alternativa scenariot för vuxna patienter till 1 720 000 kronor om kemoterapi är jämförelsealternativ och 1 610 000 kronor om bästa understödande behandling (BSC) är jämförelsealternativ. TLV har redovisat de invändningar som TLV har mot den hälsoekonomiska modellen, trots justeringar.

TLV kan inte fästa någon vikt vid de hälsoekonomiska analyser som företaget har gjort avseende barn med BSC som jämförelsealternativ, eftersom de baseras på klinisk data för vuxna. För barn är kostnaden per vunnet QALY med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen i det alternativa scenariot 980 000 kronor om kemoterapi är jämförelsealternativ. QALY-vinsten är 3,31. Dessa uppgifter innefattar små justeringar gjorda av TLV. TLV bedömer att den hälsoekonomiska analysen är konservativt gjord.

791/2020

Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Vitrakvi, bedömer TLV att kostnaden per vunnet QALY för Vitrakvi vid behandling av barn inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. TLV har inte gjort någon egen särskild analys för barn för vilka mutilerande kirurgi hade varit ett behandlingsalternativ. TLV betraktar dem som en del av subgruppen barn. TLV bedömer dock att kostnaden är för hög vid behandling av patienter som påbörjar behandling i vuxen ålder.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för patienter som påbörjar sin behandling före 18 års ålder.

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

Sidoöverenskommelsen mellan regionerna och företaget börjar gälla den 1 november 2020, varför TLV finner att beslutet ska börja gälla först den 1 november 2020.

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 Margareta Berglund Rödén, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, docenten Gerd Lärfars, överläkaren Maria Strandberg.

Ärendet har föredragits av den seniora hälsoekonomen Stefan Odeberg. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Mirjana Poljakovic och juristen Minna Klintz Syhrén deltagit.

Staffan Bengtsson

Stefan Odeberg

## **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.