TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Tepmetko (tepotinib)

Utvärderad indikation

Monoterapi för vuxna patienter med behandlingskrävande avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med mutationer som leder till ”mesenkymal-epitelial transitionsfaktorgen” exon 14 (*MET*ex14)-skipping, efter tidigare behandling med immunterapi och/eller platinuminnehållande kemoterapi

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Diarienummer: 3043/2022
Datum för nämndmöte: 2023-04-21
Punkt enligt föredragningslista: 12

Översikt

Produkten	
Varumärke	Tepmetko
Aktiv substans	tepotinib
ATC-kod	L01EX21
Beredningsform	Filmdragerad tablett
Företag	Merck AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2023-06-05
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Avancerad icke småcellig lungcancer (NSCLC) med METex14-skipping
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	docetaxel
Antal patienter i Sverige	[--------] patienter uppskattas insjukna varje år. [-------] patienter uppskattas vara aktuella för behandling med Tepmetko (enligt företaget)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[----------]

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Tepmetko	225 mg	60	88 329,20	89 375,45

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Helene Plank (medicinsk utredare), Stefan Odeberg (senior 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.

Kliniska expert: Lena Olsson, överläkare vid Sahlgrenska sjukhuset. Hon har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 3043/2022

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

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: Bifall med begränsning och villkor

Begränsning
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.

- METex14-skipping-mutation är den vanligaste onkogena MET-mutationen vid NSCLC och finns hos omkring 3-4 procent av patienterna med NSCLC.

- Tepmetko som monoterapi är avsett för vuxna patienter med avancerad behandlingskrävande NSCLC med mutationer som leder till METex14-skipping, efter tidigare behandling med immunterapi och/eller platinuminnehållande kemoterapi.

- TLV bedömer svårighetsgraden för sjukdomen som mycket hög då tillståndet är förknippat med fortskridande, saknar bot och leder till en förkortad livslängd.

- Den aktiva substansen i Tepmetko är tepotinib. Tepotinib är en målinriktad MET-hämmare. Blockering av MET-receptorn hämmar celltillväxten och främjar celldöd i tumören.

- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Tepmetko är docetaxel.

- Det finns inga direkt jämförande studier mellan tepotinib och docetaxel. Den relativa effekten mellan läkemedlen har analyserats i en oförankrad 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. Den indirekta jämförelsen visar på en längre progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) med tepotinib jämfört med docetaxel. Resultaten är förknippade med mycket hög osäkerhet och storleken på effektfördelen är svårvärderad.

- Ansökt AUP är 89 375,45 kronor per förpackning (225 mg x 60), vilket motsvarar 30 dagars förbrukning vid rekommenderad dos.

- Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att kostnaderna för användning minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

- Osäkerheten i kostnadseffektivitetsresultaten är mycket hög och ligger främst i att effekten jämfört med docetaxel är estimerad med en indirekt jämförelse samt att studiedata är begränsad i tid.

- TLV beräknar kostnaden per vunnet QALY för Tepmetko till 960 000 kronor jämfört med docetaxel när hänsyn är tagen till sidoöverenskommelsen.

- 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-skipping, efter tidigare behandling med immunterapi och/eller platinuminnehållande kemoterapi.

Innehållsförteckning

1 Bakgrund 1

2 Medicinskt underlag 1

Icke-småcellig lungcancer med METex14-skipping-mutationer 1

2.1 Läkemedlet 2

2.2 Behandling och svårighetsgrad 2

2.3 Effekt och säkerhet 6

3 Hälsoekonomi 16

3.1 Effektmått 16

3.2 Kostnader och resursutnyttjande 18

4 Resultat 21

4.1 Företagets grundscenario 21

4.2 TLV:s grundscenario 21

4.3 Budgetpåverkan 23

4.4 Samlad bedömning av resultaten 23

5 Regler och praxis 23

5.1 Den etiska plattformen 23

5.2 Författningstext m.m. 23

6 Sammanvägning 23

7 Referenser 24

Bilagor 26

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. 26

1 Bakgrund

Företaget har tidigare ansökt om subvention (dnr 865/2022) för Tepmetko för samma indikation som denna ansökan avser och återkallat ansökan, efter nekande svar från regionerna avseende trepartsförhandlingar. Företaget har i samband med tidigare ansökan även ansökt om tillfällig subvention (dnr 866/2022). Denna upphörde att gälla i samband med att företaget återkallade sin ursprungliga ansökan.

Företaget har inom ramen för denna ansökan på nytt framfört önskemål om trepartsförhandlingar och ett jakande svar har erhållits från regionerna.

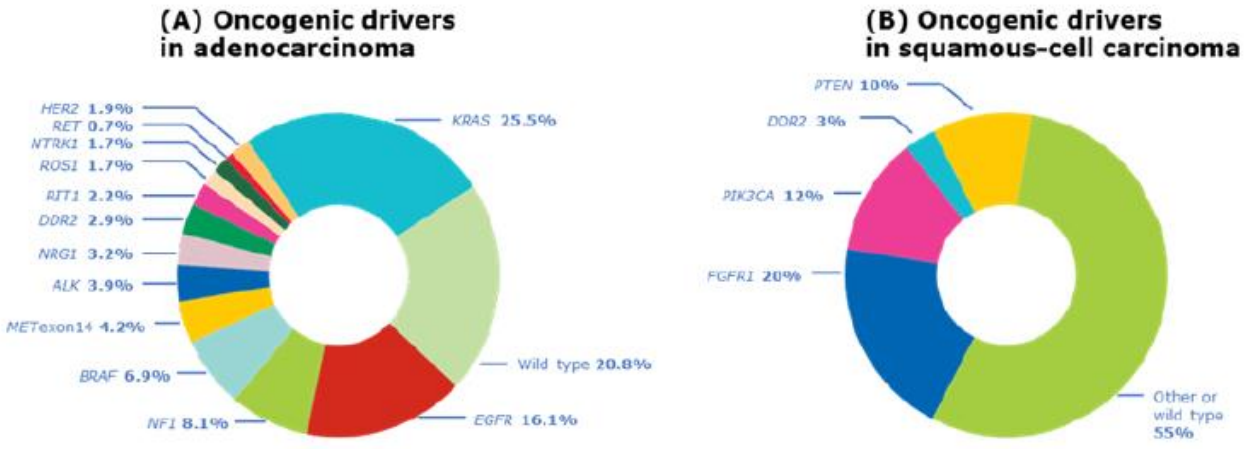
2 Medicinskt underlag

Icke-småcellig lungcancer med METex14-skipping-mutationer

I Sverige diagnostiseras omkring 4 200 (2014-2018) personer med lungcancer varje år [1]. Lungcancer kan delas in i två huvudgrupper; småcellig (SCLC; small cell lung cancer) och icke-småcellig lungcancer (NSCLC; non small cell lung cancer) [2, 3]. NSCLC är den vanligast förekommande formen och utgör ungefär 80 procent av alla lungcancerfall [3]. Därtill sker klassificering utifrån histologiska subgrupper, däribland skivepitelcellscancer och adenokarcinom (icke-skivepitelcancer), där adenokarcinom är den vanligast förekommande formen [1,3,4].

Sjukdomen är molekylärt heterogen och det finns flera olika onkogena driver-mutationer d.v.s. molekylära förändringar som driver cancercellernas tillväxt (Figur 1) [4, 5]. En av dessa är MET-exon 14 (METex14)-skipping, vilken utgör den vanligaste onkogena MET-mutationen och finns hos omkring 3-4 procent av patienterna med NSCLC [6]. Uppskattningsvis insjuknar 60–100 patienter per år i avancerad NSCLC med METex14-skipping-mutation i Sverige.

Figur 1 Onkogena driver-mutationer vid NSCLC och histologisk subtyp



Källa: Rossell et al. 2016

Prognosen vid lungcancer är generellt dålig med en förväntad relativ 5-årsöverlevnad efter diagnos på cirka 20 procent i Sverige [1, 7]. Tumörstadium är en viktig prognostisk faktor [1]. Hos cirka 60-80 procent av alla personer med lungcancer är sjukdomen långt framskriden (stadium IIIB-IV) vid diagnos [8]. Vissa studier har visat att MET-mutationer är en oberoende prognostisk faktor för total överlevnad (OS) hos patienter med NSCLC och att denna är relaterad till sämre OS och prognos jämfört med patienter utan denna mutation [9, 10]. Vid NSCLC

stadium IV med METex14-skipping-mutationer är förväntad livslängd med tillgängliga godkända behandlingsalternativ mycket kort [11]. Internationella studier indikerar att medianöverlevnaden är under ett år, för patienter som inte har behandlats med MET-inhibitorer [12, 13]. Därtill är NSCLC-patienter med METex14-skipping-mutationer ofta över 70 år, vilket är associerat med en sämre prognos [14].

2.1 Läkemedlet

Tepmetko innehåller den aktiva substansen tepotinib [15].

Tepmetko erhöll marknadsföringsgodkännande 16 februari 2022 från Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) [16].

2.1.1 Indikation

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 [15]

2.1.2 Verkningsmekanism

Tepotinib är en selektiv typ 1b-tyrokinashämmare (TKI) riktad mot MET. Tepotinib blockerar MET-fosforylering och MET-beroende signalering nedströms (t.ex. PIK3K/AKT/MAPK) som orsakas av MET-genförändringar inklusive mutationer som leder till METex14-skipping. Blockering av MET-receptorn hämmar celltillväxten och främjar apoptos (celldöd) i tumören [15].

2.1.3 Dosering/administrering

Tepotinib administreras oralt i form av tabletter [15]. Rekommenderad dos är 450 mg tepotinib (2 tabletter) en gång dagligen [15]. Behandlingen ska fortsätta så länge klinisk nytta observeras [15].

Om en daglig dos glöms bort kan den tas samma dag så snart patienten kommer ihåg det, om inte nästa dos ska tas inom 8 timmar [15].

2.2 Behandling och svårighetsgrad

2.2.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

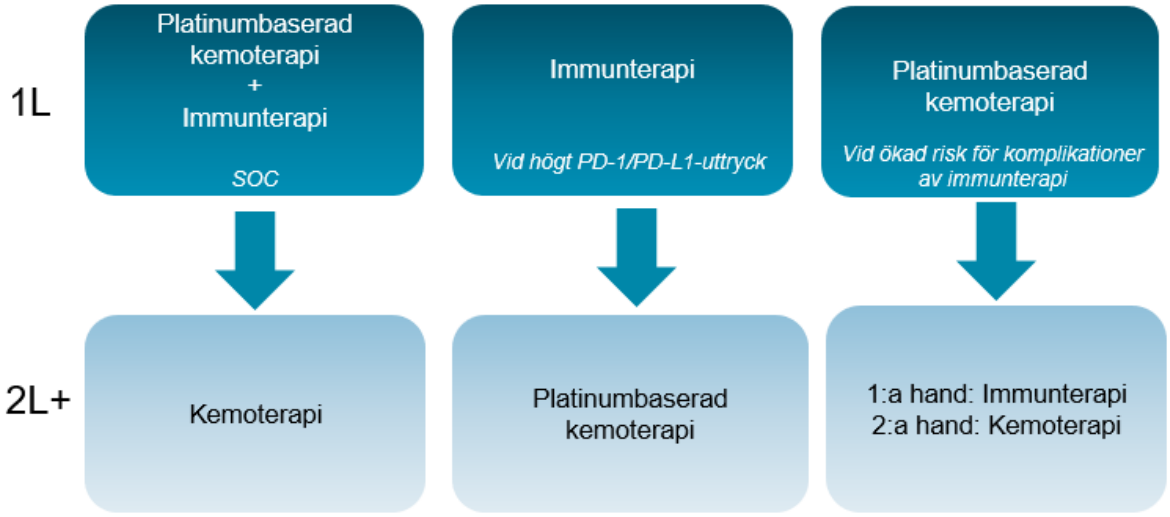
Den senaste versionen av det nationella vårdprogrammet för lungcancer uppdaterades 2022-05-10 (version 6.0) [1]. En ny version förväntas under våren 2023.

Nuvarande läkemedelsterapier vid avancerad NSCLC omfattas av målinriktad terapi, immunmodulerande terapi och konventionell cytostatikabehandling. Behandlingsval styrs av flera faktorer, däribland histologisk subtyp (skivepitel / icke-skivepitel), förekomst av behandlingsprediktiva mutationer, förekomst och nivå av PD-L1-uttryck (<50% / >50%) på tumörcellerna samt patientens funktionsstatus (PS 0-1 / PS 2).

Vid progress efter första linjens behandling är tidigare behandling av betydelse. Behandlingsrekommendationerna vid avancerad NSCLC med METex14-skipping-mutationer omfattas i nuläget av rekommendationerna vid avancerad NSCLC utan behandlingsprediktiva mutationer (Figur 2). Efter tumörprogression på kombinationen immunterapi och platinumbaserad

kemoterapi rekommenderas cytostatika i monoterapi. Vid progress efter monoterapibehandling med immunterapi rekommenderas platinumbaserad kemoterapi. Vid sjukdomsprogression efter primär platinumbaserad kemoterapi rekommenderas i första hand immunterapi och i andra hand kemoterapi.

Figur 2 Översikt över behandlingsrekommendationer vid NSCLC utan behandlingsprediktiva mutationer (skapad utifrån NVP v 6.0)



1L, första linjen; 2L+, andra linjen och senare; PD-1, programmerad dödsreceptor-1; PD-L1, programmerad –dödsligand-1; SOC, standardbehandling (standard of care)

Under 2022 godkändes Tepmetko och Tabrecta (kapmatinib) av EMA vid behandling av vuxna patienter med behandlingskrävande avancerad NSCLC med mutationer som leder till METex14-skipping, efter tidigare behandling med immunterapi och/eller platinumbaserad kemoterapi [16, 17]. Kapmatinib har dessförinnan förskrivits på licens [6]. I remissversionen av kommande nationella vårdprogram anges kapmatinib och tepotinib som potentiella behandlingsalternativ hos patienter med avancerad NSCLC med METex14-skipping-mutationer som progredierar på annan systembehandling, men det är inget som rekommenderas innan en hälsoekonomisk utvärdering är gjord [18].

Krizotinib, som har godkända indikationer för behandling av ALK- och ROS1- positiva tumörer, har enligt det nationella vårdprogrammet visat effekter även vid METex14-skipping-mutationer. Enligt det nationella vårdprogrammet är behandlingseffekter med denna terapi dock ännu inte tillräckligt robust dokumenterade för att kunna rekommenderas som förstahandsbehandling i klinisk praxis, men kan övervägas i selekterade fall om andra behandlingsalternativ bedöms som mindre effektiva eller uttömts.

Testning för METex14-skipping-mutationer görs idag rutinmässigt i Sverige genom NGS-paneler.

2.2.2 Jämförelsealternativ

Som relevanta jämförelsealternativ till Tepmetko vid andra linjens behandling uppger företaget kemoterapi samt immunterapi. Företaget hänvisar till de svenska behandlingsrekommendationerna samt information från tillfrågade kliniska experter avseende användningen i klinisk praxis i Sverige.

Tre kliniska experter ombads av företaget att uppskatta hur fördelningen mellan olika behandlingsregimer ser ut för patienter med avancerad NSCLC med METex14-skipping-mutationer, stadium IIIB-IV, funktionsstatus PS 0-1 och som är lämpade för andra linjens behandling (Tabell 1). Utifrån svar från företagets kliniska experter är företagets sammantagna bedömning

att [-----] procent behandlas med kemoterapi och [-----] procent med immunterapi. Företaget uppger att i svensk klinisk praxis kommer majoriteten av patienterna att gå vidare till behandling med docetaxel.

Tabell 1 Uppskattad fördelning mellan olika 2L behandling i Sverige vid IIIB-IV, PS 0-1 avancerad NSCLC med METex14 mutationer

Treatment type	Distribution (%) 2L patients	Distribution (%) 2L patients
Chemotherapy	Information sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).	
Docetaxel monotherapy		
Pemetrexed monotherapy		
Vinorelbin/platinum		
Pemetrexed /platinum		
Vinorelbin		
Gemcitabin/ platinum		
Nab-paclitaxel/ platinum		
Immunotherapy		
Pembrolizumab		
Atezolizumab		
Nivolumab		
Nivolumab + ipilimumab		

2L, andra linjens behandling; NSCLC, icke småcellig lungcancer; PS, funktionsstatus

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.

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s allmänna råd[1] bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ. Både kemoterapi och immunterapi används i andra linjen eller efterföljande behandlingslinjer och bedöms som relevanta behandlingsalternativ ur ett medicinsk perspektiv.

För de idag av NT-rådet rekommenderade immunterapierna finns upphandlingsavtal med konfidentiella priser som inte är kända för TLV, vilket förhindrar användning av det reella läkemedelspriset för immunterapier i en hälsoekonomisk modell. I tidigare utredningar (exempelvis Evrysdi, TLV:s dnr 682/2021, och Gavreto, dnr 3599/2021) där läkemedelskostnaden för ett kliniskt relevant jämförelsealternativ inte kunnat användas på grund av sekretessbelagda läkemedelspriser, har TLV bedömt att det inte har varit möjligt att göra en jämförelse avseende kostnadseffektivitet mot ett sådant behandlingsalternativ [19, 20]. Omständigheterna är liknande i detta ärende.

Enligt det nationella vårdprogrammet för avancerad NSCLC utan behandlingsprediktiva molekylärgenetiska markörer behandlas majoriteteten med immunkemoterapi i första linjen och rekommendationen vid progress därefter är kemoterapi i monoterapi. På basis av behandlingsrekommendationerna och information från företagets kliniska experter behandlas huvuddelen av patienterna som fortskrider i sin sjukdom med kemoterapi. Pemetrexed ingår vanligtvis i första linjens behandling och som regel ges inte samma läkemedel i senare linjer, vilket gör

[1] TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar

docetaxel till det primära alternativet i senare linjer. TLV har övervägt om en mix av kemoterapier kan vara relevant att jämföra mot, såsom i företagets initiala underlag. Docetaxel bedöms vara kostnadseffektivt i jämförelse med en behandlingsmix av kemoterapier. TLV gör därför bedömningen att docetaxel utgör relevant jämförelsealternativ till Tepmetko.

TLV:s kliniska expert uppger att krizotinib är den vanligaste behandlingen för patienter med avancerad NSCLC med METex14-skipping-mutationer och som har progredierat efter första linjens behandling. TLV har därför även utvärderat om krizotinb kan utgöra ett relevant jämförelsealternativ till Tepmekto. Krizotinib omnämns i vårdprogrammet vid NSCLC med METex14-skipping-mutationer, men ingen rekommendation finns. Krizotinib är inte godkänd vid aktuell indikation och det finns inte mycket data inom området. En viss användning förekommer men det tycks råda regionala skillnader. På nationell basis är förskrivningen inom området mycket liten.

På basis av ovanstående är TLV:s samlade bedömning att docetaxel uppfyller kriterierna för relevant jämförelsealternativ till Tepmetko i enlighet med TLV:s allmänna råd.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att både kemoterapi och immunterapi utgör kliniskt relevanta behandlingsalternativ till Tepmetko vid avancerad NSCLC med METex14-skipping-mutationer efter tidigare behandling med immunterapi och/eller platinuminnehållande kemoterapi. Läkemedelskostnaden för immunterapin är belagd med sekretess och därmed okänd för TLV. Docetaxel bedöms vara kostnadseffektivt i jämförelse med en behandlingsmix av kemoterapier. TLV bedömer därför att relevant jämförelsealternativ till Tepmetko är docetaxel.

Svårighetsgrad för tillståndet

Tepmetko är avsett för patienter med behandlingskrävande avancerad NSCLC med METex14-skipping-mutationer. Avancerad NSCLC är en symtomatisk sjukdom och majoriteten av patienterna har symtom som andnöd, hosta, smärta och trötthet. Dessa symtom försämrar patienternas hälsorelaterade livskvalitet (HRQoL) avsevärt.

Vissa studier tyder på att förekomsten av METex14-skipping utgör en oberoende negativ prognostisk faktor avseende total överlevnad (OS) [9, 10].

Patienter med avancerad NSCLC med METex14-skipping-mutationer som tidigare har behandlats med immunterapi och/eller platinuminnehållande kemoterapi och progredierar i sin sjukdom har i dagsläget begränsade behandlingsalternativ. Vid NSCLC stadium IV med METex14-skippingmutationer är förväntad livslängd med tillgängliga godkända behandlingsalternativ mycket kort [13]. Medianöverlevnaden hos patienter med NSCLC med METex14-skipping-mutationer som inte har behandlats med MET-hämmare har uppgetts vara mellan 8 och 11 månader [12].

TLV har i tidigare utredningar, exempelvis Lumykras (dnr 141/2022) med KRAS G12C-muterad avancerad NSCLC, Gavreto (dnr 3599/2021) med RET-fusionspositiv avancerad NSCLC och Tagrisso (dnr 1273/2017) med spridd EGFR-muterad NSCLC, bedömt tillståndets svårighetsgrad som mycket hög [20, 21, 22]. TLV gör i detta ärende samma bedömning.

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden för patienter med behandlingskrävande avancerad NSCLC med METex14-skipping-mutationer som tidigare behandlats med immunterapi och/eller platinuminnehållande kemoterapi, som mycket hög då tillståndet är fortskridande (progredierande), saknar bot och leder till en förkortad livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet.

2.3 Effekt och säkerhet

Det kliniska underlaget för tepotinib baseras på studien VISION (NCT02864992) [14, 23]. Denna är grunden i EMA:s utvärdering och till det regulatoriska godkännandet och som TLV har utgått från vid utvärderingen av behandlingens effekt och säkerhet [24].

2.3.1 VISION

Tabellen nedan (Tabell 2) visar en översikt över VISION.

Tabell 2 Översikt VISION

Studie	Population	Intervention	Jämförelse-alternativ	Effektparametrar
Studienamn VISION (NCT02864992) *Typ av studie* Fas II, öppen, enkelarmad *Antal patienter* N=138 (2L populat-ionen)	*Inklusion* METex14-skipping-mutationer NSCLC stadium IIIb - IV ECOG PS 0 – 1 0 - 2 tidigare behandlingslinjer *Exklusion* EGFR eller ALK-positiv Aktiva hjärnmetastaser Ingen tidigare behandling med målriktad MET-behandling	Tepotinib 500* mg, p.o.,1 gång per dag Medianduration behandling: 6,9 mån	Ingen	*Primärt* OR (IRC) *Sekundära* ORR (INV) DoR (IRC) DoR (INV) DCR (IRC) DCR (INV) PFS (IRC) PFS (INV) OS HRQoL

DCR, sjukdomskontrollfrekvens; DoR, responsduration; ECOG PS, The Eastern Cooperative Oncology Group funktionsstatus (performance status); HRQoL, hälsorelaterad livskvalitet; INV, prövare; IRC, oberoende granskningskommitté; OR, objektiv respons, OR; OS, total överlevnad; PFS, progressionsfri överlevnad
*500 mg tepotinib motsvarar tepotinib hydrokloridhydrat och är ekvivalent med 450 mg tebotinib i dess fria form

Metod

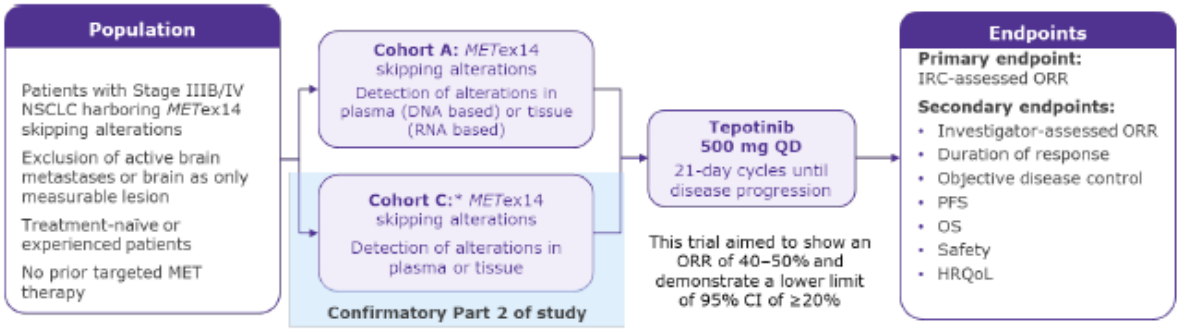
Studiedesign

VISION är en pågående, öppen, enarmad, fas-II studie vars syfte är att analysera effekten och säkerheten av tepotinib hos patienter med avancerad (lokalt avancerad eller metastaserad) NSCLC med METex14-skipping-mutationer. Identifiering av patienterna skedde utifrån vävnadsbiopsi och / eller provtagning i plasma. Studien bestod av två kohorter; en pivotal kohort (kohort A) och en bekräftande kohort (kohort C). Utöver dessa ingick även kohort B i studien. Denna är dock inte aktuell för indikationen i fråga och utgör inte en del av underlaget.

Patienterna erhöll 500 mg[2] tepotinib en gång per dag tills sjukdomsprogression.

Studiedesignen redovisas i figuren nedan (Figur 3).

Figur 3 Studiedesign VISION



[2] 500 mg tepotinib motsvarar tepotinib hydrokloridhydrat och är ekvivalent med 450 mg tebotinib i dess fria form

Inklusions- och exklusionskriterier
För att kunna delta i studien krävdes histologiskt eller cytologiskt bekräftad avancerad (IIIB-IV) NSCLC med METex14-skipping-mutationer. Patienterna kunde antingen vara behandlingsnaiva (1L) eller tidigare behandlats med två eller färre terapilinjer (2L+). Enbart den senare populationen redogörs för i denna utredning. Patienter som tidigare behandlats med MET-hämmare exkluderades, liksom patienter med EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang. Patienterna fick inte ha aktiva hjärnmetastaser eller hjärnmetastaser som enda mätbara lesion.

Effektmått
Studiens primära effektmått var objektiv respons (OR) bedömd av en oberoende granskningskommitté (IRC) som identifierades som ett bekräftat fullständigt svar (CR) eller partiellt svar (PR) utifrån RECIST[3] version 1.1.

Studiens sekundära effektmått inkluderade bland annat:
- Responsduration (DoR) definierad som tiden från första tidpunkten för tumörrespons (CR eller PR) till progressiv sjukdom (PD) eller död oavsett orsak inom 84 dagar efter senaste tumörbedömningen, utifrån den händelse som inträffade först.
- Progressionsfri överlevnad (PFS) definierad som tiden från första dosen av studieläkemedlet till progressiv sjukdom (PD) eller död oavsett orsak inom 84 dagar efter senaste tumörbedömningen, utifrån den händelse som inträffade först.
- Total överlevnad (OS) definierad som tiden från första dosen av studieläkemedel till död.

Resultat
Uppföljningstid
Hittills har två datauttag gjorts sedan studien startade; 1 februari 2021 samt 1 februari 2022. Effektdata för tepotinib som redogörs för i denna sektion (2.3.1) härrör från det första brytdatumet, medan effektdata som redogörs för i den indirekta jämförelsen (sektion 2.3.2) samt i den hälsoekonomiska analysen härrör från det senaste datauttaget.

Patienterna i säkerhetspopulationen (SAF[4]-populationen) hade erhållit minst en dos av tepotinib före 1 november 2020. Det innebar att patienterna hade minst 3 månaders uppföljning. Detta för att säkerställa att varje patient hade fått minst två tumörbedömningar efter baslinjen. Medianuppföljningstiden i studien var 11,8 månader för hela populationen (1L och 2L+). Medianuppföljningstiden för 2L+- SAF-populationen är inte redovisad.

Patientkarakteristika
Både behandlingsnaiva patienter och patienter som erhållit tidigare systemisk behandling ingick i studien. Eftersom indikationen för tepotinib avser patienter som är i behov av systemisk behandling följt av tidigare behandling med immunterapi och/eller platinumbaserad kemoterapi har företetaget redogjort för resultaten i populationen som erhållit tepotinib som 2L+ behandling (N=138).

Patientkarakteristika i VISION vid baslinjen redovisas i tabellen nedan (Tabell 3). För denna utredning är det 2L+-populationen som är aktuell.

[3] RECIST=Response Evaluation Criteria for Solid Tumours
[4] SAF=Safety Analysis Set

Tabell 3 Baslinjekarakteristika i VISION

Demographics & baseline characteristics	Overall N=275	1L N=137	2L+ N=138
Age (years)			
Mean (SD)	72.6 (9.10)	74.4 (8.58)	70.9 (9.31)
Median (Q1, Q3)	72.4 (66.6, 79.8)	74.6 (68.6, 80.7)	70.9 (64.5, 78.0)
Range	41–94	47–94	41–89
Age categories, n (%)			
<65 years	56 (20.4)	21 (15.3)	35 (25.4)
≥65 years	219 (79.6)	116 (84.7)	103 (74.6)
65 to <75 years	101 (36.7)	48 (35.0)	53 (38.4)
75 to <85 years	94 (34.2)	52 (38.0)	42 (30.4)
≥85 years	24 (8.7)	16 (11.7)	8 (5.8)
Sex, n (%)			
Male	135 (49.1)	68 (49.6)	67 (48.6)
Female	140 (50.9)	69 (50.4)	71 (51.4)
Race, n (%)			
White	184 (66.9)	108 (78.8)	76 (55.1)
Black/African American	3 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)
Asian	79 (28.7)	27 (19.7)	52 (37.7)
Not collected	7 (2.5)	1 (0.7)	6 (4.3)
Other	1 (0.4)	0	1 (0.7)
Missing	1 (0.4)	0	1 (0.7)
Geographic region, n (%)			
Europe	141 (51.3)	83 (60.6)	58 (42.0)
North America	54 (19.6)	24 (17.5)	30 (21.7)
Asia	80 (29.1)	30 (21.9)	50 (36.2)
Nicotine consumption, n (%)			
Never used	137 (49.8)	63 (46.0)	74 (53.6)
Regular user	7 (2.5)	6 (4.4)	1 (0.7)
Occasional user	0	0	0
Former user	121 (44.0)	67 (48.9)	54 (39.1)
Missing	10 (3.6)	1 (0.7)	9 (6.5)
Time since initial cancer diagnosis (years)			
Mean (SD)	1.01 (2.190)	0.70 (2.311)	1.32 (2.025)
Median (Q1, Q3)	0.33 (0.10, 1.20)	0.11 (0.07, 0.41)	0.79 (0.28, 1.52)
Stage of disease, n (%)			
Stage III	13 (4.7)	-	-
Stage IV	262 (95.3)	-	-

Primärt effektmått
Nedanstående tabell (Tabell 4) redovisar effektmåtten avseende respons.

Tabell 4 Responsfrekvens för SAF 2L+-populationen i VISION

Primary endpoint	Overall (N=275)	1L (N=137)	2L+ (N=138)
OR rate, n (%)	135 (49.1)	74 (54.0)	61 (44.2)
[95% CI]	[43.0, 55.2]	[45.3, 62.6]	[35.8, 52.9]

Sekundära effektmått
Resultaten för de sekundära utfallsmåtten DoR, PFS och OS presenteras i tabellen nedan (Tabell 5).

Tabell 5 Sekundära utfallsmått för SAF 2L+-populationen i VISION

Secondary endpoints	Overall (N=275)	1L (N=137)	2L+ (N=138)
Duration of response			
Patients with an event (PD/death), n (%)	50 (37.0)	21 (28.4)	29 (47.5)
Median DoR, months [95% CI]	13.8 [9.9-19.4]	32.7 [9.0, ne]	11.1 [8.4-18.5]
DoR, n (% of responders)			
≥6 months	79 (58.5)	40 (54.1)	39 (63.9)
Information sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).			
Progression-free survival			
Patients with event, n (%)	131 (47.6)	60 (43.8)	71 (51.4)
Information sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).			
Median PFS, months [95% CI]	10.8 [8.5-12.4]	10.4 [8.4-15.3]	11.0 [8.2-12.4]
Overall survival			
Patients with event, n (%)	119 (43.3)	60 (43.8)	59 (42.8)
Median OS, months [95% CI]	19.7 [15.6-22.1]	17.6 [13.4-29.7]	19.9 [15.8-22.3]

Vävnadsbiopsi är standard för identifiering av biomarkörer hos patienter med NSCLC även om plasmabiopsi används för vägledning vid behandlingsval när vävnadsbiopsi inte är möjlig. En del av patienterna i VISION hade METex14-skipping-mutation verifierad genom vävnadsbiopsi (T+) (N=88) och en del av patienterna hade METex14-skipping-mutation verifierad genom ”plasmabiopsi” (L +) (N=78). Därför har företaget även redovisat resultaten utifrån typ av verifieringsmetod (Tabell 6). Resultaten, däribland ORR, PFS och OS, framstår numeriskt som något mer fördelaktiga bland T+-patienterna.

Tabell 6 Effekt för SAF-populationen 2L+ utifrån typ av analys (T+ respektive L+)

Efficacy outcome	2L+, L+ patients (N=78)	2L+, T+ patients (N=88)
Overall response rate		
ORR, % [95% CI]	43.6 [32.4-55.3]	47.7 [37.0-58.6]
Best overall response		
Information sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).		
Duration of response		
Number of events	18	21
Median DOR, months [95% CI]	11.1 [8.4-19.4]	10.1 [8.3-15.7]
Progression-free survival		
Information sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).		
Overall survival		
Information sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).		
Disease control rate		
Information sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).		

Biverkningar

De vanligaste förekommande biverkningarna i VISION var perifert ödem (65,6%), illamående (30,2%), diarré (28,5%) och hypoalbuminemi (27,8%) [24].

49 procent av patienterna hade behandlingsrelaterade biverkningar (TEAEs) som ledde till tillfällig utsättning [24]. 34 procent hade TEAEs som ledde till dosreduktion och 24 procent hade TEAEs som ledde till permanent behandlingsavbrott [27]. Utöver sjukdomsprogression var perifert ödem och pleural effusion de vanligaste orsakerna till permanent avbrytande av behandlingen [24].

Allvarlig levertoxicitet och interstitiell lungsjukdom (ILD) har identifierats som viktiga potentiella risker, då dessa biverkningar observerades i VISION [24].

Generellt framstår det som att tepotinib har en hanterbar biverkningsprofil.

EMA:s kommentarer

Effekten avseende ORR och DoR anses vara relevant och förväntas ge klinisk nytta hos vuxna patienter med avancerad NSCLC med METex14-skipping-mutationer och som erhållit minst en tidigare behandlingslinje [24]. Effekten avseende PFS och OS är osäker på grund av avsaknad av kontrollarm. Företaget rekommenderas därför att genomföra och redovisa resultaten från två icke-interventionsstudier baserade på prospektivt insamlade registerdata från patienter med NSCLC med METex14-skipping-mutationer.

Biverkningsprofilen för tepotinib liknar för vissa biverkningar den som observerats hos krizotinib och kabozantinib, som båda är MET-hämmare. Ödem och förhöjda leverenzymer förekommer hos båda dessa läkemedel. Hypoalbuminemi har observerats med kabozantinib och ILD är en biverkan som kan förekomma vid behandling med krizotinib. Överlag är biverkningarna relaterade till tepotinib kliniskt hanterbara.

TLV:s diskussion
Enligt TLV:s kliniska expert stämmer patientkarakteristika ganska väl överens med karakteristika för svenska patienter utom åldern och möjligen könsfördelningen. Medianåldern för de inkluderade patienterna i VISION var 70,9 år. TLV:s kliniska expert uppger att medianåldern vid lungcancerdiagnos är 73 år i Sverige, och att det är rimligt att tro att de flesta som får kurativt syftande behandling med kirurgi eller radiokemoterapi är övervägande yngre. Kvar bli en lite äldre grupp som får systemisk behandling. Utifrån detta skulle man kunna tänka sig att patienter som i klinisk praxis skulle komma att vara aktuella för behandling med Tepmetko är äldre än individerna som ingick i studien. TLV:s kliniska expert anger samtidigt att yngre personer är överrepresenterade bland dem som har en tumördrivande mutation, vilket möjligen kan jämna ut det åt andra hållet. TLV:s kliniska expert anger att av alla lungcancerpatienter är andelen kvinnor i Sverige högst i Europa, och uppgår till 55 procent i hela gruppen. Andelen kvinnor i 2L+-populationen i VISION är 51,4 procent. Kvinnor är överrepresenterade bland dem som har en tumördrivande mutation varför deras andel kan vara ännu större.

TLV noterar att merparten av patienterna som inkluderades i VISION hade ett relativt gott allmäntillstånd med ECOG 0-1. I klinisk praxis kan man tänka sig att även patienter med ECOG >1 kan komma att behandlas med Tepmetko.

Det är en svaghet att studien är öppen, saknar kontrollarm och har få patienter. Detta bidrar till osäkerhet. Med en öppen och icke randomiserad studie finns risk för bias avseende bedömning av utfallsmått och selektion av patienter. Studien är av deskriptiv karaktär och ingen statistisk hypotes var definierad då studien inte var designad utifrån att testa en hypotes. Frånvaron av kontrollarm och statistisk hypotes gör effekten svårbedömd. ORR anses dock vara en relevant indikator på klinisk nytta i en enarmad studie, eftersom andra direkta mått på nytta som PFS och OS är svåra att tolka utan en intern kontroll i studien.

TLV:s bedömning: Effekten av Tepmetko hos patienter med avancerad NSCLC med METex14-skipping-mutationer och som tidigare haft minst en tidigare systemisk behandling vid avancerad sjukdom är enligt EMA av klinisk relevans. TLV finner ingen anledning att göra en annan bedömning. Då effektdata härrör från en öppen, enkelarmad studie med ett litet patientunderlag är resultaten dock förenande med mycket hög osäkerhet.

2.3.2 Indirekt jämförelse

Det finns för närvarande ingen direkt jämförande studie mellan tepotinib och relevant jämförelsealternativ. Företaget har därför genom en indirekt jämförelse (ITC) analyserat den relativa effekten av tepotinib mot docetaxel. Företaget har initialt inkommit med ett underlag där jämförelse gjorts mot historiska kohorter för kemoterapi och immunterapi hos patienter med avancerad NSCLC med METex14-skipping-mutationer. Denna jämförelse redogörs inte för i detta underlag.

Metod
Analysen mot docetaxel utgår från en oförankrad matchad indirekt jämförelse (MAIC). För generering av data för docetaxel identifierades studien REVEL genom en systematisk litteratursökning (SLR) [25]. Även andra studier, KEYNOTE-010, CheckMate 017, CheckMate 057 och TAX320 identifierades [26, 27, 28], men företaget ansåg att REVEL var mest lämplig att utgå från.

REVEL var en dubbelblind, randomiserad fas III-studie där docetaxel och ramucirumab ingick i ena armen och docetaxel i andra armen. Patienter som inkluderades hade stadium IV NSCLC och hade tidigare behandlats med en eller flera platinumbaserade kemoterapiregimer.

I den indirekta analysen har företaget för tepotinib utgått från datauttag i februari 2022. Det innebär att 2L+-populationen utgörs av ytterligare 11 patienter i förhållande till underlaget från datauttaget i februari 2021 som redogörs för i sektion 2.3.1.

Vid en oförankrad MAIC saknas gemensam komparator. Vid en ITC behöver man säkerställa att studiepopulationerna som jämförs överensstämmer med varandra i den mån det är möjligt. Heterogena patientpopulationer introducerar annars en bias. Det krävs dock en avvägning avseende hur många kovariater som inkluderas i matchningen. Att justera för alla variabler kan leda till att den effektiva patientstorleken reduceras så pass mycket att jämförelser inte längre blir tekniskt möjliga att genomföra eller slutsatser inte längre blir tillförlitliga. Propensity score-metoden genom viktning (PSW) användes för att kompensera för skillnader i prognostiska egenskaper mellan grupperna. Kovariater som balanseras för inkluderar bl.a. patient- och sjukdomskarakteristika.

Matchning skedde utifrån följande parametrar:
- Behandlingslinjer (tidigare behandlade)
- Ålder (genomsnitt, median eller % > 65 år)
- Kön
- ECOG-status
- Rökningshistorik
- Histologi
- Metastatisk sjukdom

Det fanns vissa skillnader mellan studiepopulationerna i VISION och REVEL, bland annat avseende ålder, kön och rökningshistorik. Medan patienterna i VISION vid baslinjen hade en ålder omkring 70 år, var patienterna i REVEL omkring 10 år yngre. Baslinjekarakteristika efter matchning var välbalanserade avseende de sju kovariater som ingick i MAIC-analysen. Den effektiva patientstorleken (ESS) i VISION minskade från 149 till 26,7, det vill säga 18 procent av det ursprungliga antalet patienter. Nedan redovisas prognostiska variabler för vilka viktning gjordes (Tabell 7).

Tabell 7 Patientkarakteristika VISION (före och efter viktning) respektive REVEL

Baslinjekaraktäristika	**Tepmetko (VISION) oviktad (N=149)**	**Tepmetko (VISION) viktad (N=26,7)**	**Docetaxel (REVEL) (N=625)**
Ålder			
Ålder genomsnitt (år)	70,6	63,6	-
Ålder median (år)	70,8	61,0	61,0
≥65 år (%)	74,5	34,9	34,9
Kön			
Män (%)	47,7	66,4	66,4
Kvinnor (%)	52,3	33,6	33,6
ECOG			
PS=0 (%)	24,2	31,8	31,8
Rökningshistorik			
Ja (%)	40,9	77,4	77,4
Nej (%)	59,1	22,6	22,6
Tidigare behandlingslinjer	100,0	100,0	100,0
Metastatisk sjukdom			
Avancerad (%)	5	0	0
Metastatisk (%)	95	100	100

Histologi			
Adenocarcinom	81,9	86,6	-

Det var inte möjligt att matcha patientpopulationerna avseende METex14-skipping eftersom alla VISION-patienter hade METex14-skipping-mutation, medan REVEL-patienterna hade NSCLC utan onkogena drivermutationer (vildtyp).

Resultat

Den indirekta jämförelsen visar på en statistiskt signifikant effektfördel för tepotinib jämfört med docetaxel med hasardkvot [----------] för PFS och hasardkvot [----------] för OS. Vid en jämförelse av den oviktade begränsade genomsnittliga överlevnadstiden (RMST) har tepotinib 6,2 månader längre PFS och 5,4 månader längre OS. Nedan redovisas en översikt över resultaten i jämförelsen mellan tepotinib och docetaxel) (Tabell 8) och i figur 4 presenteras Kaplan-Meier-kurvorna för OS och PFS.

Tabell 8 KM-estimat för PFS och OS

	Tepmetko (VISION) oviktad N=149	**Tepmetko (VISION) viktad N=26,7**	**Docetaxel (REVEL) N=625**
PFS (95% KI)	8,3 (7,0-11,0)	[----------]	3,1 (2,8-4,0)
24 mån RMST	11,1	[-----]	4,9
HR (95% KI)	0,38 (0,30-0,47)	[----------]	-
p-värde	<0,001	[-------]	-
OS (95% KI)	19,6 (15,8-22,3)	[----------]	9,3 (8,7-10,2)
24 mån RMST	16,6	[-----]	11,2
HR (95% KI)	0,49 (0,39-0,61)	[----------]	-
p-värde	<0,001	[-------]	-

HR, hasardkvot; KI, konfidensintervall; OS, total överlevnad; PFS, progressionsfri överlevnad; RMST (restricted mean survival time), begränsad genomsnittlig överlevnadstid

Figur 4 KM-kurva över PFS och OS för Tepmetko vs docetaxel före och efter viktning

Information sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s diskussion

I avsaknad av direkt jämförande studier mellan tepotinib och docetaxel har den relativa effekten mellan tepotinib och docetaxel studeras genom en MAIC. Den indirekta jämförelsen indikerar en effektfördel för tepotinib i förhållande till docetaxel avseende PFS och OS. Resultaten är förknippade med mycket hög osäkerhet.

Den indirekta jämförelsen som är oförankrad, det vill säga det saknas en gemensam komparator, är behäftad med ett antal svagheter. En indirekt jämförelse introducerar större osäkerheter i jämförelse med en direkt jämförande studie, och en oförankrad indirekt jämförelse kan introducera ytterligare osäkerheter i jämförelse med en förankrad indirekt jämförelse. En oförankrad MAIC kräver egentligen en justering av samtliga prognostiska faktorer för att jämförelsen inte ska vara förenad med bias, men är sällan görbart.

Prognostiska parametrar däribland ålder, kön och rökningshistorik skilde sig mellan VISION och REVEL. I REVEL var den genomsnittliga åldern lägre, en större andel var män och en större andel hade en rökningshistorik. Efter matchning avseende dessa och några ytterligare parametrar blev patientpopulationerna mer balanserade. Dock minskade den effektiva patientstorleken från 149 till 26,7. Generellt gäller att en omfattande reducering kan indikera dålig

överensstämmelse mellan individuella patientdata i VISION och aggregerade patientdata från REVEL. Vidare blir jämförelsen till följd av en omfattande reducering av den effektiva patientstorleken beroende av ett fåtal patienter och är förknippad med högre osäkerhet. I den viktade VISION-populationen är patienterna betydligt yngre än i den ursprungliga VISION-populationen. En lägre ålder kan vara förknippat med bättre prognostiskt utfall.

Det fanns kovariater som inte justerades för, däribland tidigare antal behandlingslinjer och mutationsstatus. Det är svårt att bedöma i vilken utsträckning detta kan ha påverkat resultatet.

Definitionerna av PFS och OS var olika i VISION och REVEL. I VISION räknades tiden från tidpunkten för första dosen av studieläkemedlet, medan i REVEL räknades tiden från tidpunkten för randomisering. Om det föreligger en betydande skillnad mellan randomisering och behandlingsstart kan det ha en påverkan på jämförbarheten av dessa effektmått.

TLV:s bedömning: TLV bedömer baserat på den indirekta jämförelsen att tepotinib har en effektfördel jämfört med docetaxel avseende progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) hos patienter med avancerad NSCLC METex14-skipping-mutationer och som tidigare har erhållit behandling med immunterapi och / eller platinumbaserade kemoterapi. Då den indirekta jämförelsen är behäftad med mycket hög osäkerhet är det osäkert hur stor effektfördelen är.

3 Hälsoekonomi

Kostnader vägs mot patientnyttan i en hälsoekonomisk modellanalys. Modellen använder tre tillstånd; progressionsfri, progression, död.

Tidshorisonten är patientens livstid.

Patientpopulationen i modellen har samma bakgrundskarakteristika som i REVEL, vilket innebär en genomsnittlig ålder om 61 år och högst 1 i ECOG.

TLV:s bedömning: Behandling kan ges även till patienter med ECOG över 1 och åldern i modellen är betydligt lägre än vad som kan förväntas i verkligheten.

3.1 Effektmått

Klinisk effekt

Samma data som i den indirekta jämförelsen används i den hälsoekonomiska modellen, det vill säga VISION kohort A+C (datauttag februari 2022) för Tepmetko och REVEL för docetaxel som publicerades 2014. Effektdata i VISION är matchad till bakgrundskarakteristika i REVEL. PFS och OS extrapoleras över hela patientens livstid.

OS extrapoleras i företagets grundscenario med exponentialfördelning för Tepmetko och med generaliserad gammafördelning för docetaxel. Detta baseras på god statistisk passform till KM-estimat mätt med AIC och BIC samt synpunkt från företagets kliniska expert om överlevnad på några års sikt. För docetaxel bygger bedömningen även på validering mot andra kliniska studier.

Figur 5 KM-kurva och modellering av OS för Tepmetko vs docetaxel

Information sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

PFS extrapoleras med log-normal fördelning för Tepmetko och log-logistisk fördelning för kemoterapi. För Tepmetko är skälet bäst statistisk passform enligt AIC och BIC. Valet av extrapolering för docetaxel baseras på bedömning från företagets kliniska expert.

Figur 6 KM-kurva och modellering av PFS för Tepmetko och docetaxel enligt företagets grundscenario

Information sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s diskussion

Matchningen i den indirekta jämförelsen innebär att patienterna i båda armarna statistiskt antar de bakgrundkarakteristika som fanns i REVEL med en ålder om 61 år. I klinisk vardag är sannolikt patienterna betydligt äldre. Visserligen finns det inte evidens att överlevnaden efter relaps skiljer beroende på om patienterna är över eller under 70 år vid diagnos i det kortare perspektivet. I det matchade patientunderlaget är dock andelen patienter under 65 år så många som två tredjedelar av underlaget. Vid jämförelse av data från VISION som är matchad eller omatchad framgår en stor skillnad i OS till fördel för det matchade underlaget. Matchningen innebär också hög osäkerhet till följd av den statistiska reduktion av patientunderlaget det innebär. Sammantaget finner TLV det lämpligast med ett försiktigt tillvägagångssätt vid extrapolering av OS och PFS med kortare överlevnad än företagets modelleringar. Vad gäller företagets extrapolering av PFS kan det läggas till att det närmast skapas en platå i Tepmetko-armen. Företaget har inte inkommit med belägg för en sådan. Nedanstående figurer visar de extrapoleringar som används i TLV:s grundscenario.

Figur 7 KM-kurva och modellering av OS för Tepmetko och docetaxel enligt TLV:s grundscenario

Information sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Hälsorelaterad livskvalitet

Data över hälsorelaterad livskvalitet inhämtades regelbundet i VISION med EQ-5D-5L fram till progression och vid 30 dagar efter progression. I analysmodellen har dessa data omvandlats till EQ-5D-3L med livskvalitetsvikterna 0,72 som progressionsfri och 0,65 efter progression.

TLV:s bedömning: TLV har inga invändningar mot nyttovikterna i den hälsoekonomiska modellen.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnader för läkemedlet

Ansökt AUP för Tepmetko är 89 375,45 kronor för en förpackning om 60 tabletter, vilket innebär en månadskostnad om 90 800 kronor vid rekommenderad dos. En sidoöverenskommelse finns som reducerar kostnaden för läkemedlet.

I modellen reduceras kostnaden i enlighet med den relativa dosintensiteten i VISION, som var 81,5 procent.

För docetaxel är läkemedelskostnaden 200 kronor per treveckorsperiod.

Behandlingslängd extrapoleras enligt VISION och REVEL och med exponentiell fördelning. I figuren nedan visas företagets extrapolering av behandlingslängd med Tepmetko i relation till PFS för Tepmetko.

Figur 9 KM-kurva och företagets modellering av PFS och ToT (behandlingslängd) för Tepmetko

Information sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s bedömning: Som framgår av figur 9 visar KM (matchad) liten skillnad mellan PFS och behandlingslängd (ToT) för Tepmetko. I modelleringen är det större skillnad. Enligt omatchad KM är det dock viss skillnad mellan PFS och behandlingslängd. Behandlingslängd är kortare än PFS. Därför vore det alltför mycket till företagets nackdel att anta att behandlingslängd är lika lång som PFS. Log-normal fördelning innebär en behandlingslängd som ligger mellan företagets scenario och att behandlingen är lika lång som PFS.

Vårdkostnader och resursutnyttjande

Läkemedlen som administreras har i modellen en administreringskostnad om 7 509 kronor per tillfälle, vilket är hämtat från en tidigare utvärdering av TLV.

Efterföljande läkemedelsbehandling till Tepmetko antas av företaget inte förekomma, trots att cirka 44 procent av patienterna i VISION fick efterföljande behandling under uppföljningstiden. Den RWD-studie som företaget baserar antagandet om ingen efterföljande behandling på omfattar dock bara [--] patienter som fick MET-hämmare (krizotinib eller kapmatinib) i andra linjen. Bland patienterna som behandlades med docetaxel antogs att 40 procent fick efterföljande behandling. Av dem antogs 50 procent få vinorelbin, 45 procent gemcitabin och 5 procent gemcitabin+platinum.

Information om omfattningen av undersökningar och provtagningar har företaget inhämtat av kliniska experter. Omfattningen av undersökningar är högre efter progression. Givet hälsotillståndet är det ingen skillnad på patienter som får Tepmetko eller docetaxel vad gäller behov av undersökningar och provtagningar.

TLV:s bedömning: Efterföljande behandling antas förekomma i enlighet med företagets känslighetsanalys. Övriga vårdkostnader (förutom läkemedelskostnaden för Tepmetko) påverkar kostnaden per vunnet QALY i marginell omfattning.

4 Resultat

4.1 Företagets grundscenario

Antaganden i företagets grundscenario

- Patienterna har samma bakgrundskarakteristika som i REVEL.
- Samma data som i den indirekta jämförelsen används i den hälsoekonomiska modellen, det vill säga VISION kohort A+C (data cut februari 2022) för Tepmetko och REVEL för docetaxel
- OS extrapoleras med exponentiell fördelning för Tepmetko och med generaliserad gammafördelning för docetaxel.
- PFS extrapoleras med log-normal fördelning för Tepmetko och med log-logistisk fördelning för docetaxel över patientens livstid.
- Modellens nyttovikter kommer från VISION och är olika beroende på om patienten har progredierat eller inte. Det är ingen skillnad i nyttovikt mellan behandlingarna.
- Ingen behandling efter Tepmetko men efter docetaxel.

Resultatet i företagets grundscenario

Tabell 9 Resultat i företagets grundscenario exklusive sidoöverenskommelse

	Tepmetko	Kemoterapi	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad, Tepmetko eller docetaxel	[---------]	[---------]	[---------]
Kostnader för efterföljande läkemedel	[---------]	[---------]	[---------]
Administreringskostnader	[---------]	[---------]	[---------]
Övriga vårdkostnader	[---------]	[---------]	[---------]
Kostnader, totalt	[--------]	[-------]	[--------]
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	1,86	0,49	1,37
Levnadsår (odiskonterat)	2,82	1,24	1,58
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,81	0,80	1,01
Kostnad per vunnet levnadsår			
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			[---------]

Företagets känslighetsanalyser

Tabell 10 Urval av företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Kostnad/QALY
Tidshorisont (Livstid eller max 30 år)	Livstid eller max 10 år	[---------]
Relativ dosintensitet (inkluderad)	Exkluderad	[----------]
Efterföljande behandling (som i VISION för Tepmetko och RWD för kemoterapi)	Enligt svenska kliniska experter	[----------]

4.2 TLV:s grundscenario

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

- PFS extrapolerad med gammafördelning för både Tepmetko och docetaxel.

- OS extrapolerad med Gompertzfördelning för både Tepmetko och docetaxel.
- Behandlingslängd extrapolerad med log-normal fördelning.
- Kostnader för efterföljande behandling ingår.

Resultat i TLV:s grundscenario

Tabell 11 Resultat i TLV:s grundscenario exklusive sidoöverenskommelse

	Tepmetko	Docetaxel	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad, Tepmetko eller docetaxel	[---------]	[---------]	[---------]
Kostnader för efterföljande läkemedel	[---------]	[---------]	[---------]
Övriga vårdkostnader	[---------]	[---------]	[---------]
Kostnader, totalt	[---------]	[---------]	[---------]
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	1,35	0,42	0,93
Levnadsår (odiskonterat)	2,40	1,13	1,27
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,56	0,73	0,83
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			[---------]

Tabell 12 Resultat i TLV:s grundscenario inklusive sidoöverenskommelse

	Tepmetko	Docetaxel	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad, Tepmetko eller docetaxel	[---------]	[---------]	[---------]
Kostnader för efterföljande läkemedel	[---------]	[---------]	[---------]
Övriga vårdkostnader	[---------]	[---------]	[---------]
Kostnader, totalt	[---------]	[---------]	790 723
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	1,35	0,42	0,93
Levnadsår (odiskonterat)	2,40	1,13	1,27
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,56	0,73	0,83
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			957 588

TLV:s känslighetsanalyser

Tabell 13 TLV:s känslighetsanalyser inklusive sidoöverenskommelse

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kost-nad/QALY
Grundscenario		790 723	0,83	957 588
Extrapolering av PFS	Exponential	803 934	0,83	970 999
	Weibull	794 474	0,83	961 373
Extrapolering av OS	Gamma	807 510	0,99	816 639
	Exponential	812 404	1,04	784 130
	Weibull	805 232	0,97	832 912
Extrapolering av be-handlingslängd	Gompertz	724 518	0,83	877 412
	Gamma	735 132	0,83	890 265
	Exponential	744 923	0,83	902 123
	Weibull	731 145	0,83	885 437
	Log-logistisk	812 905	0,83	984 452
	Generaliserad gamma	734 313	0,83	889 274
	Lika lång som PFS	898 710	0,83	1 088 363

Osäkerhet i resultaten

TLV:s redovisade känslighetsanalyser ligger inom ett relativt snävt intervall. Ändock är osäkerheten i ärendet stor. Det främsta skälet till det är att underlaget för Tepmetko inte innehåller en direkt jämförande studie. Alla känslighetsanalyserna är baserade på resultat från en indirekt jämförelse. TLV bedömer osäkerheten som hög.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget har uppskattat det årliga försäljningsvärdet till [---] kronor vid AUP.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

Kostnaden per vunnet QALY är 960 000 kronor i TLV:s grundscenario med hänsyn tagen till en sidoöverenskommelse som reducerar kostnaden.

5 Regler och praxis

5.1 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 i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

5.2 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.

6 Sammanvägning

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC) är den vanligast förekommande formen av lungcancer. 3-4 procent av alla patienter med NSCLC utvecklar sjukdomen på grund av en genetisk förändring i form av METex-14-skipping-mutationer. NSCLC-patienter med METex14-skipping-mutationer är ofta över 70 år och hos majoriteten av patienterna är sjukdomen långt framskriden vid diagnos, vilket är förenat med sämre prognos. TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då sjukdomen är förknippad med fortskridande, saknar bot och leder till en förkortad livslängd.

För patienter med avancerad NSCLC med METex-14-skipping-mutationer består behandlingsalternativen i dagsläget av immunterapi och kemoterapi. Det finns ett otillfredsställt medicinskt behov hos denna patientgrupp. Tepmetko är den första godkända målinriktade behandlingen för patienter med METex14-skipping-mutationer, och är avsett för vuxna patienter med behandlingskrävande avancerad NSCLC med mutationer som leder till METex14-

skipping, efter tidigare behandling med immunterapi och/eller platinuminnehållande kemoterapi. Aktiv substans är tepotinib, som genom blockering av MET-receptorn hämmar celltillväxten i tumörer med METex-14-skipping-mutationer.

TLV bedömer att docetaxel är relevant jämförelsealternativ till Tepmetko.

Det finns inga direkt jämförande studier mellan Tepmekto och docetaxel. Den relativa effekten mellan läkemedlen har studerats i en oförankrad matchad justerad indirekt jämförelse baserat på studierna VISION för Tepmetko och REVEL för docetaxel. VISION är en öppen, enkelarmad fas II-studie och REVEL är en dubbelblind randomiserad fas-III studie. Generellt sett anser TLV att indirekta jämförelser är förenade med större osäkerheter än direkt jämförande studier. Utifrån befintligt underlag, och trots mycket höga osäkerheter med den indirekta analysen, gör TLV bedömningen att Tepmetko kan förväntas ha en effektfördel hos vuxna patienter med avancerad NSCLC med METex-14-skipping-mutationer och som tidigare har behandlats med immunterapi och / eller platinumbaserad kemoterapi. Storleken på effektfördelen är dock svårvärderad.

Företagets hälsoekonomiska underlag består av en hälsoekonomisk modell där Tepmetko jämförs med docetaxel. TLV har justerat företagets antaganden gällande extrapolerad total överlevnad, progressionsfri överlevnad och behandlingslängd. Efter TLV:s justeringar och med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen, bedöms kostnaden per vunnet QALY för Tepmekto vara 960 000 kronor jämfört med docetaxel. Eftersom den relativa effekten är osäker och studiedata är begränsad i tid, är den uppskattade kostnaden per QALY förknippad med mycket hög osäkerhet.

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-skipping, efter tidigare behandling med immunterapi och/eller platinuminnehållande kemoterapi.

7 Referenser

1. Regionala Cancercentrum i samverkan, ”Nationellt vårdprogram lungcancer, Version 6.0”, 2022-05-10
2. W.D. Travis, E. Brambilla, A.G. Nicholson, Y. Yatabe, J.H. Austin, M.B. Beasley et al., “The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification” *J Thorac Oncol*, 2015; 10(9): p. 1243-1260.
3. S. Ekman, Internetmedicin Lungcancer, 2019-05-19. Tillgänglig: https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/onkologi/lungcancer/
4. Z. Chen, C.M. Fillmore, P.S. Hammerman, C.F. Kim, K. Wong, “Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases”, *Nat. Rev Cancer*, 2014; 14(8): p. 535-546.
5. R. Rosell, N. Karachaliou,”Large-scale screening for somatic mutations in lung cancer”, *Lancet*, 2016; 387(10026): p. 1354-1356.
6. Regionernas Samverkansmodell för Läkemedel, ”Tepotinib vid avancerad icke-småcellig lungcancer med METex14-skipping mutationer: Tidig bedömningsrapport 2021-06-15” 2021.
7. Socialstyrelsen, ”Cancer i siffror 2018”, 2018.
8. Regionala Cancercentrum (RCC), ”Lungcancer - Nationell kvalitetsrapport för 2019”, 2020

9. S.F. Yeung, J.H. Tong, P.P Law, L.Y. Chung, R.W. Lung, C.Y. Tong et al., "Profiling of oncogenic driver events in lung adenocarcinoma revealed MET mutation as independent prognostic factor" *J Thorac Oncol,* 2015; 10(9): p. 1292-1300.
10. H. Vuong, A. Ho, A. Altibi, et al., "Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer - A systematic review and meta-analysis", *Lung Cancer,* 2018.
11. J.K. Sabari, G.C. Leonardi, C.A. Shu, R. Umeton, J. Montecalvo, A. Ni et al., "PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers", *Ann Oncol*, 2018; 29(10): p. 2085-91.
12. M.M. Awad, G.C. Leonardi, S. Kravets, S.E. Dahlberg, A. Drilon, S.A. Noonan et al., "Impact of MET inhibitors on survival among patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations: a retrospective analysis", *Lung Cancer*, 2019; 133: p. 96-102.
13. I. Hong, J. Zhang, J.V. Heymach, X. Le, "Current and future treatment options for MET exon 14 skipping alterations in non-small cell lung cancer", *Ther Adv Med Oncol*, 2021; 13: p. 1-16
14. P.K. Paik, E. Felip, R. Veillon, H. Sakai, A.B. Cortot, M.C. Garassino et al. "Tepotinib in Non–Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations" *N Engl J Med,* 2020; 383(10): p. 931-43
15. EMA, "Tepmetko EPAR - Produktresumé 05/05/2022."
16. EMA, "Tepmetko EPAR Medicine Overview 05/05/2022"
17. EMA, "Tabrekta EPAR Medicine Overview 21/09/2022"
18. Regionala Cancercentrum i samverkan, "Remissversion Nationellt vårdprogram lungcancer, Version 6.0", 2022-11-03
19. TLV, "Underlag för beslut Evrysdi, dnr 682/2021" 2021-10-21
20. TLV, "Underlag för beslut Gavreto, dnr 3599/2021" 2022-04-22
21. TLV, "Underlag för beslut Lumykras, dnr 141/2022" 2022-08-25
22. TLV, "Underlag för beslut Tagrisso, dnr 1273/2017" 2017-09-28
23. ClinicalTrials.gov., "Tepotinib Phase II in NSCLC Harboring MET Alterations (VISION)" Senast uppdaterad: 2022-10-07. Tillgänglig: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02864992
24. EMA, "Tepmetko EPAR Public Assessment Report 16 December, 2021 05/05/2022"
25. E.B. Garon, T. Ciuleanu, O. Arrieta, K. Prabhash, K.N. Syrigos, T Goksel et al., "Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial", *Lancet* 2014; 384(9944): p. 665-73.
26. R.S. Herbst, E.G. Garon, D. Kim, B.C. Cho, R. Gervais, J.L. Perez-Gracia et al., "Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC" *J Thorac Oncol*, 2021; 16(10): p. 1718-1732.
27. H. Borghaei, S. Gettinger, E.E. Vokes, L. Chow, M.A. Burgio, J. Carpeno et al.," Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer", *J Clin Oncol*, 2021; 39(7): p. 723-733.
28. F.V. Fossella, R. DeVore, R.N. Kerr, J. Crawford, R.R. Natale, F Dunphy et al., "Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group", *J Clin Oncol*, 2000; 18(12): p. 2354-62.

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 (förmånsbegränsning).

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.