

SÖKANDE

Roche AB

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna med generell subvention från och med den 13 december 2024 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer de alternativa försäljningspriserna till samma belopp som AIP (apotekens inköpspris).

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP ¹ (SEK)
Rozlytrek	Kapsel, hård	100 mg	30 kapslar	548868	7 215,22	7 443,85
Rozlytrek	Kapsel, hård	200 mg	90 kapslar	448584	43 518,02	44 654,22

¹ Apotekens utförsäljningspris

ANSÖKAN

Rozlytrek ingår sedan den 21 maj 2021 i läkemedelsförmånerna (beslut i ärende med dnr 3747/2020) med följande förmånsbegränsning; Subventioneras endast för

1) behandling av vuxna och barn från 12 års ålder och äldre med solida tumörer som uttrycker en neurotrofisk tyrosinreceptorkinas genfusion, som har en sjukdom som är lokalt avancerad, metastaserad eller när kirurgisk resektion sannolikt leder till svår morbiditet, som inte tidigare har fått en NTRK-hämmare, som inte har några tillfredsställande behandlingsalternativ samt

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

Roche AB (företaget) har den 9 augusti 2024 ansökt om generell subvention så att även barn under 12 års ålder med neurotrofisk tyrosinreceptorkinas (*NTRK*)-genfusionspositiva tumörer ska omfattas.

Till stöd för sin ansökan har företaget lämnat in poolade resultat från två kliniska studier som beskriver Rozlytreks effekt och säkerhet avseende barn under 12 år. Företaget har även presenterat en naiv jämförelse, det vill säga en effektjämförelse utan någon statistisk analys, mellan Rozlytrek och läkemedlet Vitrakvi. I företagets underlag ingår även en hälsoekonomisk analys i form av en kostnadsjämförelse mellan Rozlytrek och Vitrakvi.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) bedömer att ansökan ska beviljas av följande skäl:

- Trots att de vetenskapliga beläggen för den relativa effekten hos Rozlytrek har en lägre vetenskaplig nivå än vad TLV normalt sett kräver bedömer TLV att det är tillräckligt för att anta att effekten åtminstone inte är sämre än effekten hos Vitrakvi för den aktuella patientpopulationen.
- Den betydligt lägre läkemedelskostnaden för behandling med Rozlytrek väger upp den höga osäkerheten kring den relativa effekten mellan Rozlytrek och Vitrakvi.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) är uppfyllda till det ansökta priset.

Tillämpliga bestämmelser framgår av bilagan till detta beslut.

Läkemedlet Rozlytrek

Läkemedlet Rozlytrek är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen entrektinib. Läkemedlet har en histologioberoende indikation vilket innebär att det används för behandling av tumörer som har den genetiska förändringen, *NTRK*-genfusion oberoende av var i kroppen tumören är placerad.

Entrektinib är en hämmare av ett protein som kodas av *NTRK*-generna. Fusionsproteiner som inkluderar detta protein är tumörgenererande genom överaktivering av signalvägar som

leder till obegränsad celltillväxt. Entrektinib hämmar effekten av de felaktigt fungerande fusionsproteinerna och kan bromsa eller stoppa tillväxten av cancer.

Företaget har fått utökad indikation för behandling av barn med *NTRK*-genfusionspositiva tumörer som är yngre än 12 år och äldre än en månad. Den fullständiga indikationen för hela patientgruppen med *NTRK*-genfusionspositiva tumörer är behandling som monoterapi av vuxna och pediatrika patienter äldre än 1 månad med solida tumörer som har en *NTRK*-genfusion,

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

Vitrakvi är relevant jämförelsealternativ till Rozlytrek

TLV anser, liksom företaget, att Vitrakvi (larotrektinib) är det relevanta jämförelsealternativet till Rozlytrek. Vitrakvi är också avsett för pediatrika 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.

Enligt 15 § förmånslagen kan ett läkemedel endast omfattas av läkemedelsförmånerna om 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. Det innebär att kostnaden för det utvärderade läkemedlet måste ställas i relation till ett jämförelsealternativ.

Enligt TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ.

Enligt den godkända indikationen ska den huvudsakliga användningen av Rozlytrek gälla patienter som tidigare behandlats med de sedvanliga rekommenderade regimerna inom respektive tumörtyp, om sådana finns, och som inte har några effektiva behandlingsalternativ kvar att tillgå. Sedan år 2020 (dnr 791/2020) ingår Vitrakvi i läkemedelsförmånerna med samma indikation som Rozlytrek. TLV anser att Vitrakvi utgör ett kliniskt relevant behandlingsalternativ för aktuella patienter och det utgör därmed det relevanta jämförelsealternativet till behandling med Rozlytrek.

Det är rimligt att anta att effekten av Rozlytrek åtminstone inte är sämre än effekten av Vitrakvi hos aktuell patientpopulation

Utifrån det befintliga underlaget bedömer TLV sammantaget att effekten av entrektinib i förhållande till det relevanta jämförelsealternativet larotrektinib hos aktuell patientpopulation är förenad med mycket hög osäkerhet då företagens naiva jämförelse inkluderar studier med en liten och heterogen patientpopulation vilket försvårar tolkningen av resultaten i jämförelsen. Både Rozlytrek och Vitrakvi har histologioberoende indikationer vilket innebär att båda dessa läkemedel är målriktade mot den aktuella genetiska förändringen oavsett tumörtyp. På grund av att *NTRK*-genfusionspositiva tumörer är sällsynta har både entrektinibs och larotrektinibs effekt i företagens naiva jämförelse

fastställts på basis av poolade data från ett begränsat antal tumörtyper i enarmade studier som omfattar ett relativt litet urval av patienter vars tumörer uppvisade *NTRK*-genfusioner.

Effekten av entrektinib baseras på 44 pediatrika patienter med *NTRK*-fusionspositiva primära CNS-tumörer eller extrakraniella tumörer poolade från två olika enkelarmade kliniska studier. Den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA (European Medicines Agency) har i utvärderingen av Rozlytrek konstaterat att resultaten som presenterats för den pediatrika patientpopulationen är jämförbar med de resultat som tidigare visats för den vuxna patientpopulationen och att resultaten stödjer en extrapolering av effekten till att även inkludera den yngre patientpopulationen som aktuell subventionsansökan avser.

Då det inte finns några direkt jämförande kliniska studier mellan entrektinib och larotrektinib har företaget undersökt möjligheterna att utvärdera relativ effekt för aktuell patientpopulation genom indirekta jämförelser, exempelvis med hjälp av en matchad justerad indirekt jämförelse (MAIC). Företaget menar att det inte går att fastställa den relativa effekten med indirekta jämförelser baserade på statistiska analyser då den studerande patientpopulationen är alldeles för liten och heterogen, vilket enligt företaget begränsar möjligheterna till robusta jämförelser.

Företaget har dock på TLV:s begäran kommit in med en sammanställning av tillgängliga data i en naiv jämförelse där entrektinib och larotrektinib visat snarlika resultat avseende ORR för patienter med extrakraniella *NTRK*-genfusionspositiva tumörer. För patienter med primära CNS-tumörer antyder den naiva jämförelsen en numerär fördel för entrektinib jämfört med larotrektinib. Företaget menar sammantaget att en enkel slutsats av sammanställningen kan vara att entrektinib är bättre än larotrektinib för den aktuella patientpopulationen. Dock framför företaget att en begränsad och heterogen patientpopulation gör det svårt att dra slutsatser i den naiva jämförelsen. Då det saknas vetenskapligt stöd för att entrektinib skulle vara sämre än larotrektinib bör de två läkemedlen enligt företaget betraktas ha en jämförbar effekt i den hälsoekonomiska analysen för subgruppen pediatrika patienter under 12 år.

TLV delar företagets bedömning att den relativa effekten mellan Rozlytrek och Vitrakvi är svår att fastställa utifrån det befintliga underlaget i företagets subventionsansökan. TLV konstaterar samtidigt att både Rozlytrek och Vitrakvi är avsedda för behandling av svårt sjuka pediatrika cancerpatienter med en ovanlig genetisk förändring, något som sannolikt begränsar möjligheten till att inkludera tillräckligt många patienter i en klinisk studie för att kunna erhålla robusta resultat. Både entrektinibs och larotrektinibs effekt har i företagets naiva jämförelse 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. Olika tumörtyper uppvisar olika respons och resultaten för den poolade patientpopulationen representerar sannolikt inte helt resultaten för en enskild tumörtyp. De små patientpopulationerna och heterogeniteten i studiepopulationerna försvårar således tolkningen av resultaten i den naiva jämförelsen.

I utvärderingen av Rozlytrek för den pediatrika patientpopulationen konstaterar EMA att tillgängliga data kan tyda på en potentiellt högre aktivitet av entrektinib hos patienter med CNS-tumörer jämfört med larotrektinib. Dock menar EMA att det för närvarande inte går att dra några definitiva slutsatser av dessa resultat baserat på begränsningen av den indirekta jämförelsen och få patienter med primära CNS-tumörer inkluderade i de kliniska studierna. I utvärderingen av Rozlytrek konstaterade EMA även att entrektinib, kan förväntas tillgodose

otillfredsställt medicinskt behov i liknande utsträckning som larotrektinib hos pediatrika patienter med *NTRK*-genfusionspositiva tumörer.

Trots de stora osäkerheterna beträffande den relativa effekten av Rozlytrek i förhållande till behandling med Vitrakvi i företagens underlag anser TLV att företaget har presenterat den utredning som för närvarande är möjlig och rimlig att ta fram.

TLV har i tidigare ärenden bedömt att en högre osäkerhet i fråga om underlaget avseende ett läkemedels effekt kan accepteras vid en väsentligt lägre behandlingskostnad (se t.ex. APO-go Pumpfill, dnr 1322/2009, Zinbryta, dnr 2163/2016, Lyxumia, dnr 3758/2014, Farydak, dnr 2312/2022).

Utifrån det vetenskapliga underlag som företaget kommit in med bedömer TLV att det i dagsläget åtminstone inte finns något som talar för att Rozlytrek skulle ha en sämre effekt än Vitrakvi i den nu aktuella patientpopulationen. Mot bakgrund av det betydligt lägre priset som företaget ansöker om i förhållande till priset för Vitrakvi delar TLV därför företagets bedömning om att det är rimligt att utgå från en kostnadsjämförelse i den hälsoekonomiska bedömningen av Rozlytrek.

Läkemedelskostnaderna för Rozlytrek är lägre än för jämförelsealternativet

Mot bakgrund av företagets antagande om jämförbar effekt mellan Rozlytrek och Vitrakvi har företaget kommit in med en kostnadsminimeringsanalys. I de två enkelarmade fas I/II kliniska studierna var genomsnittsvikten för barn under 12 år 22,4 kg. Företaget har beräknat läkemedelskostnaden per månad för rekommenderad dos vid denna vikt till 14 718 kronor för Rozlytrek och 40 245 kronor för Vitrakvi. Även vid andra vikter är läkemedelskostnaden betydligt lägre för Rozlytrek än för Vitrakvi.

Rozlytrek har nu generell subvention

I samband med TLV:s tidigare beslut för Rozlytrek begränsades subventionen med anledning av att kliniska studier pågick vid tidpunkten för beslutsfattandet. I och med att TLV bedömer att kostnaden för användningen av Rozlytrek är rimlig även för *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer hos barn under 12 år finns det inte längre skäl att begränsa subventionen av läkemedlet till patienter som är 12 år eller äldre. TLV har inte heller kännedom om några pågående kliniska studier som i övrigt skulle motivera en fortsatt begränsning av subventionen. Rozlytrek ska därför fortsättningsvis ingå i läkemedelsförmånerna med generell subvention.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), docenten Gerd Lärfars, överläkaren Inge Eriksson, överläkaren Margareta Berglund Rödén, läkemedelschefen Maria Landgren, biträdande professorn Martin Henriksson, forskningsansvarige Monica Persson och professorn Sofia Kälvemark Sporrang. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Mirjana Poljakovic. I den slutliga handläggningen har även seniora hälsoekonomerna Stefan Odeberg och seniora juristerna Lena Telerud Vaerlien medverkat.

Staffan Bengtsson

Mirjana Poljakovic

BILAGA

Tillämpliga bestämmelser

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar om ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § ska ingå i läkemedelsförmånerna och fastställer inköpspris och försäljningspris som, med de undantag som anges i 7 a och 7 b §§, ska tillämpas av öppenvårdsapoteken. (7 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen)).

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § förmånslagen får 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. (8 § första stycket förmånslagen).

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. (15 § förmånslagen).

Målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen. Vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet. Den som har det största behovet av hälso- och sjukvård ska ges företräde till vården. (3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30))

Ett läkemedel ska vara av god kvalitet och ändamålsenligt. Läkemedlet är ändamålsenligt om det är verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte har skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten. (4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315))

TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas. (27 § förmånslagen)

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer ett alternativt försäljningspris, som ska vara lika med inköpspriset, för alla läkemedel i läkemedelsförmånerna. (4 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter och allmänna råd (TLVFS 2009:4) om prissättning av utbytbara läkemedel och utbyte av läkemedel m.m.)

Ett beslut om att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna tillämpas på öppenvårdsapoteken tidigast från och med dagen efter den då beslutet meddelades. (19 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter och allmänna råd (TLVFS 2008:2) om ansökan och beslut om läkemedel och varor som förskrivs i födelsekontrollerande syfte)