

Datum  
2023-04-21Vår beteckning  
3043/2022**SÖKANDE**Merck AB  
Box 3033  
169 03 Solna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 1 maj 2023 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
TEPMETKO	Filmdragerad tablett	225 mg	60 tabletter	176387	88 329,20	89 375,45

**Begränsningar**

Subventioneras endast som monoterapi vid avancerad icke-småcellig lungcancer med mutationer som leder till (METex14)-skipping, efter tidigare behandling med immunterapi och/eller platinuminnehållande kemoterapi.

**Villkor**

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

## ANSÖKAN

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

## UTREDNING I ÄRENDET

Tepmetko som monoterapi är avsett för vuxna patienter med behandlingskrävande avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med mutationer som leder till ”mesenkymal-epitelial transitionsfaktorgen” exon 14 (METex14)-skipping, efter tidigare behandling med immunterapi och/eller platinuminnehållande kemoterapi.

Tepmetko innehåller den aktiva substansen tepotinib. Genom blockering av MET-receptorn hämmas celltillväxten i tumörer med METex-14-skiping-mutationer. Tepotinib administreras oralt i form av tabletter. Rekommenderad dos är 450 mg tepotinib (2 tabletter) en gång dagligen. Behandlingen ska fortsätta så länge klinisk nytta observeras.

Tepotinib är den första godkända målinriktade behandlingen för patienter med METex14-skiping-mutationer. Behandlingsrekommendationerna vid avancerad NSCLC med METex14-skiping-mutationer omfattas i nuläget av rekommendationerna vid avancerad NSCLC utan behandlingsprediktiva mutationer. I det ingår både immunterapi och kemoterapi. Efter tumörprogression på kombinationen immunterapi och platinumbaserad kemoterapi, som majoriteten av patienterna behandlas med, rekommenderas cytostatika i monoterapi med någon av cytostatikabehandlingarna docetaxel eller pemetrexed.

Med hänvisning till de svenska behandlingsrekommendationerna samt information från kliniska experter avseende användning i klinisk praxis anger företaget kemoterapi och immunterapi som relevanta jämförelsealternativ till Tepmetko vid andra linjens behandling. Företaget uppger att majoriteten av patienterna kommer att behandlas med docetaxel.

Företaget har i sitt initiala underlag redovisat jämförelser mot en behandlingsmix av kemoterapi respektive en behandlingsmix av immunterapi. Senare i utredningen har företaget redovisat en jämförelse mot docetaxel.

Det finns inga direkta jämförande studier mellan tepotinib och docetaxel. Företaget har därför valt att jämföra den relativa effekten mellan läkemedlen i en matchad justerad indirekt jämförelse (MAIC) baserat på studierna VISION för tepotinib och REVEL för docetaxel. VISION är en öppen enkelarmad fas II-studie medan REVEL är en dubbelblind randomiserad fas-III studie. I den indirekta jämförelsen anpassas (matchas) patientkarakteristika i tepotinib-populationen till docetaxel-populationen. Den indirekta jämförelsen påvisar en längre progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) med tepotinib jämfört med docetaxel.

Läkemedelskostnaden för Tepmetko är cirka 90 000 kronor per månad vid rekommenderad dos (450 mg/dag). Motsvarande kostnad för docetaxel är mindre än 1 000 kronor per månad. För docetaxel tillkommer kostnad för intravenös administrering var tredje vecka.

Företaget har redovisat en hälsoekonomisk analys där Tepmetko jämförs med docetaxel. Modellen är baserad på tre hälsotillstånd; progressionsfri, progression och död. Inledningsvis i modellen är patienterna progressionsfria. Resultaten från den indirekta jämförelsen avgör i vilken takt patienterna progredierar eller avlider.

3043/2022

Effektskillnaden mellan behandling med Tepmetko och docetaxel mätt i kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) vägs samman mot kostnadsskillnaden i måttet kostnad per vunnet QALY. Analysen är genomförd utifrån ett livstidsperspektiv, vilket innebär att PFS och OS extrapoleras bortom respektive studies tidshorisont.

Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen), har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Tepmetko inom läkemedelsförmånerna från den 1 maj. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Tepmetko till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

## SKÅLEN FÖR BESLUTET

### Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket förmånslagen får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

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

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

3043/2022

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

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

### **TLV gör följande bedömning**

TLV bedömer svårighetsgraden för sjukdomen som mycket hög då tillståndet är förknippat med fortskridande sjukdomsförlopp, avsaknad av bot, kort förväntad överlevnad med kraftigt försämrad livskvalitet.

Enligt TLV:s allmänna råd för ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2) bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ. TLV bedömer att både kemoterapi och immunterapi utgör kliniskt relevanta behandlingsalternativ till Tepmetko vid behandling av behandlingskrävande avancerad NSCLC med METex14-skippling-mutationer efter tidigare behandling med immunterapi och/eller platinuminnehållande kemoterapi. Läkemedelskostnaden för immunterapi regleras genom avtal mellan företag och regioner. Uppgift om pris är sekretessbelagd hos regionerna. Det finns därmed ingen möjlighet för TLV att få kännedom om denna uppgift. Docetaxel bedöms vara kostnadseffektivt i jämförelse med en behandlingsmix av kemoterapi. Därför bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till Tepmetko är docetaxel.

Generellt sett anser TLV att indirekta jämförelser har ett lägre bevisvärde än direkt jämförande studier eftersom de är förenade med större osäkerheter. Trots osäkerheter förknippade med den indirekta jämförelsen bedömer TLV baserat på befintligt underlag att Tepmetko har en effektfördel jämfört med docetaxel avseende progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). TLV gör denna bedömning utifrån att den indirekta jämförelsen uppvisar statistiskt signifikanta resultat.

TLV har invändningar mot företagets extrapolering av OS och PFS. Matchningen innebär att patienterna i VISION som anpassats till patientkaraktistika i REVEL-populationen antar en lägre ålder än den ursprungliga VISION-populationen med en ålder om 61 år. I klinisk praxis är sannolikt patienterna betydligt äldre. Data från VISION som är anpassad efter patientkaraktistika från REVEL har betydligt bättre överlevnad än data som inte är anpassad efter REVEL. Visserligen finns det inte evidens för att överlevnaden efter återfall skiljer beroende på om patienterna är över eller under 70 år vid diagnos i det kortare perspektivet. I det matchade patientunderlaget är dock två tredjedelar av patienterna under 65 år. Matchningen innebär också hög osäkerhet till följd av att den effektiva patientstorleken reduceras. Vad gäller företagets extrapolering av PFS noterar TLV att det närmast skapas en plåtå med lång PFS i Tepmetko-armen. Företaget har inte inkommit med belägg för en plåtå. Sammantaget finner TLV att det är lämpligast med ett försiktigt tillvägagångssätt vid antaganden om framtida OS och PFS, där TLV antar en kortare överlevnad än företaget.

I den matchade analysen är det liten skillnad mellan PFS och behandlingslängd för Tepmetko. I modelleringen är skillnaden större. Enligt omatchade studiedata är det dock viss skillnad mellan PFS och behandlingslängd. Behandlingslängden är kortare än PFS. Därför vore det ett alltför konservativt antagande att anta att behandlingslängd är lika lång som PFS. Därför förordar TLV en behandlingslängd som ligger mellan företagets scenario och att behandlingen är lika lång som PFS.

3043/2022

Det föreligger osäkerheter i det underlag företaget redovisat. Mot bakgrund av att TLV gör en annan bedömning än företaget gällande extrapolering av den progressionsfria överlevnaden, den totala överlevnaden och behandlingens längden blir kostnaden per vunnet QALY högre i TLV:s grundscenario. TLV kan konstatera att sidoöverenskommelsen, som träffats avseende Tepmetko, innebär att kostnaden för användning av Tepmetko inom läkemedelsförmånerna minskar.

I TLV:s grundscenario vinner patienterna som behandlas med Tepmetko 0,83 QALY jämfört med de som behandlas med docetaxel. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Tepmetko, bedömer TLV att kostnaden per vunnet QALY för Tepmetko jämfört med docetaxel är cirka 960 000 kronor. Denna kostnad överstiger inte den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Eftersom studier pågår för ytterligare indikationer finner TLV att det finns särskilda skäl för en förmånsbegränsning till den nuvarande godkända indikationen.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast vid avancerad icke-småcellig lungcancer med mutationer som leder till METex14-skippling, efter tidigare behandling med immunterapi och/eller platinuminnehållande kemoterapi. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

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

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson, förbundsordförande Elisabeth Wallenius, överläkaren Inge Eriksson, överläkaren Margareta Berglund Rödén, läkemedelschefen Maria Landgren, universitetslektorn Martin Henriksson, professorn Sofia Kälvemark Sporrang och överläkaren/professorn Eva Swahn. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Helene Plank. I den slutliga handläggningen har även seniora hälsoekonomerna Stefan Odeberg och juristen Mattias Ahlstedt deltagit.

Staffan Bengtsson

Helene Plank

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.