

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Rozlytrek (entrektinib)

Utvärderad patientgrupp inom godkänd indikation

Pediatriska patienter äldre än 1 månad och yngre än 12 år 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

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Bifall**

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Produkt	Rozlytrek (entrektinib), kapslar L01EX14
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Pediatriska patienter äldre än 1 månad och yngre än 12 år med solida tumörer som har en <i>NTRK</i> -genfusion, <ul style="list-style-type: none"> • som har en sjukdom som är lokalt avancerad, metastaserad eller när kirurgisk resektion sannolikt leder till svår morbiditet, • som inte tidigare har fått en <i>NTRK</i>-hämmare och • som inte har några tillfredsställande behandlingsalternativ.
Antal patienter	[---] patienter om året
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	2025-02-05

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR				
Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Kapsel, hård	100 mg	30 st.	7 215,22	7 443,85
Kapsel, hård	200 mg	90 st.	43 518,02	44 654,22

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Mirjana Poljakovic (medicinsk utredare), Stefan Odeberg (senior hälsoekonom) och Lena Telerud Vaerlien (senior 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.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
 Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
 Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Vittrakvi
Relativ effekt och säkerhet	<p>Effekt och säkerhet av Rozlytrek (entrektinib) baseras på poolade analyser av resultat från två enkelarmade fas I/II-kliniska studier (STARTRK- NG och TAPISTRY) på pediatrika patienter med <i>NTRK</i>-genfusionspositiva primära tumörer i det centrala nervsystemet (CNS-tumörer) och extrakraniella solida tumörer. Det primära effektmåttet, objektiv responsfrekvens, var 72,7 procent. Responsdurationen var inte uppskattningsbar. Effekten av entrektinib i förhållande till det relevanta jämförelsealternativet Vittrakvi (larotrektinib) har utvärderats genom en naiv jämförelse. Företagets jämförelse visar snarlika effektresultat avseende ORR för patienter med extrakraniella solida tumörer, och en numerärt sett högre ORR för entrektinib jämfört med larotrektinib för patienter med primära CNS-tumörer. TLV bedömer att det utifrån befintligt underlag är svårt att fastställa entrektinibs effekt i förhållande till larotrektinib i aktuell patientpopulation då den naiva jämförelsen inkluderar studier med en liten och heterogen patientpopulation. Både Rozlytrek och Vittrakvi har en histologioberoende indikation. På grund av att <i>NTRK</i>-genfusionspositiva tumörer är sällsynta, har entrektinibs liksom larotrektinibs effekt 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 <i>NTRK</i>-genfusioner. Olika tumörtyper uppvisar olika respons och resultaten för den poolade patientpopulationen representerar sannolikt inte resultaten för enskild tumörtyp. De små patientpopulationerna och heterogeniteten i studiepopulationerna försvårar tolkningen av resultaten i den naiva jämförelsen.</p> <p>Av EMA:s utvärdering av entrektinib framgår att entrektinib kan förväntas tillgodose otillfredsställt medicinskt behov i liknande utsträckning som larotrektinib hos pediatrika patienter med <i>NTRK</i>-genfusionspositiva tumörer. TLV har ingen anledning att frånga denna bedömning. Sammantaget bedömer TLV att det inte finns något som talar för att entrektinib skulle ha sämre effekt än larotrektinib i aktuell patientpopulation.</p>
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Prisjämförelse mot Vittrakvi
Viktigaste kostnaderna	Enbart läkemedelskostnader.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	Relativa effekten jämfört med Vittrakvi är mycket osäker.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	Rozlytrek kostar betydligt mindre än Vittrakvi. Sammantaget bedömer TLV att det inte finns något som talar för att entrektinib skulle ha sämre effekt än larotrektinib i aktuell patientpopulation.
Sammanvägd bedömning	Rozlytrek är avsett för behandling av svårt sjuka pediatrika cancerpatienter med <i>NTRK</i> -genfusionspositiva tumörer i stadier där ingen annan tillfredsställande behandling finns. För pediatrika patienter med <i>NTRK</i> -genfusionspositiva tumörer bedöms svårighetsgraden som mycket hög. Företaget estimerar att [-----] pediatrika patienter per år är lämpliga för behandling med Rozlytrek. I utvärderingen av Rozlytrek konstaterar EMA sammantaget att entrektinib kan förväntas tillgodose otillfredsställt medicinskt behov i liknande utsträckning som larotrektinib hos pediatrika patienter med <i>NTRK</i> -genfusionspositiva tumörer. TLV har ingen anledning att frånga denna bedömning. Sammantaget bedömer TLV att det inte finns något som talar för att entrektinib skulle ha sämre effekt än larotrektinib i aktuell patientpopulation. Kostnaden för Rozlytrek är betydligt lägre än kostnaden för det relevanta jämförelsealternativet Vittrakvi. TLV bedömer att kostnaden för användning av Rozlytrek för pediatrika patienter med <i>NTRK</i> -genfusionspositiva tumörer är rimlig. I och med att TLV har utvärderat återstående del av Rozlytreks nuvarande godkända användningsområde för pediatrika patienter med <i>NTRK</i> -

	genfusionspositiva solida tumörer och bedömer att kostnaden för användningen är rimlig även för denna patientgrupp föreligger inte längre skäl att begränsa subventionen av läkemedlet baserat på ålder. Rozlytrek föreslås därför ingå i läkemedelsförmånerna med generell subvention.
--	---

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	NTRK-fusionspositiv cancer	1
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	2
3	Läkemedlet.....	2
3.1	Indikation.....	2
3.2	Verkningsmekanism	3
3.3	Dosering/administrering.....	3
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	4
5	Jämförelsealternativ	4
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	4
6.1	Kliniska studier	4
6.2	Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....	10
7	Hälsoekonomi	13
8	Regler och praxis.....	14
8.1	Den etiska plattformen	14
8.2	Författningstext m.m.	14
8.3	Praxis.....	14
9	Referenser.....	17
	Bilagor	18
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	18

1 Företagets ansökan

Rozlytrek har idag begränsad subvention (3747/2020). Begränsningen innebär att Rozlytrek endast subventioneras 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.

Företaget har fått utökad indikation till att även avse pediatrika patienter äldre än 1 månad och yngre än 12 år med solida tumörer som har en neurotrofisk tyrosinreceptorkinas (*NTRK*)-genfusion. Företaget ansöker nu om subvention för hela indikationen.

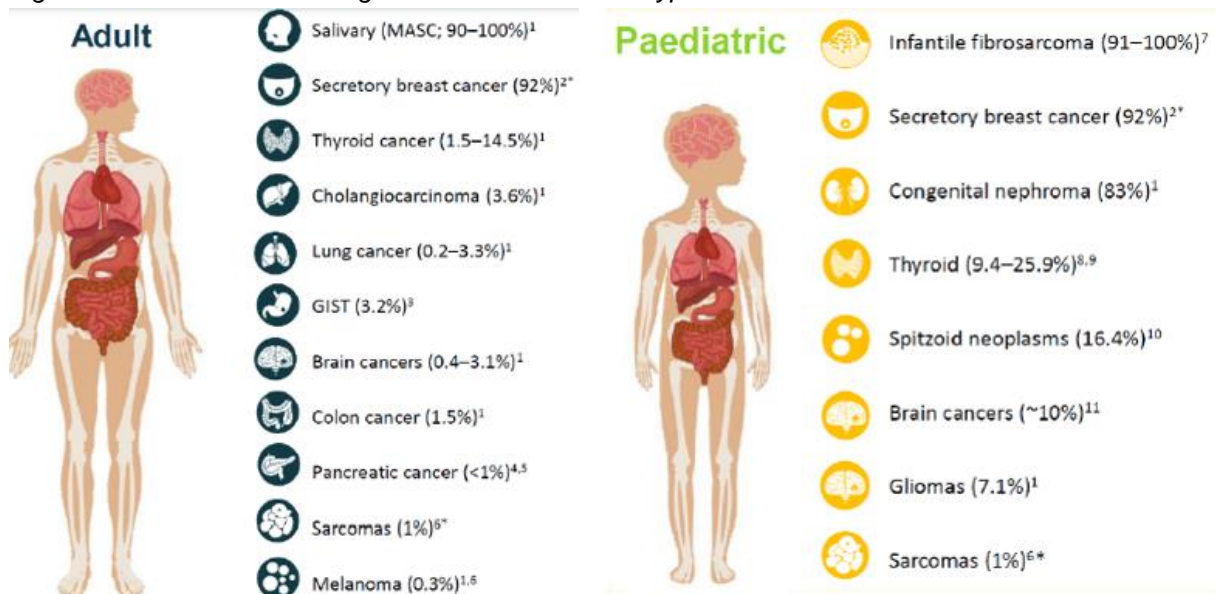
2 NTRK-fusionspositiv cancer

NTRK-genfusionspositiv cancer karakteriseras av närvaron av en tumördrivande genfusion i någon av de tre neurotrofiska receptor-tyrosinreceptorkinasgenerna (*NTRK*), *NTRK1*, *NTRK2* eller *NTRK3*, vilka kodar för sina respektive protein, tropomyosinreceptorkinaserna TRKA, TRKB och TRKC (kollektivt kallat TRK) [2].

TRK-proteinerna är en familj av tyrosinreceptorkinaser som är viktiga aktörer i nervsystemets utveckling och funktion. De tre familjemedlemmarna, TRKA, TRKB och TRKC sitter i cellmembranet och består var och en av en extracellulär ligandbindande domän, ett transmembranområde och en intracellulär kinasdomän. Normalt aktiveras kinasdomänen när en ligand binder till receptorn på cellytan, vilket i sin tur leder till aktivering av signalvägar inne i cellen. Konstitutiv (dvs ständig) aktivering av TRK-receptorer och deras nedströms signalvägar som påverkar cellens proliferation och överlevnad, kan uppstå genom en fusion av någon av *NTRK*-generna med en fusionspartner från en annan gen.

NTRK-fusioner är ovanliga, men förekommer i varierande grad i många olika tumörtyper hos både vuxna och barn. Totalt har mindre än en procent av alla solida och hematologiska tumörer en *NTRK*-genfusion. Förekomsten varierar dock mellan olika tumörtyper, med låga frekvenser kring mindre än 0,1–3 procent i vanliga tumörtyper såsom bröstcancer, melanom, icke-småcellig lungcancer och kolorektalcancer, till höga frekvenser, över 90 procent i vissa ovanliga cancerformer såsom sekretorisk bröstcancer, spottkörtelcancer av typen MASC (Mammary analogue secretory carcinoma), medfött mesoblastiskt nefrom, och infantilt fibrosarkom (figur 1) (sammanfattat i [1]).

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



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

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: Rozlytrek är indicerad för svårt sjuka cancerpatienter. TLV har i tidigare ärenden (dnr 791/2020, 3747/2020, 3310/2020) bedömt svårighetsgraden för tillståndet som mycket hög.

3 Läkemedlet

Läkemedlet Rozlytrek är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen entrectinib. Läkemedlet har en histologioberoende indikation vilket innebär att det används för behandling av solida tumörer som har den genetiska förändring, *NTRK*-genfusion, oavsett var i kroppen tumören är placerad. Rozlytrek erhöll villkorat godkännande från den europeiska kommissionen i juli 2020. Villkorat godkännandet innebär att den Europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA (European Medicines Agency) går igenom ny information om läkemedlet minst varje år.

3.1 Indikation

Rozlytrek som monoterapi är avsett för behandling 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

Rozlytrek som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med *ROS1*-positiv, avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte tidigare behandlats med *ROS1*-hämmare.

3.2 Verkningsmekanism

Entrectinib är en hämmare av tropomyosin tyrosinkinaserreceptorerna TRKA, TRKB och TRKC (kodade av neurotrofa tyrosinreceptorkinas [*NTRK*]-generna *NTRK1*, *NTRK2* respektive *NTRK3*), proto-onkogen tyrosin-proteinkinaser ROS (*ROS1*) och anaplastisk lymfomkinas (ALK). Den viktigaste aktiva metaboliten av entrectinib, M5, visade liknande *in vitro*-potens och aktivitet mot TRK, ROS1 och ALK.

Fusionsproteiner som inkluderar TRK, ROS1 eller ALK-kinasdomäner är tumörgenererande genom hyperaktivering av nedströms signaleringsvägar som leder till obegränsad cellproliferation. Entrectinib visade *in vitro* och *in vivo* inhibering av cancercellinjer från flera tumörtyper, inklusive subkutana och intrakraniella tumörer, med *NTRK*, *ROS1* och *ALK* fusionsgener.

Tidigare behandlingar med andra läkemedel som hämmar samma kinaser kan ge resistens mot entrectinib. De molekylära orsakerna till primär resistens mot entrectinib är inte kända [3].

3.3 Dosering/administrering [3]

Det rekommenderas att patienter behandlas med Rozlytrek tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstår.

Hela kapslar rekommenderas till patienter som kan svälja hela kapslar och där dosen som krävs är 100 mg eller en multipel av 100 mg. Patienter som har svårt att svälja eller inte kan svälja kapslar, eller som behöver enteral administrering (t.ex. gastrisk eller nasogastrisk), kan behandlas med Rozlytrek kapslar som administreras som en oral suspension.

Pediatrik population >6 månaders ålder

Den rekommenderade dosen för pediatrika patienter >6 månaders ålder baseras på kroppsytan (body surface area; BSA) (se tabell 1).

Tabell 1 rekommenderad dosering för pediatrika patienter >6 månader

Kroppsyta (BSA)	Dos en gång dagligen
≤0,42 m ²	250 mg/m ² **
0,43 m ² till 0,50 m ²	100 mg
0,51 m ² till 0,80 m ²	200 mg
0,81 m ² till 1,10 m ²	300 mg
1,11 m ² till 1,50 m ²	400 mg
≥1,51 m ²	600 mg

*BSA-kategorier och rekommenderad dos i tabell 1 baseras på en exponering nära en måldos på 300 mg/m².

**För att möjliggöra doseringssteg om 10 mg kan kapslar som beretts till en oral suspension användas.

Pediatrika patienter >1 månad till ≤6 månaders ålder

Rekommenderad dos till pediatrika patienter >1 månad till ≤6 månaders ålder är 250 mg/m² BSA entrectinib en gång dagligen, genom att använda kapslar som beretts till en oral suspension. Den dagliga dosen som ska administreras ska avrundas till närmaste 10-mg-steg.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns idag ingen definierad och gemensam standardbehandling för patienter med solida tumörer som uttrycker *NTRK*-genfusion. Behandlingen följer för närvarande terapiriktlinjer för specifika tumörtyper baserat på deras individuella känslighet för olika behandlingar och kan, för de vanligare cancerformerna, utgöra kirurgi, målinriktad terapi, immunterapi och kemoterapi. Behandlingen för sällsynta cancerformer är i allmänhet begränsad till kirurgi, strålterapi och kemoterapi. Systemisk läkemedelsbehandling kan i vissa fall användas för att krympa tumören och därmed möjliggöra eller underlätta kirurgi.

Enligt den godkända indikationen ska den huvudsakliga användningen av 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 2020 (dnr 791/2020) ingår Vitrakvi (larotrekтинib) i läkemedelsförmånerna och utgör ett behandlingsalternativ för dessa patienter.

En validerad metod krävs för selektering av patienter med *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer. *NTRK*-genfusionspositiv status måste fastställas innan behandling med Rozlytrek initieras.

5 Jämförelsealternativ

Företaget anger att Vitrakvi är det mest relevanta jämförelsealternativet till Rozlytrek. Vitrakvi är en proteinkinashämmare med samma indikation som Rozlytrek avseende *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer.

TLV anser att Vitrakvi är relevant jämförelsealternativ till Rozlytrek då Vitrakvi, liksom Rozlytrek, är 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. Vitrakvi ingår sedan november 2020 i läkemedelsförmånerna för behandling av pediatrika patienter med *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer (dnr 791/2020).

TLV:s bedömning: TLV anser, liksom företaget, att Vitrakvi är det relevanta jämförelsealternativet till Rozlytrek.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier [4]

Europeiska marknadsgodkännandet för Rozlytrek med den aktiva substansen entrectinib för behandling av pediatrika patienter (upp till 12 år) med solida tumörer med *NTRK*-genfusion baseras på en poolad analys från två kliniska studier, STARTRK-NG (huvudstudie) och TAPISTRY.

Tabell 2. Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
STARTRK-NG (NCT02650401)	Fas I/II, enkelarmad, öppen, multicenter doseskalerings/expansionsstudie	Inte aktuellt	Pediatrika patienter med lokalt avancerade eller metastaserade <i>NTRK</i> -fusionspositiva solida tumörer eller primära CNS-tumörer (n=34)	
TAPISTRY (NCT04589845)	Enkelarmad, global, multicenter, öppen, fas II-studie.	Inte aktuellt	Pediatrika patienter med <i>NTRK</i> -fusionspositiva tumörer (n=10)	
Poolade data från STARTRK-NG och TAPISTRY		Inte aktuellt	Pediatrika patienter med <i>NTRK</i> -fusionspositiva tumörer (n=44)	ORR: 72,7 % (95% KI 57,21, 85,04) DOR: NE (95% KI 25,4, NE)

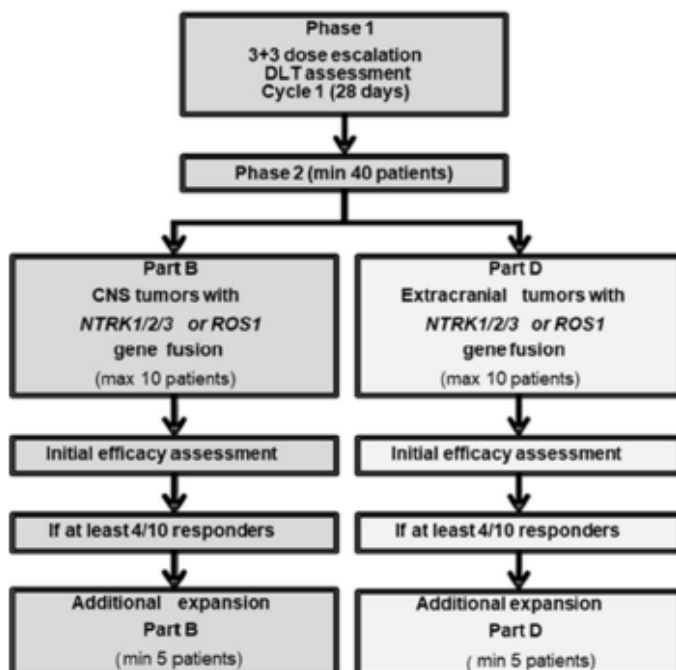
Förkortningar: n: antal; ORR: objektiv responsfrekvens; KI: konfidensintervall; DOR: responsduration; NE: inte uppskattningsbar.

Metod

STARTRK-NG

STARTRK-NG initierades som en öppen fas I/II doseskaleringsstudie på pediatrika patienter med recidiverande eller refraktära extrakraniella solida tumörer. Den ursprungliga studiedesignen omfattade fem expansionskohorter men tre av kohorterna avslutades inför den reviderade fortsättningen (fas II) och endast kohorterna B och D fortsatte att rekrytera patienter (se figur 2).

Figur 2. STARTRK-NG studiedesign.



DLT = dose-limiting toxicity; max = maximum; min = minimum.

Kohort B (primära hjärntumörer med genfusion) utvärderade intrakraniell tumörrespons (med RANO¹) hos pediatrika patienter från födsel till < 18 års ålder med primära CNS-tumörer som har *NTRK1/2/3*-genfusioner som antingen progredierat efter tidigare behandlingar eller som inte har någon godtagbar standardbehandling.

Kohort D (extrakraniella tumörer med genfusion) utvärderade tumörrespons (enligt RECIST², version 1.1) hos pediatrika patienter från födsel till < 18 års ålder med extrakraniella solida tumörer med *NTRK1/2/3*-genfusioner som antingen progredierat efter tidigare behandling eller som inte har någon godtagbar standardbehandling.

Alla patienter som inkluderats i studien var under 18 år med en Lansky eller Kamofsky³ funktionsstatus på 60 procent eller mer, adekvat organfunktion och en förväntad överlevnad på minst fyra veckor. Patienterna administrerades entrektinib, baserat på kroppsytta (20 mg till 600 mg) per oralt eller genom enteral administrering (exempelvis gastrisk eller nasogastrisk) en gång per dag.

Alla patienter genomgick tumörbedömning vid screening och var 8:e vecka, med start i slutet av cykel två (1 cykel=4 veckor). Efter cykel 18 utfördes tumörbedömning var tredje cykel.

Effektmått i studien var total svarsfrekvens (overall response rate, ORR), utvärderat av blindad oberoende central bedömningskommitté (BICR)⁴ enligt RECIST 1.1 för extrakraniella tumörer och enligt RANO-kriterier för primära CNS-tumörer samt responsduration (DOR).

TAPISTRY (Tumor-Agnostic Precision Immuno-oncology and Somatic Targeting Rational for You)

Tapistry är en fas II, global, multicenter, öppen, multikohortstudie med syfte att utvärdera säkerhet och effekt av målriktade behandlingar eller immunterapi som monoterapi eller i kombination hos patienter med icke-resekerbara, lokalt avancerade eller metastaserade solida tumörer och som fastställts ha specifika onkogen genomiska förändringar eller med hög tumörmutationsbörda (TMB) enligt validerad analys med NGS (next generation sequencing). Patienterna grupperas till olika kohorter baserat på genetisk förändring och erhåller specifik behandling riktad mot uppvisad genetisk förändring enligt tabell 3. Varje kohort har kohortspecifika inklusion och exklusionskriterier. Behandling sker till sjukdomsprogression, förlust av klinisk nytta, oacceptabla biverkningar eller död.

I aktuellt underlag inkluderas pediatrika patienter från kohort B (patienter med *NTRK1/2/3*-genfusionspositiva tumörer; figur 3). Entrektinib doserades en gång dagligen i 28-dagars cykler.

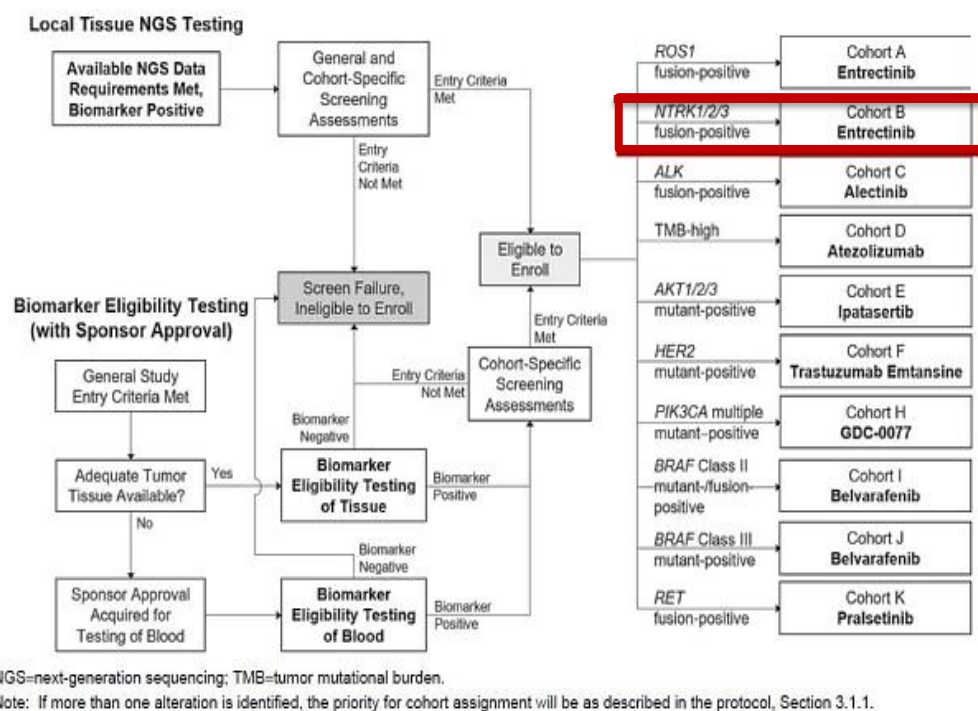
¹ RANO=The Response Assessment in Neuro-Oncology

² RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

³ Lansky/Karnofskyskalan används för att fastställa patientens funktionsstatus eller aktivitetsstatus. Detta ger ett grovt mått på patientens förmåga i att genomföra dagliga aktiviteter. 100 procent innebär att man är fullt aktiv respektive har ingen sjukdomspåverkan, medan noll procent innebär att patienten inte ger något gensvar respektive är död.

⁴ BICR=Blinded Independent Central Review

Figur 3. TAPISTRY studiedesign.



Stödande data från compassionate use - program

Fram till och med den 28 februari 2023 hade totalt 23 pediatrika patienter erhållit entrectinib inom ”compassionate use programmet”. För de 13 patienter med *NTRK*-fusionspositiva solida tumörer (åldersintervall <1-11 år) bedömdes åtta av de nio patienter med extrakraniella solida tumörer ha svarat på behandlingen. Samtliga fyra patienter med primära CNS-tumörer bedömdes ha svarat på behandlingen.

Resultat (analyser av poolade resultat) [5]

Effekten av entrectinib har utvärderats hos 44 pediatrika patienter med *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer som inkluderats i STARTRK-NG (n=34) och TAPISTRY (n=10). Data-underlaget baseras på patienter med minst sex månaders uppföljning vid tid för datauttag den 16 juli 2023.

För att inkluderas i analysen skulle patienterna vara < 18 år, ha bekräftade *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer, minst 6 månaders uppföljning, inte tidigare behandlats med TRK-hämmare, erhållit minst en dos entrectinib och vid behandlingsstart ha mätbar eller utvärderingsbar sjukdom. Patienterna fick Rozlytrek i doser från 20 mg till 600 mg en gång dagligen. Tumörresponsen utvärderades med tumöravbildning med datortomografi (CT) eller magnetisk resonanstomografi (MRI). Primärt effektmått var bekräftad ORR bedömt av BICR i enlighet med RECIST v1.1 när det gällde extrakraniella tumörer och RANO när det gällde primära CNS-tumörer. Bekräftad ORR definierades som andelen patienter med bekräftad komplett respons (CR) eller partiell respons (PR), där bekräftad respons innebär att responsen bibehålls vid upprepade tumöravbildningar fyra eller flera veckor efter första dokumenterade responsen. Sekundära effektmått var bekräftad responsduration bedömt av BICR samt tid till första bekräftade objektiva respons (komplett respons [CR] eller partiell respons [PR]).

Demografi och sjukdomskaraktäristika vid behandlingsstart var: 45,5 procent pojkar, median-ålder 4 år (intervall: 2 månader till 15 år), 52,3 procent kaukasier, 34,1 procent asiater och 9,1 procent latinamerikaner, med median-kroppsyta (BSA) på 0,73 m² (intervall: 0,2-1,9 m²). Vid behandlingsstart hade 23,8 procent av patienterna metastaserad sjukdom, 76,2 procent hade

lokalt avancerad sjukdom och 43,2 procent hade inte fått någon tidigare systemisk cancerbehandling. Majoriteten av patienterna hade fått cancerbehandling såsom kirurgi (n = 24), strålbehandling (n = 8) och/eller systemisk behandling (n = 25). Lokalisationerna för metastatisk sjukdom var övriga (4 patienter), hjärnan (3 patienter) och lungorna (3 patienter). 45,5 procent av patienterna hade primära CNS-tumörer (tabell 4).

Figur 4. Baslinjekarakteristika för patienter i den poolade analysen.

	Poolad analys n=44
Kön	
Pojkar n(%)	20 (45,5%)
Flickor n(%)	24 (54,5%)
Ålder	
Medel år (StD)	4,8 (4,6)
Vikt	
Medel kg (StD)	22,37 (17,99)
Längd	
Medel cm (StD)	104,40 (34,66)
Kroppsyta (BSA)	
m ² (StD)	0,78 (0,44)
Tid sedan diagnos	
Medel månader (StD)	19,40 (30,03)
Metastaslkalisering	N=10 (23,8%)
Hjärna n (%)	3 (6,8%)
Lunga n (%)	3 (6,8%)
Annat n (%)	4 (9,1%)
Antal tidigare behandlingslinjer	
1 n (%)	19 (43,2%)
2 n (%)	13 (29,5%)
3 n (%)	5 (11,4%)
4 eller flera	7 (15,9%)

StD=standard deviation

Median uppföljningstid var 24,2 månader (intervall: 1-66 månader) och medianduration för behandling med entrectinib var 18,4 månader (intervall: 0,8-56,0 månader). Totalt hade 47,7 procent av patienterna (n=21 av 44) avbrutit sin behandling vid tiden för datauttag, oftast på grund av sjukdomsprogression (n=7 av 21, 33,3 %) följt av oönskade händelser (n= 5 av 21, 23,8 %). Åtta patienter avbröt (18,2 %) sitt deltagande i studien (7 patienter hade avlidit och 1 patient kunde inte följas upp). Effekresultat för patienter med *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer sammanfattas i tabell 3.

Tabell 3. Total effekt enligt BICR hos pediatrika patienter med *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer.

Effektmått	Rozlytrek n = 44
Primära effektmått**	
Objektiv responsfrekvens	
Antal responders	32/44
ORR% (95% KI***)	72,7% (57,21, 85,04)
Komplett respons, n (%)	20 (45,5%)
Partiell respons, n (%)	12 (27,3%)
Sekundära effektmått**	
DOR*	
Antal (%) patienter med händelser	6/32 (18,8%)
Median, månader (95% KI)	NE (25,4, NE)
6-månaders responsduration % (95% KI)	97% (90, 100)
9-månaders responsduration % (95% KI)	97% (90, 100)
12-månaders responsduration % (95% KI)	84% (70, 99)
NE = inte uppskattningsbar.	
*Medianvärde och händelsefri frekvens baserade på Kaplan-Meier-skattningar.	
**Inkluderar patienter med mätbar eller utvärderingsbar sjukdom. BICR-analys enligt RECIST v1.1 för solida tumörer (24 patienter) och enligt RANO-kriterierna för primära CNS-tumörer (20 patienter).	
***Konfidensintervall (KI) beräknat med Clopper-Pearson-metod.	

På grund av att *NTRK*-genfusionspositiv cancer är sällsynt studerades flera olika tumörtyper med ett för vissa tumörtyper begränsat antal patienter, vilket leder till osäkerhet när det gäller beräkning av ORR per tumörtyp. ORR i den totala populationen matchar eventuellt inte helt den förväntade responsen för en specifik tumörtyp.

Objektiv responsfrekvens och responsduration per tumörtyp hos pediatrika patienter med *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer presenteras i tabell 4.

Tabell 4. Effekt per tumörtyp hos pediatrika patienter med *NTRK*-genfusionspositiva solida tumörer.

Tumörtyp	Patienter (n=44)	ORR		DOR
		n (%)	95 % KI	Intervall (månader)
Primär CNS	20	10 (50)	(27,2, 72,8)	5,5, 42,3*
Infantilt fibrosarkom	11	10 (90,9)	(58,7, 99,8)	5,7*, 24*
Spindelcell	8	8 (100,0)	(63,1, 100)	5,4*, 23*
Sarkom (övriga)	2	PR; ej-CR/ej-PD	NA	3,7*
Melanom	1	CR	NA	42,4*
Njurcancer	1	PR	NA	9,2*
Tyreoidcancer	1	CR	NA	11,1*

*Censurerade
 ORR: Objektiv responsfrekvens; DOR: responsduration; NA: ej relevant på grund för litet antal eller avsaknad av respons; CR: komplett respons; PR: partiell respons; PD: progressiv sjukdom

Biverkningar [5]

Den övergripande säkerhetsprofilen av Rozlytrek i den pediatrika populationen liknar generellt sett säkerhetsprofilen hos vuxna.

Säkerheten av Rozlytrek hos pediatrika patienter fastställdes baserat på data från databrytpunkten den 16 juli 2023 på 91 pediatrika patienter från tre kliniska studier; STARTRK-NG, STARTRK-2 och TAPISTRY. Av dessa var 21 patienter i åldern 28 dagar till <2 år gamla, 55 patienter var i ålder ≥ 2 till < 12 år gamla och 15 patienter var i ålder ≥ 12 till < 18 år gamla.

89,0 procent av patienterna upplevde minst en oönskad händelse som var relaterad till studieläkemedlet enligt behandlande läkares bedömning och 16,5 procent av patienterna upplevde allvarliga oönskade händelser som kunde kopplas till behandlingen. Behandlingsuppehåll och dosreduktion observerades hos 41,8 procent respektive 24,2 procent av patienterna utan någon koppling till specifika oönskade händelser. Totalt rapporterades 20 dödsfall, alla kopplade till sjukdomsprogression, varav majoriteten inträffade mer än 30 dagar efter senaste entrektinibdos.

Biverkningar och laboratorieavvikelse av svårighetsgrad 3 eller 4 som förekom oftare (med minst 5% ökad incidens) hos pediatrika patienter jämfört med vuxna patienter var neutropeni (19,8% jämfört med 4,5%), viktökning (18,7% jämfört med 9,6%), benfrakturer (11% jämfört med 2,5%) och infektion i lungorna (11% jämfört med 5,5%). Inga händelser av grad 5 observerades hos de 91 patienterna i den utökade pediatrika säkerhetspopulationen. Händelser av grad 3 till 4 som inträffade med en frekvens ≥5 procent var neutropeni (19,8%), viktökning (18,7%), frakturer (11%), infektion i lungorna (11%) och anemi (8,8%). Inga händelser av grad 5 observerades hos de 91 patienterna i den utökade pediatrika säkerhetspopulationen.

Säkerhetsprofilen i varje åldersgrupp (spädbarn och småbarn, barn och ungdomar) är likartad med den övergripande säkerhetsprofilen för Rozlytrek hos pediatrika patienter.

6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen

Effektdata för entrektinib baseras på enkelarmade studier. Eftersom det saknas direkt jämförande studier av entrektinib och det relevanta jämförelsealternativet larotrektinib och det är enligt företaget inte möjligt att, i detta fall, utvärdera relativ effekt med indirekta jämförelser har företaget i tabell 5 sammanställt publicerade resultat för entrektinib från två olika studier (STARTRK-NG och TAPISTRY) och data för larotrektinib från två olika studier (SCOUT och NAVIGATE [6, 7]).

I den poolade analysen för entrektinib ingår patienter med extrakraniella solida - eller primära CNS tumörer. För larotrektinib finns en poolad analys för den pediatrika populationen som exkluderade patienter med CNS-tumörer och en poolad analys med både vuxna och barn där ORR för barn med CNS-tumörer presenteras som en subgruppsanalys. ORR för entrektinib för den poolade patientgruppen med både extrakraniella och CNS-tumörer var 79,5 procent (per prövare), för patienter med icke CNS-tumörer 91,7 procent och för patienter med primära CNS-tumörer 50 procent. Motsvarande ORR för larotrektinib var 84 procent för patienter med extrakraniella solida tumörer (CNS-tumörer exkluderade) och 38 procent i subgruppsanalysen för barn med CNS-tumörer. Enbart utifrån de numeriska resultaten för de två subgrupperna, och utan någon fördjupad statistisk analys, menar företaget att en enkel slutsats kan vara att entrektinib är bättre än larotrektinib. Företaget anser dock att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att dra några definitiva slutsatser av dessa resultat.

Tabell 5. Sammanställning av effektresultat för entrektinib och larotrektinib.

	Rozlytrek (entrektinib)[4]	Vitrakvi (larotrektinib) [7]	Vitrakvi (larotrektinib) [6]
Patient population	<18år, NTRK extrakraniella solida eller primära CNS-tumörer	<18år, TRK positiv cancer, ej CNS tumörer	Primära CNS tumörer, poolade data från SCOUT (fas I/II) och NAVIGATE (fas II)
Datauttag	Juli 2023	Juli 2021	Juli 2020
Effektmått	ORR per BICR	ORR per prövare	
Patientkarakteristika	n=44 (primär CNS tumör n=20) Median ålder 4,0 (0-15 år)	n=94 Median ålder 2,2 år (0-8år)	n=33 (n=26 <18 år) median ålder 8,9 år (1-79 år)
	ORR (per BICR) 72,7% (n=32/44) (95% KI 57,2-85,0) CR 45,5% (n=20) PR 27,3% (n=12) ORR (per prövare) 79,5% Median PFS NE (27,2:NE) Median OS (35,7:NE) ORR icke-CNS tumör 91,7% ORR CNS tumör 50% (95% KI 27.2-72.8)	ORR per prövare 84% (n=93) (95% KI 75-91) CR 38% n=35 PR 46% n= 43 Median PFS 37,4 mån (95% CI 22-NE) OS Ej uppnådd	n=26 (barn) ORR 38% (95% KI 20-59) n=33 (alla) ORR 30% (95% KI 16-49)

Förkortning: ORR: total responsfrekvens; n: antal; BICR: Blinded Independent Central Review; CR: komplett respons; PR: partiell respons; KI: konfidensintervall; NE: not evaluable (inte utvärderbart); CNS: centrala nervsystemet; PFS: progressionsfri överlevnad; OS: total överlevnad.

TLV:s diskussion

Effekten av Rozlytrek (entrektinib) baseras på 44 pediatrika patienter med *NTRK*-genfusionspositiva 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 jämförbara med de resultat som tidigare visats för den vuxna patientpopulationen [8] och att resultaten stödjer en extrapolering av effekten till att även inkludera den yngre patientpopulationen som aktuell subventionsansökan avser [4].

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 studerade patientpopulationen är alldeles för liten och heterogen, vilket enligt företaget begränsar möjligheterna till robusta jämförelser. Företaget har dock på TLV:s begäran inkommit 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 och utan någon fördjupad statistisk analys, 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 kan vara svår att fastställa utifrån det befintliga underlaget. 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 [4].

Trots de stora osäkerheterna beträffande den relativa effekten av Rozlytrek i förhållande till Vitrakvi i företagets vetenskapliga underlag anser TLV att företaget har presenterat det underlag som för närvarande är möjligt och rimligt 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) och Farydak (dnr 2312/2022)).

Utifrån det vetenskapliga underlaget som företaget inkommit 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 aktuella patientpopulationen. Mot bakgrund av det betydligt lägre priset som företaget ansöker om i förhållande till priset för Vitrakvi bedöms evidensen därför vara godtagbar i nu aktuellt ärende. TLV delar därför företagens bedömning om att det är rimligt att utgå från en kostnadsjämförelse i den hälsoekonomiska bedömningen av Rozlytrek.

TLV:s bedömning: Utifrån befintligt underlag bedömer TLV att skattningen av effekten av entrektinibs i förhållande till det relevanta jämförelsealternativet larotrektinib i aktuell patientpopulation är förenad med mycket hög osäkerhet då den naiva jämförelsen inkluderar studier med en liten och heterogen patientpopulation.

Trots de stora osäkerheterna rörande effekten av Rozlytrek i förhållande till Vitrakvi i företagens underlag anser TLV att företaget har presenterat den utredning som för närvarande är möjlig och rimlig att ta fram. Utifrån det vetenskapliga underlaget som företaget inkommit med bedömer TLV att det i dagsläget åtminstone inte finns något som talar för att Rozlytrek skulle ha en sämre effekt än larotrektinib i aktuell patientpopulation. Mot bakgrund av det lägre priset som företaget ansöker om i förhållande till Vitrakvi bedöms evidensen därför vara tillräcklig i nu aktuellt ärende. TLV delar därför företagens bedömning om att det är rimligt att utgå från en kostnadsjämförelse i den hälsoekonomiska bedömningen av Rozlytrek.

7 Hälsoekonomi

Genomsnittsvikten för barn under 12 år var 22,4 kg i Rozlytrek-studierna. Företaget har beräknat kostnaden per månad för rekommenderad dos vid denna vikt till 14 718 kronor för Rozlytrek och 40 245 kronor för Vitrakvi. I tabellen nedan framgår kostnaden vid andra vikter.

Tabell 6. Kostnad för Rozlytrek och Vitrakvi vid olika vikter

Vikt	Längd	BSA m ²	Rozlytrek mg/dag	Rozlytrek kostnad/månad	Vittrakvi mg/dag	Vittrakvi kostnad/månad
5	55	0,26	100	7 552	52	13 370
10	75	0,44	100	7 552	87	22 476
15	95	0,62	200	14 718	123	31 694
20	110	0,78	200	14 718	155	39 833
25	120	0,91	300	22 657	182	46 647
30	135	1,07	300	22 657	200	51 396
35	143	1,19	400	29 435	200	51 396
40	150	1,30	400	29 435	200	51 396
45	155	1,40	400	29 435	200	51 396
50	160	1,50	400	29 433	200	51 396

Rozlytrek 30 kapslar 100 mg AUP 7 443,85 kr; 90 kapslar 200 mg AUP 44 754,25 kr. För dosering se tabell 1, sidan 3.

Vittrakvi oral lösning 20 mg/ml, 100 ml. AUP 16 885,73 kr. Rekommenderad dos till pediatrika patienter är 100 mg/m² två gånger dagligen, med en högsta dos på 100 mg.

Vikt: Intervall om 5 kg.

Längd: Normallängd vid olika vikter enligt internetmedicin.se

BSA: $Vikt^{0,425} \cdot Längd^{0,725} \cdot 0,007184$ (Internetmedicin.se)

TLV:s bedömning: Sammantaget bedömer TLV att det inte finns något som talar för att entrektinib skulle ha sämre effekt än larotrektinib i aktuell patientpopulation (se avsnitt 6.2). TLV utgår från prisjämförelsen som visar att Rozlytrek har betydligt lägre läkemedelskostnad än vad Vitrakvi har.

8 Regler och praxis

8.1 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 accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

8.2 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.

8.3 Praxis

Av aktuellt ärende framgår att TLV inte kan fastställa den relativa effekten av Rozlytrek i förhållande till behandling med Vitrakvi. TLV har i tidigare ärenden bedömt att ofullständigt underlag och hög osäkerhet rörande den relativa kliniska effekten i vissa fall kan vägas upp av ett väsentligt lägre pris.

I beslutet rörande **APO-go Pumpfill** (dnr 1322/2009) för behandling av Parkinsons sjukdom saknades direkt jämförande studier mellan APO-go Pumpfill och det relevanta jämförelsealternativet Duodopa. Den kliniska dokumentationen tydde på att kontinuerlig infusion med APO-go Pumpfill hade god effekt på motorfluktuationer men effektstudiernas bevisvärde var begränsat, vilket bland annat berodde på avsaknad av kontrollgrupp och små patientpopulationer.

En bedömning av hur APO-go Pumpfill och Duodopa förhöll sig till varandra, baserad på indirekta jämförelser, blev mycket osäker på grund av de enskilda studiernas låga bevisvärde och studiernas olika upplägg. Enligt bakgrundsdokumentation till Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer samt ett expertutlåtande talade dock kliniska erfarenheter för att effekten var relativt likvärdig mellan Apo-go Pumpfill och Duodopa.

Företaget antog att Apo-go Pumpfill och Duodopa hade likvärdig effekt och utgick därför från en kostnadsminimeringsanalys. Behandlingskostnaden för Apo-go Pumpfill var betydligt lägre än den för Duodopa. För att bedöma hur mycket sämre Apo-go Pumpfill kunde vara än Duodopa och ändå vara kostnadseffektiv inkom företaget med en hälsoekonomisk modell.

TLV bedömde att det vid jämförelsen mellan Apo-go Pumpfill och Duodopa fanns osäkerheter som inte hanterades av företagens hälsoekonomiska modell. TLV ansåg dock att den väsentligt lägre behandlingkostnaden med Apo-go Pumpfill gjorde att produkten framstod som kostnadseffektiv vid rimliga antaganden om relativ effekt jämfört med Duodopa. Apo-go Pumpfill kunde också anses medföra praktiska fördelar jämfört med Duodopa, då patienten slapp genomgå operation samt bidra till en ökad sortimentsbredd.

I ärendet rörande **Zinbryta** (dnr 2163/2016) för behandling av multipel skleros framförde företaget att effekten mellan Zinbryta och det relevanta jämförelsealternativet Gilenya var jämförbar. Till stöd för detta åberopade företaget en nätverksmetaanalys (NMA), utförd på hela patientpopulationen och inte endast den patientgrupp som ansökan avsåg. Resultaten från NMA:n visade att inga statistiskt säkerställda skillnader fanns mellan Zinbryta och Gilenya

avseende de kliniska effektmåtten skovfrekvens, sjukdomsprogression samt behandlingsavbrott. Däremot förelåg numeriska skillnader till fördel för Zinbryta. Resultaten i företagens NMA var dock associerad med osäkerhet gällande den relativa effekten mellan Zinbryta och Gilenya. Företaget inkom även med en justerad indirekt jämförelse (Bucheranalys) som inte visade på några signifikanta skillnader i effekt mellan Zinbryta och Gilenya. Även resultaten från Bucheranalysen var dock förknippade med stora osäkerheter. Utöver en ofullständig analys av aktuell patientpopulation, grundade sig osäkerheterna även på ett mycket litet patientantal, olika studielängder i de ingående studierna samt avsaknad av fullständiga effektdata. Bristerna i och variationen mellan de ingående studierna medförde att de grundläggande antagandena för en indirekt jämförelse (Bucheranalys) inte kunde anses vara uppfyllda. Sammantaget bedömdes både företagens NMA och Bucheranalys vara förknippade med stora osäkerheter, och det kunde inte uteslutas att effektskillnader förelåg.

Mot bakgrund av företagens antagande om jämförbar effekt mellan Zinbryta och Gilenya, inkom företaget med en kostnadsminimeringsanalys, men även en kostnadsnyttoanalys för att visa hur osäkerheterna i underlaget förhöll sig till det 20 procent lägre priset för Zinbryta jämfört med Gilenya. Med kostnadsnyttoanalysen illustrerade företaget hur stor avvikelsen i effekt som Zinbryta kunde ha och ändå ha en rimlig kostnad i förhållande till dess nytta. Givet Zinbrytas 20 procent lägre pris i förhållande till Gilenya bedömde TLV att osäkerheterna i de indirekta jämförelserna kunde accepteras. Det fanns ett behov av ytterligare behandlingsalternativ för MS vilket bland annat bekräftats av TLV:s anlitate expert. Zinbrytas biverkningsprofil var även annorlunda jämfört med biverkningsprofilen för Gilenya, vilket var en fördel för vissa patientgrupper.

Lyxumia (dnr 3758/2014) används vid behandling av diabetes typ 2. Vid ansökan om subvention för läkemedlet som tillägg till basinsulin inkom företaget med en matchad justerad indirekt jämförelse (MAIC) mellan Lyxumia och Byetta som stöd för att effekten mellan dessa var jämförbar. Jämförelsen visade att det inte förelåg någon statistiskt säkerställd skillnad mellan de båda läkemedlen avseende långtidsblodssocker (HbA_{1c}) och biverkningar. Till följd av låg precision i den indirekta jämförelsen (konfidensintervallen var vida) var det inte möjligt att med statistisk säkerhet påvisa icke-underlägsenhet (non-inferiority), d.v.s. att något av preparaten inte har en sämre klinisk effekt än det andra. Någon indirekt jämförelse mellan Lyxumia och Victoza kunde företaget inte bifoga, med hänvisning till att studier med gemensam jämförelse för den aktuella indikationen inte var gjorda.

Företaget tillhandahöll även observationella data för de olika läkemedlen från det svenska diabetesregistret NDR och interimdata från en tysk kohortstudie för Lyxumia som stöd för att påvisa att Lyxumia hade en jämförbar effekt som Byetta och Victoza. Utöver detta bifogade företaget ett expertutlåtande där tre kliniska experter ansåg att effekten av Lyxumia var jämförbar med Byetta och Victoza.

Företaget jämförde Lyxumia mot Byetta som tillägg till insulinbehandling i en hälsoekonomisk modell. De numeriska värdena från den indirekta jämförelsen användes i den hälsoekonomiska analysen, fastän skillnaderna inte var statistiskt säkerställda.

I beslutet för Lyxumia uttalade TLV att beslut ofta måste fattas trots ofullständigheter i beslutsunderlaget. Det är främst de hälsoekonomiska effekterna som TLV har att bedöma. Det pris läkemedelsföretaget begär för sitt läkemedel kommer därför att få en tydlig påverkan på bedömningarna och de vetenskapliga gränsdragningarna. TLV har i tidigare beslut godtagit osäkerheter i det vetenskapliga underlaget när priset är väsentligen lägre än jämförelsealternativet (se APO-go Pumpfill dnr 1322/2009).

I detta fall konstaterade TLV att icke-underlägsenhet för Lyxumia jämfört med Byetta inte kunde påvisas med konventionella statistiska metoder, men att företaget hade presenterat den utredning som var möjlig och rimlig att ta fram. Trots detta förelåg en osäkerhet i påståendet om att de båda läkemedlen kan anses vara effektmässigt likvärdiga. TLV bedömde att en något större osäkerhet kunde accepteras i detta fall eftersom företaget hade begärt ett betydligt lägre pris än jämförelsealternativet som också är en GLP-1-analog. TLV bedömde i detta fall att den

osäkerhet som återstod kring Lyxumias relativa kliniska effekt inte var större än att den kunde accepteras mot bakgrund av att kostnaden för läkemedlet var betydligt lägre än för jämförelsealternativet Byetta.

Särläkemedlet **Farydak** (dnr 2312/2022) används för behandling av multipelt myelom och beviljades generell subvention under december 2022. TLV bedömde att Imnovid i kombination med dexametason, Imnovid i kombination med bortezomib och dexametason samt Imnovid i kombination med cyklofosamid och dexametason utgjorde de relevanta jämförelsealternativen till behandling med Farydak i kombination med bortezomib och dexametason.

Då det saknades direkt jämförande studier av effekten mellan Farydak och de relevanta jämförelsealternativen hade företaget gjort en naiv indirekt jämförelse. Enligt företaget visade jämförelsen att Farydak i kombination med bortezomib och dexametason hade en effektfördel mot Imnovidkombinationerna. Företaget hade vidare gjort en kostnadseffektivitetsanalys där Farydak i kombination med bortezomib och dexametason jämfördes med Imnovid och dexametason. Enligt företagets antaganden progredierar en patient som behandlas med Farydak i kombination med bortezomib och dexametason senare och lever i grundscenariot ett halvt år längre än om patienten hade behandlats med Imnovid och dexametason.

Ifråga om det aktuella effektunderlaget bedömde TLV att naiva indirekta jämförelser har ett lägre bevisvärde än direkt jämförande studier eftersom de är förenade med större osäkerheter. TLV konstaterade att studierna som jämförts i den naiva indirekta jämförelsen var heterogena med avseende på att patienterna befann sig i olika behandlingslinjer. Utifrån befintligt underlag gjorde TLV bedömningen att det inte fanns tillräcklig evidens som visade att någon av behandlingarna var bättre än den andra. Farydak, i kombination med bortezomib och dexametason, var förenade med en lägre kostnad än Imnovid i kombination med bortezomib och dexametason som uppgick till 15 000 kronor per treveckorsperiod. Även jämfört med de två övriga Imnovidkombinationerna var kostnaden lägre för Farydakkombinationen, framför allt vid behandlingstider längre än 24 veckor. TLV bedömde att kostnaden för behandling med Farydak var rimlig.

9 Referenser

- [1] NICE, "Single Technology Appraisal: Larotrectinib for treating NTRK fusionpositive advanced solid tumors [ID1299]," *Committee Papers*, 2020. [Online]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta630/history>.
- [2] E. Cocco, M. Scaltriti, and A. Drilon, "NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy," *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 15, no. 12, pp. 731-747, Dec 2018, doi: 10.1038/s41571-018-0113-0.
- [3] FASS.se. "Rozlytrek-Produktresumé." <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20190109000019&docType=6&scrollPosition=246.28099060058594> (accessed 2020-09-30, 2020).
- [4] EMA, "Assessment report Rozlytrek (EMA/246178/2024)," 2024. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rozlytrek-h-c-004936-x-0017-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [5] Fass, "Produktresumé Rozlytrek," 2024. [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240627162842/anx_162842_sv.pdf
- [6] F. Doz *et al.*, "Efficacy and safety of larotrectinib in TRK fusion-positive primary central nervous system tumors," *Neuro-Oncology*, vol. 24, no. 6, pp. 997-1007, 2021, doi: 10.1093/neuonc/noab274.
- [7] L. Mascarenhas *et al.*, "Efficacy and safety of larotrectinib in pediatric patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion-positive cancer: An expanded dataset.," 2022, Poster, 10030. [Online]. Available: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.10030.
- [8] EMA, "Rozlytrek - CHMP Assessment report EMA/379739/2020," 2020. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf

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.