

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Retsevmo (selperkatinib)

Utvärderad indikation

Retsevmo som monoterapi är avsett för behandling av vuxna och ungdomar från 12 års ålder med RET-muterad avancerad medullär tyreoideacancer (MTC).

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Bifall med begränsning och villkor**

Förslag till begränsning

Subventioneras endast som monoterapi för behandling av patienter med RET-muterad avancerad medullär tyreoideacancer (MTC).

Förslag till villkor

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

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Retsevmo (selperkatinib), kapslar, ATC-kod L01EX22
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Patienter med RET-muterad avancerad medullär tyreoidcancer (MTC).
Företagets prognostiserade försäljning	Cirka [-----] kronor år [---] (AIP)
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	2024-05-01

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Retsevmo	40 mg	56 kapslar	11 727,60	12 069,04 ¹
Retsevmo	80 mg	112 kapslar	46 910,39	48 131,40 ¹

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Nima Salari (senior medicinsk utredare), Sonja Tähti (hälsoekonom), Hannah Folkesson (hälsoekonom) och Mattias Ahlstedt (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.

Klinisk expert: Maria Sandström överläkare och universitetslektor Cancercentrum Norrlands universitetssjukhus. Expertens har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

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

¹ AUP enligt den uppdaterade handelsmarginal som trätt i kraft 1 mars 2024. Notera att beräkningar i underlaget för beslut är baserade på den tidigare handelsmarginalen.

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	TLV bedömer svårighetsgraden för avancerad medullär tyreoidcancer (MTC) som mycket hög då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till en förkortad livslängd. Behandlingen är palliativ och syftar till att förlänga livet.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att Caprelsa (vandetanib) utgör det relevanta jämförelsealternativet till Retsevmo. Både Caprelsa och Cometriq (kabozantinib) utgör kliniskt relevanta jämförelsealternativ till Retsevmo. Effekterna av Caprelsa och Cometriq har vid tidigare utredning av TLV samt av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA bedömts vara jämförbara. Caprelsa har lägst behandlingskostnad.
Relativ effekt och säkerhet	Effekten av selperkatiniib vid avancerad eller metastaserande MTC har studerats dels i en okontrollerad fas I/II-studie för alla behandlingslinjer dels i en direkt jämförande fas III-studie där selperkatiniib jämförts med läkarens val av kabozantinib eller vandetanib för första linjens behandling av MTC. TLV bedömer att selperkatiniib har relativt bättre effekt än både kabozantinib och vandetanib. Denna effektfördel baseras på en indirekt jämförelse mot kabozantinib oavsett behandlingslinje. TLV bedömer att denna jämförelse anses representativ även mot vandetanib. Resultatet av företagets indirekta jämförelse stöds även av en direkt jämförande studie mellan selperkatiniib och läkarens val av kabozantinib eller vandetanib i första linjen.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har tagit fram en kostnadsnyttoanalys i form av en partitioned survival modell där Retsevmo jämförs mot Cometriq. Eftersom TLV bedömer att Caprelsa är relevant jämförelsealternativ samt att Cometriq och Caprelsa har jämförbar effekt baseras TLV:s analys på samma effektdata som i företagets analys men på läkemedelskostnaden för Caprelsa.
Modellering av klinisk effekt	Effekten av Retsevmo baseras på den enarmade studien LIBRETTO-001 där progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) ingick som sekundära effektmått. Data för klinisk effekt av kontrollarmen är hämtad från fas III-studien EXAM där PFS var det primära effektmåttet och OS var ett sekundärt effektmått.
Hälsorelaterad livskvalitet	Företaget använder livskvalitetsvikter från en vinjettstudie av Fordham et al. De använda livskvalitetsvikterna är förknippade med osäkerheter eftersom de inte är uppmätta i LIBRETTO -001-studien. I brist på lämpliga källor med nyttovikter specifikt för patienter med RET-mutation väljer TLV att tillämpa företagets nyttovikter i sin analys.
Viktigaste kostnaderna	Det viktigaste kostnaderna är läkemedelskostnaderna.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	TLV bedömer att det råder en osäkerhet gällande den uppskattade överlevnaden samt relativa effekten över tid.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	I TLV:s scenarionalyser varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) mellan 466 000–711 000 kronor och QALY-vinsten varierar mellan 1,81–3,82 QALYs.
Sammanvägd bedömning	Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Retsevmo är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen även i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

Innehåll

1	Företagets ansökan	5
2	Medullär tyreoidacancer (MTC).....	5
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	5
3	Läkemedlet.....	6
3.1	Indikation.....	6
3.2	Verkningsmekanism	6
3.3	Dosering/administrering.....	6
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	6
5	Jämförelsealternativ	7
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	7
6.1	Kliniska studier	7
6.2	Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt.....	13
7	Hälsoekonomi	17
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	17
7.2	Effektått	17
7.2.1	Klinisk effekt	18
7.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet	21
7.3	Kostnader	22
7.3.1	Kostnader för läkemedlet	22
7.3.2	Behandlingsduration.....	23
7.3.3	Vårdkostnader och resursutnyttjande	24
7.3.4	Kostnader för efterföljande behandling.....	24
7.3.5	Övriga direkta kostnader.....	24
7.3.6	Indirekta kostnader.....	24
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	25
8.1	Företagets grundscenario	25
8.1.1	Antaganden i företagets grundscenario	25
8.1.2	Resultatet i företagets grundscenario	25
8.1.3	Företagets känslighetsanalyser	25
8.2	TLV:s scenarioanalyser.....	27
8.2.1	Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalyser	27
8.2.2	Resultat i TLV:s scenarioanalyser	27
8.2.3	Osäkerhet i resultaten	28
8.3	Samlad bedömning av resultaten	28
9	Regler och praxis.....	29
9.1	Den etiska plattformen	29
9.2	Författningstext m.m.	29
10	Referenser.....	30

1 Företagets ansökan

Eli Lilly Sweden AB (företaget) ansöker om subvention för Retsevmo (selperkatiniib) i enlighet med dess godkända indikation: som monoterapi för behandling av vuxna och ungdomar från 12 års ålder med RET-muterad avancerad medullär tyreoidcancer (MTC).

Retsevmo (selperkatiniib) ingår sedan januari 2023 i högkostnadsskyddet med begränsad subvention (dnr 2238/2022). Subventionsbegränsningen avser monoterapi för behandling av vuxna med RET-fusionspositiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC), som inte tidigare behandlats med RET-hämmare.

2 Medullär tyreoidcancer (MTC)

Varje år upptäcks cirka 600 nya fall av sköldkörtelcancer i Sverige. Cirka fem procent av fallen utgörs av MTC. MTC uppstår inte i de celler som producerar hormoner som reglerar ämnesomsättningen utan i så kallade C-celler som bildar hormonet kalcitonin som reglerar kalciumnivåerna i blodet. Utmärkande för MTC är att tumören även kan överproducera ett antal andra endokrina hormoner² vilka kan orsaka svår symtombild. [1, 2]

Omkring 25 procent av alla MTC-fall är ärftligt betingade³ och nästan alla dessa orsakas av genetiska mutationer i RET-genen⁴. Resterande 75 procent benämns sporadisk MTC och RET-mutationer förekommer hos cirka 60 procent av dessa. Sammantaget så förekommer RET-mutationer i cirka 80 procent av alla MTC-fall. Den vanligaste RET-mutationen benämns RET M918T och är kopplad till särskilt dålig prognos. [3, 4] I Sverige utförs RET-mutationsanalyser rutinmässigt på alla MTC-patienter, enligt TLV:s kliniska expert.⁵ Om undersökningen visar att sjukdomen är ärftlig görs genetiska undersökningar av de närmaste släktingarna.

MTC sprider sig via lymfsystemet framför allt till halsregionen men kan också bilda metastaser i lungorna, levern och skelettet. Cirka 35 procent av patienterna uppvisar regional metastasering vid diagnos och cirka 13 procent har fjärrmetastaser. Vid fjärrmetastasering är medianöverlevnaden 2–3 år [5]. Medianåldern vid insjuknande i MTC ligger på cirka 50 år [3].

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Vid utredningen av Cometriq (kabozantinib) vid avancerad MTC (dnr 1376/2014) bedömde TLV svårighetsgraden som hög på en skala från låg till hög. Vid utredningen av Caprelsa (vandetanib) vid avancerad MTC (dnr 01169/2015) bedömde TLV svårighetsgraden som mycket hög. Svårighetsgraden för tillståndet spridd differentierad tyreoidcancer har av TLV bedömts som mycket hög vid utredningen Lenvima (lenvatinib). I sitt utredningsprotokoll skriver den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA att femårsöverlevnaden för patienter med MTC och distansmetastaser är 38 procent från initial diagnos [6]. I studien EXAM [7], som jämförde kabozantinib med placebo vid avancerad MTC, var medianöverlevnaden i kabozantinib-armen 26,6 månader. I subgruppen patienter med RET M918T-mutation där kabozantinib anses vara särskilt effektiv var medianöverlevnaden cirka 44 månader.

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden för avancerad medullär tyreoidcancer (MTC) som mycket hög då tillståndet är fortskridande (progredierande), saknar bot och leder till en förkortad livslängd. Behandlingen är palliativ och syftar till att förlänga livet.

² Bland andra ACTH och somatostatin.

³ Den ärftliga varianten förekommer antingen i isolerad form eller ingår som del i MEN 2 (Multipel endokrin neoplasi typ 2).

⁴ RET (rearranged during transfection) är en s.k. proto-onkogen belägen på kromosom 10 som, i muterad form, kan driva cancerutvecklingen.

⁵ Både germline mutationsanalys i blod för att säkerställa ärftlig sjukdom samt somatisk mutationsanalys i tumörvävnad.

3 Läkemedlet

Läkemedlet Retsevmo innehåller den aktiva substansen selperkatiniib och fick villkorat marknadsgodkännande i Europa 11 februari 2021. Läkemedlet fick marknadsföringsgodkännande för aktuell indikation vid MTC i september 2022.

3.1 Indikation

Retsevmo som monoterapi är avsett för behandling av vuxna och ungdomar från 12 års ålder med RET-muterad avancerad medullär tyreoidcancer (MTC).

3.2 Verkningsmekanism

Selperkatiniib är en hämmare av RET-tyrosinkinasreceptorn. Selperkatiniib hämmar såväl vild-typ-RET som flera muterade RET-isoformer. Punktmutationer i genen för RET kan leda till konstitutivt aktiverat protein som driver cancerutvecklingen genom att främja cancercellernas proliferation. Genom att blockera aktiviteten hos RET hämmar selperkatiniib cancercellernas delning och spridning.

3.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen Retsevmo kapslar baserad på kroppsvikt är:

- under 50 kg: 120 mg två gånger dagligen.
- 50 kg eller mer: 160 mg två gånger dagligen.

Förekomsten av en RET-mutation ska bekräftas med ett validerat test innan behandling med Retsevmo inleds. Behandlingen ska fortsätta tills sjukdomsprogression eller oacceptabla biverkningar.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Vid behov av systemisk onkologisk behandling exempelvis vid makroskopiskt kvarvarande cancer efter kirurgi eller vid avancerat stadium (inoperabel sjukdom eller vid påvisade fjärrmetastaser) rekommenderar vårdprogrammet [1] någon av de två tillgängliga tyrosinkinashämmarna⁶ (TKI) Cometriq (kabozantiniib) eller Caprelsa (vandetanib). Dessa anses ha en förhållandevis högre affinitet till RET jämfört med andra tillgängliga multikinashämmare⁷. Det framgår ingen inbördes rangordning vid valet av Cometriq eller Caprelsa men rekommendationerna anger att nyttan med dessa läkemedel är större hos patienter med RET-muterad sjukdom. [1] TLV:s kliniska expert anger att den generella regeln är att avvakta som mycket som möjligt med behandling vid avancerad sjukdom och erbjuda denna först vid metastaserande sjukdom med hög tumörbörda som ger symtom eller som mycket snart förväntas ge symtom. Enstaka fall med aggressiv sjukdom (tidigt metastaserad, snabbväxande och med hög proliferation) kan erbjudas behandling tidigare. Det finns svag evidens för nytta med traditionella kemoterapier eller radionuklid vid MTC [8].

Även selperkatiniib tas upp i vårdprogrammet och det kommenteras att selperkatiniib är en selektiv RET-hämmare som orsakar mindre biverkningar än de oselektiva RET-hämmarna kabozantiniib och vandetanib. Vårdprogrammet tillägger samtidigt att Retsevmo i dagsläget inte ingår i läkemedelsförmånerna för denna indikation. TLV:s kliniska expert bedömer att Retsevmo med stor sannolikhet kommer att övervägas i första hand som förstalinjens behandling av patienter med avancerad MTC när preparatet blir tillgängligt inom läkemedelsförmånerna. Anledningen till detta är att effekten av selperkatiniib bedöms som överlägsen övriga TKI och biverkningarna som lindrigare.

⁶ Läkemedel som inhiberar tyrosinkinaser. Dessa är receptorer som, i muterad form, ofta är involverade vid ohämmad celledelning
⁷ TKI som hämmar många typer av tyrosinkinaser.

Vårdprogrammet ger inga specifika rekommendationer för behandling av återfall men TLV:s expert anger att om patienten fortfarande är i gott allmäntillstånd efter progression på första linjens behandling försöker man med kvarvarande TKI i andra linjen. Ofta är dock patienterna så pass märkta av första linjens behandling samt sjukdom att detta inte blir aktuellt, tillägger experten.

5 Jämförelsealternativ

Företaget anger Cometriq som relevant jämförelsealternativ till Retsevmo i första linjen. Företaget hänvisar till sin kliniska expert som uppger att både Cometriq och Caprelsa är kliniskt relevanta jämförelsealternativ till Retsevmo men att Cometriq används oftare i första hand i Sverige och Caprelsa används i regel efter progression på Cometriq.

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar, TLVAR 2003:2, p. 3 bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.

TLV instämmer med företaget om att både Cometriq och Caprelsa utgör kliniskt relevanta jämförelsealternativ till Retsevmo då båda läkemedlen rekommenderas av vårdprogrammet utan någon inbördes rangordning. Vid utredningen av Caprelsa (dnr 01169/2015) bedömde TLV, liksom EMA [5], att behandlingseffekterna av Caprelsa och Cometriq är jämförbara. Kostnadsminimeringsanalys visade lägre behandlingkostnader med Caprelsa jämfört med Cometriq. Behandlingskostnaderna med Caprelsa är fortfarande lägre än med Cometriq och TLV bedömer därmed att Caprelsa utgör det mest kostnadseffektiva alternativet till Retsevmo som förstalinjens behandling av patienter med avancerad MTC i behov av systemisk onkologisk behandling. Både Caprelsa och Cometriq omfattas av läkemedelsförmånerna för aktuellt användningsområde. TLV bedömer att den huvudsakliga användningen av Retsevmo för aktuellt användningsområde kommer att ske i första linjen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till behandling med Retsevmo utgörs av behandling med Caprelsa.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet av selperkatiniib vid icke-resektabel avancerad eller metastaserande MTC har utvärderats i två kliniska studier. En enkelarmad fas I/II-studie, LIBRETTO-001 [9], samt en direkt jämförande fas III-studie, LIBRETTO-531 [10], där selperkatiniib har jämförts med läkarens val av kabozantinib eller vandetanib som första linjens behandling av MTC.

Tabell 1. Sammanfattning över LIBRETTO-001 och LIBRETTO-531

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
LIBRETTO-001	Enarmad fas I/II	Ingen kontrollgrupp	Patienter med avancerad eller metastaserande MTC* - TKI**-naiva (n=143) - TKI-erfarna (n=151)	ORR*** - TKI-naiva 82,5% - TKI-erfarna 77,6% PFS [^] och OS ^{^^} indirekt jämförelse mot kabozantinib

				- HR PFS [-----] - HR OS [-----]
LIBRETTO-531	Öppen, randomiserad fas III	Läkarens val av kabozantinib eller vandetanib	Patienter med avancerad eller metastaserande MTC i första linjen - Selperkatinib n=193 - Kontrollgrupp n=98	HR PFS 0,28 (p<0,001) HR OS [§] 0,37 ORR - Selperkatinib 69,4% - Kontrollgrupp 38,8%

*Medullär tyreoidacancer **Tyrosinkinashämmare såsom kabozantinib eller vandetanib ***Total responsfrekvens
^Progressionsfri överlevnad ^Total överlevnad §deskriptivt effektmått

LIBRETTO-001

Metod

LIBRETTO-001 är en pågående enarmad multicenter⁸ fas I/II-studie som inkluderat vuxna patienter med olika former av RET-förändrade cancerformer däribland MTC. Studien bestod dels av en doseskaleringsfas där effektiv dos av selperkatinib identifierades, dels av dos-expansionsfas där selperkatinibs antitumorala effekt dokumenterades.

Patienter, 12 år eller äldre, med avancerad eller metastaserande MTC (98% med metastaserande sjukdom) har inkluderats i studien. För inklusion krävdes påvisad förändring i RET-genen med lämplig metod vilket skedde på lokala laboratorier. M918T var den vanligaste RET-mutationen och förekom hos cirka 65 procent av patienterna. Tecken på radiologisk tumörprogression var inget explicit inklusionskriterium men de inkluderade patienterna bedömdes vara i behov av systemisk onkologisk behandling. Patienter i ECOG-funktionsstatus⁹ 0, 1 eller 2 var tillgängliga för inklusion.

Studien inkluderade två patientkohorter

- 143 patienter som tidigare inte hade behandlats med vare sig kabozantinib eller vandetanib (*TKI-naiva* patienter)
- 151 patienter som tidigare hade behandlats med kabozantinib och/eller vandetanib (*TKI-erfarna* patienter)

Behandling med selperkatinib gavs till antingen sjukdomsprogression, död eller oacceptabel toxicitet. Vid dokumenterad progression kunde behandling med selperkatinib fortsätta om patienten bedömdes ha klinisk nytta av behandlingen.

Det primära effektmåttet var total responsfrekvens (ORR) i form av komplett svar (CR) eller partiellt svar (PR) bedömt av en blindad oberoende granskningskommitté (IRC) i enlighet med RECIST-kriterier¹⁰. Respons fick bekräftas med en andra datortomografisk undersökning efter den första undersökningen. Sekundära effektmått inkluderade responsduration (DOR), progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS).

Resultat

Tabell 2 visar baslinjekaraktäristika för studiepopulationen i LIBRETTO-001.

Redovisade resultat härrör från den finala dataanalysen i jan 2023 [11].

⁸ 85 studiecentra i 16 länder.

⁹ ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status (funktionsstatus) är en skala som mäter prestationsförmågan mellan 0 (fullt aktiv och kapabel att utföra alla sysslor som utfördes innan sjukdomen) och 5 (död).

¹⁰ Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

Tabell 2. Baslinjekaraktärstika i LIBRETTO-001

Characteristics	Cab/van naïve (N=143)	Prior cab and/or van (N=152)
Age – Median (range) in years	57.0 (15-87)	58.0 (17-90)
Sex, n (%)		
Male	83 (58.0)	97 (63.8)
Female	60 (42.0)	55 (36.2)
Race, n (%)		
White	124 (86.7)	137 (90.1)
Asian	8 (5.6)	2 (1.3)
Black or African American	2 (1.4)	2 (1.3)
RET mutation type		
M918T	86 (60.1)	99 (65.1)
Extracellular cysteine mutation	34 (23.8)	24 (15.8)
V804 M/L	6 (4.2)	8 (5.3)
Other	17 (11.9)	21 (13.8)
ECOG performance-status score, n (%)		
0	69 (48.3)	42 (27.6)
1	68 (47.6)	99 (65.1)
2	6 (4.2)	11 (7.2)
Prior systemic regimens		
Median (range)	0 (0-2)	2 (1-8)
Prior systemic therapy		
Multitargeted kinase inhibitor	9 (6.3)	152 (100)
Disease stage at study entry		
Metastatic	134 (93.7)	141 (92.8)

TKI-naiva patienter

ORR i patientkohorten TKI-naiva var [--] procent (varav [--] CR och [--] PR). [-----
-----].

Figur 1 och 2 visar Kaplan-Meier-kurvorna för PFS och OS för TKI-naiva patienter.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad för TKI-naiva patienter i LIBRETTO-001

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 §
offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 2. Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad för TKI-naiva patienter i LIBRETTO-001

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TKI-erfarna patienter

ORR i patientkohorten TKI-erfarna var [--] procent (varav [--] CR och [--] PR). [-----
-----].

Figur 3 och 4 visar Kaplan-Meier-kurvorna för PFS och OS för TKI-erfarna patienter.

Figur 3. Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad för TKI-erfarna patienter i LIBRETTO-001

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 4. Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad för TKI-erfarna patienter i LIBRETTO-001

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

LIBRETTO-531

Metod

LIBRETTO-531 är en global öppen randomiserad fas III-studie hos TKI-naiva MTC-patienter med datortomografiskt verifierad progressiv, lokalt avancerad (icke-resektabel) eller metastaserande sjukdom. Patienterna var 12 år eller äldre med en identifierad RET-mutation, ECOG-funktionsstatus 0–2, adekvat organfunktion samt normala nivåer av serumelektrolyter.

Patienterna randomiserades till att, i 2:1 förhållande, antingen erhålla selperkatnib eller läka-rens val av kabozantinib eller vandetanib. För 73 av 98 patienter i kontrollgruppen valde behandlande läkare kabozantinib. Behandlingarna gavs till antingen sjukdomsprogression, död eller oacceptabel toxicitet. Patienter i kontrollgruppen som hade bekräftad sjukdomsprogression tilläts korsa över till behandling med selperkatnib efter sjukdomsprogression, vilket också tillämpades hos 77,4 procent av patienterna i denna grupp efter sjukdomsprogression.

Studiens primära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt bedömning av oberoende bedömningsgrupp. Total överlevnad (OS) och total responsfrekvens (ORR) bedömt genom oberoende granskning utgjorde deskriptiva sekundära effektmått.

Resultat

291 patienter inkluderades under perioden februari 2020 till mars 2023 på 179 studiecentra i 19 länder. Tabell 3 visar baslinjekaraktäristika för studiepopulationen i LIBRETTO-531.

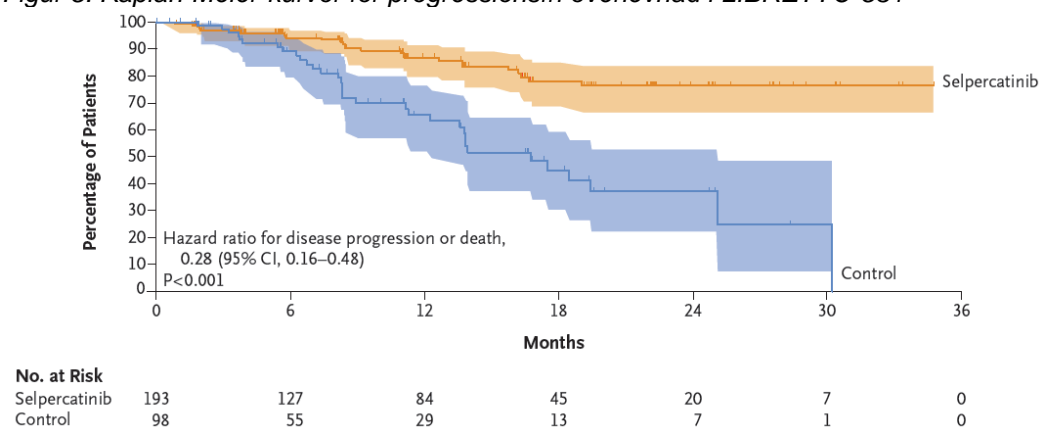
Tabell 3. Baslinjekaraktärstika i LIBRETTO-531

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*		
Characteristic	Selpercatinib (N=193)	Control (N=98)
Age		
Median (range) — yr	56 (12–79)	54 (18–84)
Distribution — no. (%)		
<18 yr	1 (0.5)	0
≥18 to <65 yr	143 (74.1)	72 (73.5)
≥65 yr	49 (25.4)	26 (26.5)
Sex — no. (%)		
Male	115 (59.6)	68 (69.4)
Female	78 (40.4)	30 (30.6)
Race — no. (%)†		
White	116 (60.1)	52 (53.1)
Asian	43 (22.3)	24 (24.5)
Black	5 (2.6)	2 (2.0)
Missing data	29 (15.0)	20 (20.4)
Geographic region — no. (%)‡		
Europe	109 (56.5)	56 (57.1)
East Asia	33 (17.1)	20 (20.4)
North America	12 (6.2)	5 (5.1)
Other	39 (20.2)	17 (17.3)
ECOG performance-status score — no. (%)§		
0	122 (63.2)	55 (56.1)
1	70 (36.3)	39 (39.8)
2	0	3 (3.1)
Missing data	1 (0.5)	1 (1.0)
Median time from diagnosis to baseline (IQR) — mo	42.7 (15.2–98.9)	61.6 (20.2–141.0)
RET mutation — no. (%)		
M918T mutation	121 (62.7)	61 (62.2)
Other	72 (37.3)	37 (37.8)

Vid en median uppföljningstid på 12 månader var median-PFS inte uppnådd i selperkatinib-armen men var 16,8 månader i kontrollgruppen (HR 0,28; 95% KI 0,16–0,48; $p < 0,001$). Vid 12 månader var 86,8 procent av patienterna i selperkatinib-gruppen progressionsfria mot 65,7 procent i kontrollgruppen. Effekt av selperkatinib kunde konstateras i alla undersökta patient-subgrupper.

Figur 5 visar Kaplan-Meier-kurvorna för PFS i LIBRETTO-531.

Figur 5. Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad i LIBRETTO-531

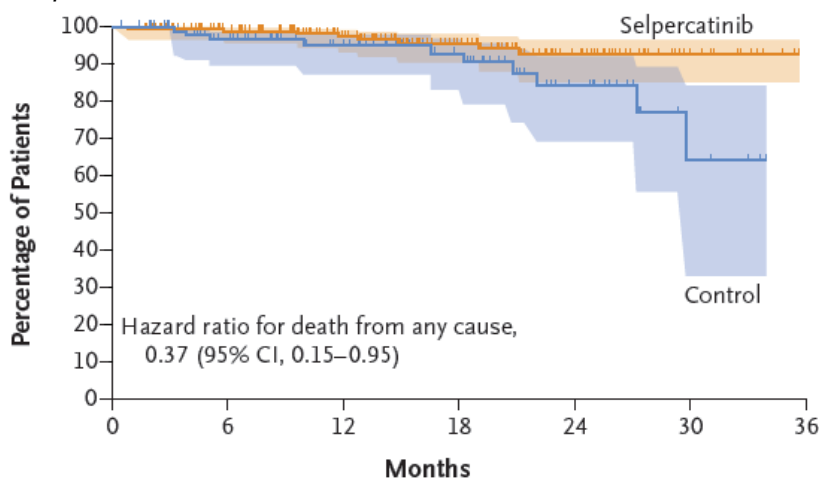


Total responsfrekvens var 69,4 procent i selperkatiniib-gruppen mot 38,8% i kontrollarmen.

Vid en median uppföljningstid på 15 månader hade 18 dödshändelser inträffat i studien (HR 0,37; 95% KI 0,15 – 0,95).

Figur 6 visar Kaplan-Meier-kurvorna för OS i LIBRETTO-531.

Figur 6. Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad i LIBRETTO-531



No. at Risk

Selpercatinib	193	158	120	77	40	11	0
Control	98	77	58	39	20	5	0

Biverkningar

I LIBRETTO-001 var de vanligaste allvarliga (grader 3 och 4) biverkningarna hypertoni (21,6%), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) (8,2%), hyponatremi (7,5%), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) (7,2%), lymfopeni (6,3%) och diarré (6,3%). Selperkatiniib sattes ut permanent på grund av biverkningar under behandlingen, oavsett orsak, hos 23 (7,2%) patienter. I den direkt jämförande studien LIBRETTO-531 sågs bättre tolerabilitet i selperkatiniib-gruppen. Dosreduceringar tillämpades i 38,9 procent i denna grupp mot 77,3 procent i kontrollgruppen. Frekvensen av behandlingsutsättning var 4,7 procent respektive 26,8 procent.

6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt

Eftersom företagets hälsoekonomiska analys bygger på den enarmade studien LIBRETTO-001 har företaget genomfört en indirekt effektjämförelse mot kabozantinib. Data för selperkatiniib tas från den poolade patientpopulationen i LIBRETTO-001 med både TKI-naiva och TKI-erfarna patienter. Figur 7 och 8 visar Kaplan-Meier-kurvorna för PFS respektive OS i den poolade LIBRETTO-001 populationen. Databrytpunkt är juni 2021.

ORR i den poolade populationen var [--] procent.

Figur 7. Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad i LIBRETTO-001 (poolad population)

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 8. Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad i LIBRETTO-001 (poolad population)

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Att studiedata från den poolade populationen används motiverar företaget med att godkännandet för selperkatiniib gäller i alla behandlingslinjer samt att även studien med kabozantinib, som företaget använder sig av i den indirekta jämförelsen, innehåller en blandad patientpopulation. Data för kabozantinib tas från EXAM [7, 12] som jämförde kabozantinib med placebo hos 330 patienter med metastaserande MTC. Cirka 21 procent av patienterna i EXAM hade tidigare genomgått någon typ av TKI-behandling.

Företaget väger däremot inte in resultatet av studien ZETA [13], som jämförde vandetanib med placebo vid MTC, i sin indirekta jämförelse. Anledningen till detta är att överlevnadsdata för de RET-muterade patienterna i ZETA inte har publicerats samt att det råder alltför stora olikheter mellan LIBRETTO-001 och ZETA. Patienterna i placeboarmen i ZETA tilläts dessutom behandling med vandetanib efter sjukdomsprogression vilket påverkar tolkningen av OS-data.

Den indirekta jämförelsen sker mot både kabozantinib samt mot placebo (studiearmarna i EXAM) genom en oförankrad matchad justerad indirekt jämförelse (MAIC). Viktningen av populationen i LIBRETTO-001 sker avseende de identifierade prognostiska faktorerna ålder, kön, vikt, rökstatus, ECOG-funktionsklass, RET M918T samt andelen patienter med tidigare TKI-behandling.

I jämförelsen mot placebo tas både PFS och OS data från denna arm i EXAM. I jämförelsen mot kabozantinib tas däremot endast PFS-data från kabozantinib-armen i EXAM. Företaget motiverar detta med att KM-data finns rapporterade endast för patienter med RET-mutationsformen M918T i EXAM. Då kabozantinib anses vara särskilt effektiv avseende OS vid denna mutationsform¹¹ så skulle en extrapolering av denna effekt till hela RET-mutationsgruppen överskatta effekten av kabozantinib. EXAM-studien har däremot rapporterat hasardkvoten för OS i hela RET-mutationsgruppen för kabozantinib versus placebo (däremot inte KM-data). Denna hasardkvot används för att skatta effekten av selperkatiniib mot kabozantinib via placeboarmen.

Resultatet av företagets MAIC presenteras i tabell 4.

Tabell 4. Resultat i företagets indirekta jämförelse (MAIC) mot kabozantinib

	HR PFS (95% KI)	HR OS (95% KI)
Selperkatiniib vs placebo	[-----]	[-----]
Selperkatiniib vs kabozantinib	[-----]	[-----]

TLV:s diskussion

EMA bedömer responsfrekvensen samt responsdurationen av selperkatiniib som mycket lovande men tillägger att extrapolering av dessa resultat till tidsberoende effektmått såsom PFS och OS är en utmaning på grund av studiens okontrollerade design. Den höga responsfrekvensen med selperkatiniib gör dock en klinisk nytta mot kabozantinib och vandetanib som mycket sannolik, bedömer myndigheten. EMA efterlyser final dataanalys från LIBRETTO-001 samt resultat från den direkt jämförande studien LIBRETTO-531 för en säkrare bedömning av den relativa effekten av selperkatiniib jämfört med kabozantinib och vandetanib.

Inför sin utvärdering har TLV haft tillgång till både final dataanalys av LIBRETTO-001 samt resultat av LIBRETTO-531. Den sistnämnda studien är relevant för bedömning av selperkatiniibs relativa effekt då TLV:s expert bekräftar att den huvudsakliga användningen av selperkatiniib, i klinisk praxis, kommer att ske i första linjen. Företagets hälsoekonomiska analys grundas dock på rapporterade resultat i LIBRETTO-001 och resultatet av den indirekta jämförelsen mot kabozantinib.

TLV instämmer med företaget om att en indirekt jämförelse av selperkatiniib mot kabozantinib är behäftad med mindre osäkerheter än mot vandetanib på grund av hur studiedata rapporterats i ZETA. TLV:s kliniska expert anger också att patientpopulationen i EXAM är mer representativ för patienter som man, i klinisk praxis i Sverige, väljer att behandla med TKI. Genom sin speciella design har ZETA lyckats inkludera en friskare patientpopulation än EXAM, vilket också framgår av den stora skillnaden i PFS mellan studiernas placeboarmar (4,0 månader i EXAM mot 19,3 månader i ZETA). TLV bedömer att jämförelsen av selperkatiniib mot

¹¹ I EXAM var HR för OS 0,85 (95% KI 0,64-1,12) för hela populationen och 0,60 (95% KI 0,08-0,28) för patienter med RET M918T-mutation. Cross-over var inte tillåten i EXAM.

kabozantinib kan anses representativ även för en jämförelse mot vandetanib, eftersom vandetanib och kabozantinib bedöms ha jämförbar effekt när dessa används i jämförbar patientpopulation.

Den rapporterade tumörresponsfrekvensen i LIBRETTO-001 bedöms av TLV som bättre än vad som tidigare har rapporterats för både kabozantinib och vandetanib i studierna EXAM och ZETA. Företagets indirekta jämförelse mot kabozantinib avseende de tidsberoende effektmåtten PFS och OS är dock behäftad med osäkerheter bland annat på grund av risk för en ofullständig kontroll av effektmodifierande faktorer som kan medföra bias i analyserna. Företaget utgår dessutom från placeboarmens OS-kurva hos patienter med RET M918T i EXAM som proxy för alla RET-muterade patienter, vilket inte tar hänsyn till att RET M918T generellt innebär sämre prognos jämfört med övriga RET-mutationsformer.

TLV bedömer dock att resultatet av den indirekta jämförelsen stöds av den direkt jämförande studien LIBRETTO-531 i första linjen. Bland annat kan HR för OS på [--] mot kabozantinib i företagets MAIC jämföras med HR på [--] mot kabozantinib i LIBRETTO-531 trots omfattande cross-over till selperkatnib i kontrollgruppen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att selperkatnib har relativt bättre effekt än både kabozantinib och vandetanib vid behandling av patienter med avancerad eller metastaserande medullär tyreoidcancer. Denna effektfördel baseras på en indirekt jämförelse mot kabozantinib i alla behandlingslinjer och stöds av en direkt jämförande fas III-studie mellan selperkatnib och läkarens val av kabozantinib eller vandetanib i första linjen.

TLV bedömer osäkerheten av den kliniska evidensen som medelhög då resultat från en direkt jämförande studie stödjer företagets indirekta effekttjämförelse.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

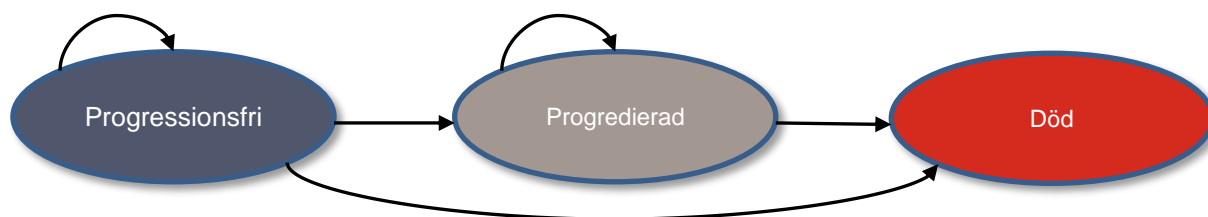
Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys där jämförelsealternativet till Retsevmo utgörs av Cometriq.

Modellen är en partitioned survival-modell som består av tre olika hälsotillstånd; progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död, se figur 11. Vid ingång i modellen befinner sig samtliga patienter i det progressionsfria hälsotillståndet. Både det progressionsfria- och progredierade hälsotillståndet är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsvikter.

I LIBRETTO-001 inkluderades såväl behandlingsnaiva som tidigare behandlade patienter med MTC och konstaterad RET-mutation. Samma patientpopulation används i modellen. Analysen baseras därför på data från 293 patienter varav 142 av dem inte tidigare behandlats med vare sig Caprelsa eller Cometriq. I modellen är medianåldern vid behandlingsstart 56,7 år, oavsett tidigare behandling.

Kostnader och hälsoeffekter diskonterats med en årlig diskonteringsränta om tre procent och den valda tidshorisonten är 25 år vilket fångar hela den förväntade livslängden hos patientgruppen. Längden på en cykel är fyra veckor.

Figur 9. Företagets hälsoekonomiska modell



TLV:s bedömning: Eftersom TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet till Retsevmo utgörs av Caprelsa har TLV begärt in en sådan analys. TLV har i tidigare ärende (dnr 1169/2015) bedömt jämförbar effekt mellan Cometriq och Caprelsa så analysen baseras på samma effektdata som i företagets analys men på läkemedelskostnaden för Caprelsa.

7.2 Effektmått

Effekten av Retsevmo baseras på den enarmade studien LIBRETTO-001 där progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) ingick som sekundära effektmått. Data för klinisk effekt av kontrollarmen är hämtad från fas III-studien EXAM där PFS var det primära effektmåttet och OS var ett sekundärt effektmått.

Eftersom modellens tidshorisont (25 år) överskrider uppföljningstiden från de studier som ligger till grund för effektuppskattningarna har företaget via parametrisk metod extrapolerat studiedata. Val av extrapoleringsfördelning för PFS och OS baseras på visuell passform med bakomliggande Kaplan-Meier-estimat och klinisk rimlighet.

7.2.1 Klinisk effekt

Modellerad PFS och OS för Retsevmo

Enligt AIC-och BIC-värdena har fördelningen stratifierad generaliserad gamma bäst statistisk passform till bakomliggande KM-data för PFS men denna fördelning ger orimliga skattningar över tid. Generellt sett ger de fördelningarna med relativt sett bättre statistisk passform orimliga skattningar av den progressionsfria överlevnaden på lång sikt. För att välja fördelning har företaget utgått från utlåtande från sin kliniska expert som validerat den uppskattade överlevnaden vid tidpunkterna 3, 5, 10 och 20 år. Utifrån detta väljer företaget att i sitt grundscenario extrapolera PFS med en Weibullfördelning, med denna fördelning är [-----] av patienterna i Retsevmo-armen fortfarande progressionsfria efter cirka [---].

För att extrapolera OS använder företaget en stratifierad Weibullfördelning. Med företagets modellering antas [----] av patienterna vara vid liv efter cirka [-----].

Modellerad PFS och OS för Cometriq

För att skatta PFS har företaget digitaliserat en PFS-kurva som endast motsvarar subgruppen med RET-mutation som utgjorde cirka halva patientpopulationen i EXAM-studien. För extrapolering av kontrollarmen tillämpas en Weibullfördelning. I företagets grundscenario antas samtliga patienter som behandlas med Cometriq ha progredierat efter cirka [-----].

I EXAM rapporterades inga KM-data över OS för hela subgruppen RET-muterade patienter men däremot för patienter med RET-mutationsformen M918T. I studien har man däremot rapporterat en hasardkvot på 0,79 för Cometriq mot placebo för subgruppen RET-muterade. För att skatta OS för patienter behandlade med Cometriq (blåa kurvan i figur 10) har företaget först extrapolerat en placeboarm för en subgrupp med RET M918T- mutation utifrån EXAM och sedan applicerat hasardkvoten på 0,79. I företagets grundscenario har [----] av Cometriq-patienterna dött efter [---].

Figur 10. KM-estimat och extrapolerad PFS i företagets grundscenario med Weibullfördelning

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 11. KM-estimat och extrapolerad OS i företags grundscenario med stratifierad Weibullfördelning

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s diskussion

Överlevnadsdata för Retsevmo är omogna. Majoriteten av patienterna hade varken progredierat eller avlidit vid tiden för analysen (databrytpunkt 15 juni 2021). Detta medför en osäkerhet för extrapolering av både PFS och OS. TLV presenterar därför inte något grundscenario utan visar i stället ett antal scenarion och genomför känslighetsanalyser av detta.

PFS och OS för Retsevmo

TLV har övervägt olika extrapoleringsfördelningar för både progressionsfri överlevnad och total överlevnad. Även om Weibullfördelningen inte visar den bästa statistiska passformen utifrån de summerade AIC-och BIC-värdena kommer TLV tillämpa den fördelningen i sina scenarioanalyser. Denna analys speglar den progressionsfria överlevnaden för den poolade patientpopulationen (det vill säga både TKI-naiva och TKI-erfarna patienter).

I LIBRETTO-001 mättes en PFS för både TKI-naiva och TKI-erfarna kohorter. KM-data för TKI-naiva patienter visade att cirka [-----] av patienterna fortfarande var progressionsfria efter [-----], median-PFS för TKI-erfarna patienter var [-----]. Eftersom Retsevmo huvudsakligen kommer ges till TKI-naiva patienter anser TLV att företags grundscenario med en median PFS om [-----] potentiellt underskattar den progressionsfria överlevnaden (och därmed även behandlingslängden). TLV visar två scenarier i syfte att illustrera hur en justering av förlängd PFS påverkar resultatet. I det ena scenariot används Spline 1-knot-fördelning som ger en median-PFS på cirka [-----], i det andra scenariot används en exponentialfördelning vilket ger en median-PFS på [-----].

Sammanfattningsvis är det osäkert vilken fördelning (Weibull, exponential och Spline knot 1) som ger mest rimliga skattningar av PFS. TLV visar tre scenarier med olika val av fördelningar för att modellera PFS.

För modellering av OS kommer TLV, likt företaget, utgå från en stratifierad Weibullfördelning i sina grundantaganden för scenarioanalyserna. Övriga fördelningsformer bedöms överskatta den totala överlevnaden. Den stratifierade Weibullfördelningen visar bra visuell passform till KM-data, TLV kommer dock justera långtidsöverlevnaden för patienter behandlade med Retsevmo. Detta diskuteras vidare i avsnitt *Effekten på lång sikt* nedan.

Relativ effekt

Även om företaget har genomfört en MAIC har företaget inte använt dessa hasardkvoter i sina modelleringar av PFS och OS, företaget har inte heller använt den direkta jämförelsen LIBRETTO-531. TLV anser det mer rimligt att modellera PFS och OS för kontrollarmen utifrån Retsevmos överlevnadskurvor och sedan tillämpa en HR från företagets MAIC alternativt den direkt jämförande studien LIBRETTO-531. I LIBRETTO-531 mättes hasardkvoter på 0,28 för PFS och 0,37 för OS. Motsvarande siffror i företagets MAIC var [-----]. TLV noterar att LIBRETTO-531 endast studerar TKI-naiva patienter, potentiellt skulle den relativa effekten vara större hos en blandad population. Dessutom var andelen som korsade över (crossover) från kontrollarmen till att behandlas med Retsevmo betydande (77 procent) i studien, även detta kan leda till att den relativa effekten underskattats i studien.

I TLV:s grundantaganden används HR på [-----] från den indirekta jämförelsen. TLV visar även resultat när resultat från den direkt jämförande studien används.

Effekten på lång sikt

Det medför en osäkerhet att LIBRETTO-001 är en enarmad studie och att Retsevmos relativa effekt med avseende på mortalitetsrisk är skattad med hjälp av indirekta jämförelser. Företaget har modellerat en effektfördel för Retsevmo-armen under hela modellens tidshorisont. TLV bedömer att detta antagande inte är motiverat utifrån underlaget som företaget inkommit med, då uppföljningstiden i LIBRETTO-001 är begränsad till cirka fyra år¹² och KM-data är omogna. Då TLV bedömer det osäkert hur länge Retsevmo ger en överlevnadsfördel antar TLV att risken att dö efter en vis tidpunkt kommer vara densamma i båda behandlingsarmarna. TLV varierar antagandet om tidpunkten för att sätta HR=1 i sina scenarioanalyser. I scenariot där PFS extrapoleras med Weibullfördelning väljer TLV två tidpunkter mellan 100 och 118 månader. I det ena scenariot där PFS extrapoleras med spline knot 1 sätts HR=1 vid 125 månader. I det tredje scenario kommer TLV inte att sätta HR=1 när PFS extrapoleras med exponentialfördelning eftersom den har väldigt liten påverkan på resultatet.

Figur 12. KM-estimat och extrapolerad PFS i TLV:s scenarioanalyser

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

¹² Avser den poolade populationen.

Figur 13. KM-estimat och extrapolerad OS i TLV:s scenarioanalyser

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s bedömning

Det är osäkert vilken fördelning som ger mest rimliga skattningar av PFS för patienter behandlade med Retsevmo. TLV visar tre scenarier i syfte att spegla progressionsfria överlevnaden för en blandad population samt hur överlevnaden kan komma att se ut om det främst är TKI-naiva patienter som behandlas.

I TLV:s scenarioanalyser modelleras både PFS och OS utifrån Retsevmos referenskurvor och i modelleringen tillämpas hasardkvoter från den indirekta jämförelsen [-----].

TLV bedömer att företagets skattning av den långsiktiga totala överlevnaden är osäker. Därför kommer TLV att presentera olika scenarier där tidpunkten för att sätta HR=1 varierar när PFS extrapoleras med Weibull och Spline knot 1.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I LIBRETTO-001 skattade patienterna sin livskvalitet med det validerade, cancerspecifika instrumentet EORTC-QLQ-C30.¹³ Företaget presenterar hur livskvalitetsvikterna varierar vid val av olika mappningsfunktioner. För progressionsfritt tillstånd varierar nyttovikterna mellan 0,82–0,89. För progredierat tillstånd varierar nyttovikterna mellan 0,80–0,84. Dessa resultat används dock inte i den hälsoekonomiska analysen. Företaget anger att skälet till detta är att det finns begränsat data, särskilt gällande patienter som har progredierat med MTC i LIBRETTO-001.

Nyttovikterna som företaget har valt att använda i den hälsoekonomiska analysen baseras på en vinjettstudie [14] där friska individer fick uppskatta livskvaliteten hos patienter med differentierad tyreoidacancer (TC) utifrån tillstånd som beskrivs för dem. Även NICE har godkänt användningen av dessa nyttovikter i tidigare utvärderingar av kabozantinib för MTC-patienter och lenvatinib och sorafenib för patienter med TC [15] [16]. Enligt företagets kliniska expert kan nyttovikterna från vinjettstudien förväntas vara liknande hos den bredare patientpopulationen med samma tumörtyp som MTC. Företaget anger dock att det råder hög osäkerhet kring huruvida nyttovikterna är representativa för patienter med RET-muterad MTC. Nyttovikterna

¹³ European Organisation for Research and Treatment of Cancer

varierar mellan progressionsfritt och progredierat hälsostadie men antas vara oberoende av vilken behandling patienten får, se tabell 5.

Tabell 5. Hälsorelaterad livskvalitet i företagets grundscenario

Tillstånd	Nyttovikter	Källa
Progressionsfri	0,800	Fordham et al. (vinjettstudie)
Progredierad	0,500	

Biverkningar

Företaget beaktar livskvalitetsförluster till följd av biverkningar av grad ≥ 3 . Vid inträffande av biverkningar görs ett avdrag från livskvalitetsvikterna.

TLV:s bedömning: Valet av livskvalitetsvikter har en viss påverkan på resultat. Att den hälsorelaterade livskvaliteten som används i företagets analys varken kommer från den kliniska studien eller baseras på patientrapporterad hälsorelaterad livskvalitet innebär att nyttovikterna är förknippade med osäkerheter. Företagets antagande om lägre nyttovikter i det progredierade tillståndet är därmed ett konservativt antagande och TLV väljer att utgå från företagets nyttovikter.

7.3 Kostnader

7.3.1 Kostnader för läkemedlet

Retsevmo finns tillgänglig med två olika styrkor på 80 mg och 40 mg. Rekommenderad dos är baserad på vikt: Under 50 kg 120 mg två gånger dagligen (240 mg) Över 50 kg 160 mg två gånger dagligen (320 mg). Företaget utgår från att Retsevmo ges enligt rekommenderad dos i första cykeln, vilket motsvarar en läkemedelskostnad på 43 148 kronor. I resterande cykler tillämpas i stället genomsnittlig dosintensitet på 84,52 procent utifrån LIBRETTO-001-studien vilket motsvarar en läkemedelskostnad på 37 040 kronor. Vid dosering i enlighet med företagets antagande blir den genomsnittliga kostnaden per patient per år 490 000 kronor.

För både Cometriq och Caprelsa baseras doseringen vid första cykeln på den rekommenderade dosen och i resterande cykler tillämpas en genomsnittlig dosintensitet på 84,52 procent. Rekommenderad dos av Cometriq är 140 mg per dag. För Cometriq uppgår läkemedelskostnaden till 49 940 kronor under den första cykeln och 42 214 kronor resterande cykler. Detta motsvarar en årlig läkemedelskostnad om 560 000 kronor per patient.

Den rekommenderade dosen för Caprelsa är 300 mg per dag. Läkemedelskostnaden för Caprelsa uppgår till 39 830 kronor under den första cykeln och 39 837 kronor resterande cykler. I resterande cykler används den lägre genomsnittliga dosintensiteten (84,52 procent) och då antar företaget att vissa patienter behöver använda 100 mg förpackningen som har högre kostnad per milligram (7,12 kr/mg i stället för 4,74 kr/mg). Detta innebär att kostnaden för resterande cykler blir något högre. Den årliga läkemedelskostnaden med behandling av Caprelsa uppgår till cirka 520 000 kronor. Läkemedelskostnader för respektive läkemedel och rekommenderad dos redovisas i tabell 6.

Tabell 6. Läkemedelskostnad per förpackning respektive cykel, kronor, AUP

Läkemedel	Styrka			Dosregim	Kostnad per cykel (4 veckor) (kr)
	Styrka	Förpackning (kapslar)	Pris (kr)		
Retsevmo	80 mg	112	47 894,85	320 mg/dag	43 148,47 (cykel 1) 37 040,01 (därefter)*
	40 mg	56	12 008,40		

Företagets valda jämförelsealternativ					
Cometriq	20 mg + 80 mg	112	49 940,57	140 mg/dag	49 940,57 (cykel1) 42 214,76 (därefter)*
TLV:s valda jämförelsealternativ					
Caprelsa	100 mg	30	21 361,43	300 mg/dag	39 830,80 (cykel 1) 39 837,50 (därefter)*
	300 mg	30	42 675,86		

*Genomsnittlig dosintensitet

TLV:s bedömning: TLV använder läkemedelskostnader för Caprelsa i sina analyser.

7.3.2 Behandlingsduration

Då behandling med både Retsevmo liksom Cometriq (och Caprelsa) ska fortgå till progression eller oacceptabel toxicitet menar företaget att det är lämpligt att utgå från [-----].

I LIBRETTO-001 tog det i genomsnitt [-----] från progression till att patienten avbröt behandling med Retsevmo, detta antagande används i modellen. I praktiken innebär detta att [-----].

Behandling med Cometriq antas i modellen [-----].

Figur 14. Tid till avslutad behandling, KM-estimat och extrapolering i företagets grundscenario

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s bedömning: I LIBRETTO-001 stod cirka 60 procent av de TKI-naiva patienterna fortfarande på behandling med Retsevmo vid studiens slut. I företagets grundscenario är behandlingslängden möjligen underskattad för dessa patienter. TLV bedömer det rimligt att TTD-kurvan skattas i likhet med PFS-kurvan (något över för Retsevmos PFS), i samband med att TLV visar tre olika scenarier där PFS-kurvan justeras kommer TTD-kurvan justeras därefter.

7.3.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

I företagets hälsoekonomiska analys inkluderas vårdkostnader för patienter med RET-muterad MTC. Företaget antar att resurs- och vårdanvändning för dessa patienter är i linje med resursanvändningen i NICE utvärdering av kabozantinib för behandling av MTC [15]. Med undantag för kontroll av EKG och elektrolyter antas vård och resursanvändning vara densamma oavsett initial behandling. Kostnaderna baseras på Södra sjukvårdsregionens prislista 2023.

Eftersom behandling med Retsevmo i vissa fall varit förenat med förlängt QT-intervall¹⁴ ska EKG och elektrolyter kontrolleras en vecka efter behandlingsstart och därefter minst en gång i månaden under behandlingens första halvår. Företaget antar att patienter som behandlas med Retsevmo ådrar sig kostnader för sju EKG-undersökningar. Företaget antar en enhetskostnad om 8 157 kronor för EKG-undersökning.

Övriga vårdkostnader utgörs av onkolog- och sjuksköterskebesök, datortomografi samt laboratorietester. Totalt uppgår vårdkostnaderna till drygt 891,71 kronor per vecka för patienter som ännu inte progredierat och drygt 611,63 kronor per vecka därefter.

7.3.4 Kostnader för efterföljande behandling

I LIBRETTO -001 fick cirka 20 procent av patienterna efterföljande behandling i form av ospecificerad anticancer behandling. Företaget har valt att inte inkludera kostnader för efterföljande behandling i sitt grundscenario. Detta motiveras med att behandlingsalternativ för MTC patienter är begränsade och överensstämmer med tidigare utvärderingar gjorda av NICE (TA516 och TA535) [15], [16].

TLV:s diskussion

TLV anser att kostnader för efterföljande behandling bör inkluderas i analysen och har därför begärt in en modell där kostnader för efterföljande behandling för båda behandlingsarmarna inkluderas. Kostnaderna för efterföljande behandling presenteras i tabell 7. TLV:s kliniska expert uppskattar att ungefär en tredjedel av patienterna som behandlats med Retsevmo kommer att få efterföljande behandling i form av Cometriq eller Caprelsa. Samma andel antas fortsätta med efterföljande behandling i kontrollarmen. Företaget antar att behandlingens längden för Cometriq och Caprelsa i andra linjen är nio månader och detta baseras på en studie av Koehler et al. [17]. Inkludering av kostnader för efterföljande behandling har mycket liten inverkan på resultatet.

Tabell 7. Kostnader för efterföljande behandling

Behandling 1 L	Behandling 2 L	Behandlingslängd 2L månader (veckor)	Andel patienter som behandlas i 2L	Kostnad (kr)
Retsevmo	Caprelsa	9 (39,12)	33%	128 529
Caprelsa	Cometriq	9 (39,12)	33%	136 199

TLV:s bedömning: TLV bedömer att kostnader för efterföljande behandling bör inkluderas i analysen. Dessa har dock en mindre inverkan på resultatet.

7.3.5 Övriga direkta kostnader

Företaget inkluderar en kostnad om 175 885 kronor för palliativ vård i livets slutskede. Kostnaden appliceras som en engångskostnad på de nya dödsfallen vid varje cykel. Kostnaden baseras på Södra sjukvårdsregionens prislista 2023.

7.3.6 Indirekta kostnader

Inga indirekta kostnader inkluderas i företagets analys.

¹⁴ En typ av EKG-förändring som kan öka risken för allvarlig hjärtrytmrubbning.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 431 000 kronor när Retsevmo jämförs mot Cometriq.

I TLV:s scenarioanalyser varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) mellan 466 000–711 000 kronor när Retsevmo jämförs mot Caprelsa.

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

I punktlistan nedan redovisas centrala antaganden i företagets grundscenario.

- Företagets valda jämförelsealternativ är Cometriq.
- Effektdata i kontrollarmen baseras på EXAM.
- OS för kontrollarmen modelleras mot placeboarm genom att tillämpa en hasardkvot [-].
- PFS extrapoleras med Weibullfördelning i båda behandlingsarmar.
- OS extrapoleras med stratifierad Weibullfördelning i båda behandlingsarmar.

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario där Retsevmo jämförs med Cometriq uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 431 000 kronor, se tabell 8. Skillnaden i kostnader uppgår till cirka [-] miljoner kronor och antal vunna QALYs uppgår till 3,63.

Tabell 8. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges

	Retsevmo	Cometriq	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	[-]	[-]	[-]
Monitoreringskostnader	[-]	[-]	[-]
Övriga sjukvårdskostnader	[-]	[-]	[-]
Kostnader, totalt	[-]	[-]	[-]
Levnadsår (odiskonterade)	11,54	3,8	7,74
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	5,65	2,03	3,63
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			430 872 kr

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företagets känslighetsanalyser baseras på antagandet där Cometriq-armen modelleras med hasardkvoter från den indirekta jämförelsen [-----]. I företagets känslighetsanalyser varierar kostnaden per QALY mellan cirka 357 000 – 536 000 kronor, se tabell 9.

Tabell 9. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Diskonteringsränta effekter (3 %)	0%	[-----]	[-----]	357 352 kr
	5%	[-----]	[-----]	535 396 kr
Diskonteringsränta kostnader (3 %)	0%	[-----]	[-----]	535 998 kr
	5%	[-----]	[-----]	420 779 kr
Justering av nyttovikten för progredierat hälsotillstånd (0,50)	0,45	[-----]	[-----]	439 640 kr
	0,56	[-----]	[-----]	471 017 kr
Justering av nyttovikten för progressionsfritt hälsotillstånd (Retsevmo) (0,80)	0,77	[-----]	[-----]	452 205 kr
	0,84	[-----]	[-----]	472 584 kr
Justering av kostnaden för progressionsfritt hälsostadie (891,71 kr)	407,14 kr	[-----]	[-----]	456 743 kr
	1133,99 kr	[-----]	[-----]	465 744 kr
Justering av kostnaden för progredierat hälsostadie (611,63kr)	397,83 kr	[-----]	[-----]	462 164 kr
	919,46 kr	[-----]	[-----]	458 951 kr
Justering av nyttovikten för progressionsfritt hälsotillstånd (Cometriq) (0,80)	0,77	[-----]	[-----]	460 662 kr
	0,84	[-----]	[-----]	460 453 kr
Justering av kostnaden vid livets slutskede (175 885 kr)	141 411,54 kr	[-----]	[-----]	460 460 kr
	210 358,46 kr	[-----]	[-----]	460 656 kr
Justering av sannolikheten för en oönskad händelse – diarré (0,215)	0,16	[-----]	[-----]	460 471 kr
	0,27	[-----]	[-----]	460 664 kr
Justering av sannolikheten för en oönskad händelse – Förlängt QT-intervall – Retsevmo (0,041)	0,02	[-----]	[-----]	460 642 kr
	0,06	[-----]	[-----]	460 473 kr

8.2 TLV:s scenarionalyser

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s scenarionalyser

I punktlistan nedan redovisas centrala antaganden i TLV:s grundscenario som skiljer sig från företagets grundscenario.

- Jämförelsealternativ till Retsevmo utgörs av Caprelsa (effektdata för OS och PFS baseras dock på Cometriq).
- Effekten för Caprelsa modelleras utifrån Retsevmos överlevnadskurvor genom att använda hasardkvoter [-----] från den indirekta jämförelsen.
- Kostnader för efterföljande behandling inkluderas.

8.2.2 Resultat i TLV:s scenarionalyser

I TLV:s scenarionalyser där Retsevmo jämförs mot Caprelsa varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 466 000–711 000 kronor, se tabell 10. Skillnaden i kostnader samt QALYs varierar mellan 1,15–2,25 miljoner kronor respektive 1,81–3,82 QALYs.

Tabell 10. Resultat i TLV:s scenarionalyser

Scenarioanalyser	Kostnader	QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundantaganden	1 697 675 kr	3,64	466 391 kr
Scenario 1: PFS extrapoleras med Weibull			
PFS extrapoleras med Weibull	1 697 675 kr	3,64	466 391 kr
+ HR=1 vid 100 månader	1 638 247 kr	2,60	629 191 kr
+ HR 0,28 för PFS och HR 0,37 för OS	1 141 238 kr	1,81	630 138 kr
+ HR=1 vid 118 månader	1 650 213 kr	2,82	585 773 kr
+ HR 0,28 för PFS och HR 0,37 för OS	1 149 883 kr	1,96	585 389 kr
Scenario 2: PFS extrapoleras med Spline 1 knot			
PFS extrapoleras med Spline 1 knot	1 999 209 kr	3,82	523 848 kr
+ HR=1 vid 125 månader	1 954 951 kr	3,07	637 668 kr
+HR=0,28 för PFS och HR 0,37 för OS	1 403 636 kr	2,16	648 386 kr
Scenario 3: PFS extrapoleras med exponential			
PFS extrapoleras med exponential	3 014 490 kr	4,4	684 684 kr
+ HR=0,28 för PFS och HR 0,37 för OS	2 248 662 kr	3,16	710 754 kr

8.2.3 Osäkerhet i resultaten

Tabell 11. Osäkerheter i TLV:s scenarioanalyser

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	<i>Medelhög</i>	TLV bedömer att modellens struktur fångar tillståndet på ett korrekt sätt genom att rimliga hälsotillstånd inkluderas i modellen och TLV bedömer att effekt och kostnader modelleras på ett rimligt sätt över tid.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Uppskattade överlevnaden	<i>Hög</i>	TLV bedömer att skattningen av progressionsfri överlevnad för TKI-naiva patienter som behandlas med Retsevmo är osäkert.
ii) Relativa effekten	<i>Hög</i>	TLV bedömer att det är osäkert hur länge den relativa effekten på total överlevnad bibehålls.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. Och 2.	<i>Hög</i>	Osäkerheten i precisionen i TLV:s skattning kostnad per vunnet QALY bedöms vara hög.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utrett Retsevmo för behandling av vuxna och ungdomar från 12 års ålder med avancerad medullär tyreoideacancer med RET- mutation. TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ utgörs av Caprelsa.

I TLV:s scenarioanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan 466 000–711 000 kronor vid jämförelse mot Caprelsa. Skillnaden i kostnader samt QALYs varierar mellan 1,15–2,25 miljoner kronor respektive 1,81–3,82 QALYs.

TLV bedömer att det råder hög osäkerhet vad gäller skattningen av överlevnaden samt relativa effekten över tid. Däremot är resultatet robust för förändringar i antaganden i den hälsoekonomiska analysen mellan Retsevmo och Caprelsa.

9 Regler och praxis

9.1 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.

9.2 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.

10 Referenser

- [1] Sköldkörtelcancer. Nationellt vårdprogram 2021-09-07 Version: 2.0
- [2] Tyreoideacancer. Internetmedicin. [Tyreoideacancer \(internetmedicin.se\)](https://www.internetmedicin.se/tyreoideacancer)
- [3] Ernani V et al. Systemic treatment and management approaches for medullary thyroid Cancer. *Cancer Treatment Reviews* 50 (2016) 89–98
- [4] Kim M et al. Current Guidelines for Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocrinol Metab* 2021;36:514-524
- [5] Cometriq. Assessment report. 19 December 2013 EMA/97103/2014. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- [6] Retsevmo. CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. 21 July 2022 EMA/681951/2022 Committee for Medicinal Products for Human Use
- [7] Schlumberger M et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Annals of Oncology* 28: 2813–2819, 2017
- [8] Filetti et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 30: 1856–1883, 2019
- [9] Wirth L J et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 2020;383:825-35
- [10] Hadoux J et al. Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2023 Nov 16;389(20):1851-1861
- [11] Wirth L J et al. Updated Safety and Efficacy of Selpercatinib in Patients with RET-activated Thyroid Cancer: Data from LIBRETTO-001. ESMO Congress 2024 October 2023.
- [12] Elisei R et al. Cabozantinib in Progressive Medullary Thyroid Cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Oct 10;31(29):3639-46
- [13] Wells S A et al. Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A. *J Clin Oncol.* 2012 Jan 10;30(2):134-41
- [14] Fordham, B. A., Kerr, C., de Freitas, H. M., Lloyd, A. J., Johnston, K., Pelletier, C. L., Cohen, E. E. (2015). Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Patient Prefer Adherence*, 9, 1561-1572. doi:10.2147/ppa.S90425
- [15] Cabozantinib for treating medullary thyroid cancer, Technology appraisal guidance :TA516 Published: 28 March 2018 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta516/resources/cabozantinib-for-treating-medullary-thyroid-cancer-pdf-82606783367365>
- [16] Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine, Technology appraisal guidance: TA535 Published: 08 August 2018, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta535/resources/lenvatinib-and-sorafenib-for-treating-differentiated-thyroid-cancer-after-radioactive-iodine-pdf-82606902620101>
- [17] Koehler VF, Adam P, Frank-Raue K, Raue F, Berg E, Hoster E, et al. Real-World Efficacy and Safety of Cabozantinib and Vandetanib in Advanced Medullary Thyroid Cancer. (1557-9077.

Bilaga

TLV:s scenarioanalyser där hasardkvoter från studien LIBRETTO-531 som jämförde Retsevmo med läkarens val av Cometriq eller Caprelsa som första linjens behandling tillämpas; HR 0,28 för PFS och HR 0,37 för OS.

Figur 15. KM-estimat och extrapolerad PFS i TLV:s scenarioanalyser där HR 0,28 för PFS tillämpas

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 16. KM-estimat och extrapolerad OS i TLV:s scenarioanalyser där HR 0,37 för OS tillämpas

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).