

Hälsoekonomisk bedömning av Rybrevant (amivantamab)

Koncentrat till infusionsvätska

Utvärderad indikation

Monoterapi för behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande insertionsmutationer i den epidermala tillväxtfaktorreceptorns (EGFR) exon 20, efter svikt på platinumbaserad kemoterapi.

Datum för beslut av underlag: 2024-02-15

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Helene Plank (medicinsk utredare), Hannah Almqvist (hälsoekonom) och Minna Klintz Syrén (jurist)

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

Företag: Janssen-Cilag AB

Diarienummer: 518/2022

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

- Icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med EGFR exon 20-insertionsmutation (exon 20ins) drabbar ett begränsat antal patienter. Patienter med EGFR exon 20ins har med dagens behandling en sämre prognos än patienter med vanliga EGFR-mutationer, med högre risk för död och sjukdomsprogression till följd.
- Rybrevant (amivantamab) som monoterapi är avsett som behandling av vuxna patienter med avancerad NSCLC med aktiverande insertionsmutationer i EGFR exon 20, efter svikt på platinumbaserad kemoterapi.
- Amivantamab är en bispecifik antikropp och har en tredelad verkningsmekanism som involverar aktivering av immunförsvaret, ökad nedbrytning av EGFR och MET-receptorer samt blockering av ligandbildning. Amivantamab förhindrar på så sätt tumörtillväxt och progression.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Rybrevant utgörs av icke-platinumbaserad kemoterapi (docetaxel) respektive immunterapi (Opdivo, Tecentriq eller Keytruda).
- Effekt och säkerhet av amivantamab har utvärderats i en öppen, enarmad, doseskalrande/dosexpanderande fas I/Ib-studie, CHRYSALIS, hos vuxna patienter med avancerad NSCLC med aktiverande insertionsmutationer i EGFR exon 20, efter svikt på platinumbaserad kemoterapi. Med en total responsfrekvens (ORR) på 37 procent och en responsduration (DOR) på sex månader eller mer bedöms effekten som kliniskt relevant. Storleken på den kliniska nyttan och resultaten avseende progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) anses dock som svårbedömd bland annat på grund av avsaknad av randomisering och kontrollarm samt lågt patientantal i studien.
- Den relativa effekten av amivantamab har utvärderats genom indirekta jämförelser mot registerdata. De indirekta jämförelserna indikerar en effektfördel för amivantamab jämfört mot immunterapi och icke-platinumbaserad kemoterapi avseende PFS och OS. Effektstorleken är dock svårvärderad och möjligheten att dra några definitiva slutsatser om den relativa effekten är begränsad bland annat på grund av små patientstorlekar, heterogenitet mellan patientpopulationerna och oförmågan att justera för viktiga prognostiska variabler. Resultaten är förenade med mycket höga osäkerheter.
- I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 630 000 kronor vid jämförelse mot immunterapi respektive 1,3 miljoner kronor vid jämförelse mot docetaxel.
- Mot bakgrund av att effektstorleken av Rybrevant relativt jämförelsealternativen är förknippad med mycket hög osäkerhet redovisar TLV inte något eget grundscenario. I stället presenterar TLV två scenarioanalyser för respektive jämförelsealternativ där antaganden om Rybrevants effektfördel, med avseende på total överlevnad, varierar.
- I TLV:s scenarioanalyser skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 1,2 respektive 1,3 miljoner kronor vid jämförelse mot immunterapi. I TLV:s scenarioanalyser skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 2 respektive 2,5 miljoner kronor vid jämförelse mot docetaxel.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag.....	1
1.1	Icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med EGFR exon 20ins.....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
2	Hälsoekonomi.....	19
2.1	Effektått.....	19
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	24
3	Resultat.....	28
3.1	Företagets grundscenario.....	28
3.2	TLV:s scenarioanalyser.....	29
3.3	Budgetpåverkan.....	32
3.4	Samlad bedömning av resultaten.....	32
4	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	34
	Referenser.....	35

1 Medicinskt underlag

1.1 Icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med EGFR exon 20ins

Under perioden 2014–2018 registrerades årligen cirka 4 200 nya fall av lungcancer i det svenska Cancerregistret [1]. Det finns två huvudgrupper av lungcancer; småcellig (SCLC) och icke-småcellig (NSCLC). NSCLC är den vanligast förekommande formen och utgör ungefär 80 procent av alla lungcancerfall [2]. Histologiska subtyper är adenocarcinom och skivepitelcancer, där adenocarcinom är den vanligast förekommande formen [2].

Det finns flera olika onkoga driver-mutationer, det vill säga molekylära förändringar som driver cancercellernas tillväxt [3]. En av de vanligaste är mutationer i epidermal tillväxtfaktor-receptor (EGFR) som finns hos omkring 14 procent av patienterna med NSCLC i Europa [4, 5]. Det finns olika typer av EGFR-mutationer, där majoriteten (över 90 %) utgörs av mutationsformerna Exon 19del och L858R [6]. En mycket ovanlig EGFR-mutation är exon 20-insertions (exon 20ins), vilken utgör omkring 1-12 procent av EGFR-muterade NSCLC-tumörer [7]. Den estimerade prevalensen av patienter med EGFR exon 20ins NSCLC i Sverige uppgår till cirka 20 fall [8]. EGFR-muterad NSCLC förekommer oftare hos icke-rökare, kvinnor och individer med asiatiskt ursprung [9].

Prognosen vid lungcancer är generellt dålig med en förväntad relativ 5-årsöverlevnad efter diagnos på cirka 20 procent i Sverige [10]. Tumörstadium är en viktig prognostisk faktor. 5-årsöverlevnaden vid NSCLC varierar från 68 procent för patienter i tidigt stadium (stadium IB), till 15 procent för patienter med stadium III NSCLC och 0-10 procent för patienter med metastaserande sjukdom (stadium IVA-IVB) [11, 12] Hos cirka 60-80 procent av alla personer med lungcancer är sjukdomen långt framskriden (stadium IIIB-IV) vid diagnos [13]. Patienter med EGFR exon 20ins har en sämre prognos än patienter med vanliga EGFR-mutationer, med högre risk för död och sjukdomsprogression [14]. För patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC är förväntad livslängd med tillgängliga godkända behandlingsalternativ 16,2 månader jämfört med 25,5 månader för patienter med vanliga EGFR-mutationer [15].

1.2 Läkemedlet

Rybrevant innehåller den aktiva substansen amivantamab.

Rybrevant erhöll ett villkorat marknadsgodkännande¹ i EU den 9 december 2021 [16]. Villkoret var att komma in med kompletterande information avseende effekt och säkerhet från en fas III-studie, PAPILLON (NCT04538664), med syftet att utvärdera effekten av amivantamab i kombination med kemoterapi jämfört med kemoterapi vid första linjens behandling av lokalt avancerad NSCLC med EGFR 20ins. Studien startade i oktober 2020 och beräknas avslutas i november 2024.

1.2.1 Indikation

Rybrevant som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande insertionsmutationer i den epidermala tillväxtfaktorreceptorerna (EGFR) exon 20, efter svikt på platinumbaserad kemoterapi [17].

1.2.2 Verkningsmekanism

Amivantamab är en bispecifik antikropp riktad mot aktiverande EGFR exon 20ins-och MET²-mutationer på ytan av NSCLC-celler [17]. Amivantamab stör signalfunktioner hos EGFR och MET genom att blockera ligandbindning och öka nedbrytningen av dessa receptorer. På så sätt

¹ Ett villkorat godkännande kan beviljas då underlaget inte är heltäckande, men indikerar att läkemedlets fördelar överväger dess risker och då det finns ett medicinskt behov att uppfylla. Ett villkorat godkännande kvarstår och förnyas årligen fram till dess att alla krav är uppfyllda avseende ytterligare data. Därefter kan godkännandet övergå till ett vanligt godkännande

² MET, mesenkyml-epitelial övergång. MET är en process involverar övergången från mesenkymla celler till epitelceller.

förhindras tumörtillväxt och progression. Amivantamab attraherar och aktiverar även immu-neffektorceller, såsom naturliga mördarceller (NK-celler) och makrofager vilket har en cy-totoxisk effekt.

1.2.3 Dosering/administrering [17]

Rekommenderad dos av Rybrevant är:

- 1 050 mg för patienter <80 kg
- 1 400 mg för patienter ≥80 kg

Rybrevant administreras som intravenös infusion en gång i veckan de första fyra veckorna och därefter varannan vecka fram till sjukdomsprogression eller tills oacceptabel toxicitet uppträ-der.

Innan behandling med Rybrevant inleds måste positiv EGFR exon 20ins-status fastställas med hjälp av en validerad testmetod³.

Behandling med Rybrevant ska sättas in och övervakas av läkare med erfarenhet av använd-ning av cancerläkemedel.

1.3 Behandling

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Följande rekommendationer kommer från Regionalt cancercentrums, RCC:s, Nationella vård-program för lungcancer som publicerades i juli 2023⁴ [1].

Nuvarande läkemedelsterapier vid avancerad NSCLC omfattas av målinriktad terapi, immu-nomodulerande terapi och konventionell cytostatikabehandling. Målet med behandlingen är att kontrollera eller förbättra symtomen och patientens livskvalitet, fördröja progression och för-länga överlevnaden samt minimera biverkningarna till följd av behandlingen. I den primära utredningen av patienter med NSCLC rekommenderas molekyllärpatologisk analys av EGFR-status. I dagsläget saknas specifik målinriktad behandling och specifika behandlingsrekom-mendationer för patienter med EGFR exon 20ins. Mutationen indikerar vanligtvis låg sensiti-vitet för etablerade EGFR-TKI⁵ och patienterna behandlas utifrån vad som rekommenderas för patienter utan behandlingsprediktiva mutationer. Det inkluderar kemoterapi och immu-terapi. Nedan beskrivs andra linjens behandling av vuxna patienter utan genetiska markörer, med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC.

Vid tumörprogression efter primär platinumbaserad kemoterapi rekommenderas i första hand monoterapi med en PD-1- eller PD-L1-hämmare⁶, i andra hand monoterapi med docetaxel eller pemetrexed. Vid tumörprogression efter kombinationsbehandling med immunterapi och cy-tostatika kan monoterapi med docetaxel eller pemetrexed övervägas. Vid tumörprogression under eller efter primär immunterapi med pembrolizumab eller atezolizumab (utan cytosta-tika) rekommenderas kemoterapi med en platinumbaserad kombination. Behandling vid avancerad NSCLC med EGFR exon 20ins efter behandlingssvikt på platinumbaserad kemoterapi kan så-ledes antingen inkludera kemoterapi, såsom docetaxel eller pemetrexed, eller immunterapi. Vad gäller immunterapier har TLV tidigare genomfört hälsoekonomiska bedömningar av kli-nikläkemedlen Opdivo (dnr 4226/2014, 875/2016), Keytruda (dnr 1166/2016) och Tecentriq (dnr 2395/2016) vid andra linjens NSCLC. NT-rådets nuvarande generella rekommendationer

³ Det finns olika metoder för att påvisa EGFR-mutation, t.ex. massiv parallellsekvensering/NGS (next generation sequencing) och PCR-baserade metoder.

⁴ Nationellt vårdprogram för lungcancer, 2023-07-12 Version 7.1

⁵ TKI, Tyrosinkinashämmare

⁶ PD-1, programmerat celledödsprotein 1; PD-L1, programmerad celledödsligand 1. Tumörceller utvecklar PD-L1 för att binda med PD-1 på T-celler, vilket förhindrar T-celler från att förstöra tumörcellerna. Genom att blockera förmågan hos PD-L1 att binda till PD-1 med en PD-1- eller PD-L1-hämmare, aktiveras T-cellerna och immunförsvaret igen.

anger behandling med PD-(L)1-hämmarna Opdivo, Tecentriq och Keytruda i monoterapi vid andra linjens behandling av NSCLC av icke-skivepiteltyp och av skivepiteltyp.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anför att immunterapi i form av Opdivo, Keytruda, Imfinzi och Tecentriq utgör relevant jämförelsealternativ till Rybrevant av vuxna patienter med avancerad NSCLC med aktiverande EGFR exon 20ins, efter svikt på platinumbaserad kemoterapi. Företaget motiverar valet av jämförelsealternativ enligt följande. Patientgruppen i fråga avser patienter som har behandlats med platinumbaserad kemoterapi. Företaget hänvisar till de svenska behandlingsrekommendationerna för patienter utan mutationer som tidigare erhållit behandling med platinumbaserad kemoterapi rekommenderas behandling med PD-1 eller PD-L1-hämmare i efterföljande linje. Företaget hänvisar även till att behandling med immunterapi som används i andra behandlingslinjen i Sverige (Opdivo, Keytruda, Imfinzi och Tecentriq) enligt indikationen skall föregås av kemoterapi.

TLV:s diskussion

TLV gör en delvis annan bedömning än företaget avseende relevant jämförelsealternativ till Rybrevant, vilket redogörs för nedan.

Behandlingsöverväganden styrs av olika faktorer. TLV anser att både kemoterapi och immunterapi ska beaktas i bedömningen av relevant jämförelsealternativ för aktuell patientgrupp.

Enligt det nationella vårdprogrammet för lungcancer rekommenderas både kemoterapi och immunterapi vid behandlingssvikt på platinumbaserad kemoterapi hos patienter med icke behandlingsprediktiva mutationer, som patienter med EGFR exon 20ins-mutationer i dagsläget behandlas enligt. Detta beroende av vad patienter har erhållit i tidigare behandlingslinje. Patienter som får platinumbaserad kemoterapi i första linjen, antingen i kombination med immunterapi eller ensam, kommer vid behandlingssvikt att vara kandidater för andra linjens behandling med Rybrevant. Patienter som får immunterapi som monoterapi i första linjen får platinumbaserad kemoterapi i andra linjen och kommer att vara kandidater för tredje linjens behandling med Rybrevant.

Vad gäller kemoterapi anges både docetaxel och pemetrexed som behandlingsalternativ vid tumörprogression efter platinumbaserad kemoterapi liksom efter platinumbaserad kemoterapi i kombination med immunterapi. Pemetrexed ingår vanligtvis i den platinumbaserade behandlingskombinationen och som regel ges inte samma läkemedel i senare linjer. Det är därför rimligt att utgå från att docetaxel i dagsläget är huvudalternativet i andra linjens behandling med kemoterapi. Enligt TLV:s kliniska expert behandlas majoriteten av patienterna med EGFR exon 20ins-mutationer med docetaxel vid tumörprogression. Docetaxel ingår inte i läkemedelsförmånerna. Läkemedel som innehåller docetaxel tillhandahålls som generiska produkter och upphandlas av sjukvårdsregionerna.

Vad gäller PD-(L)1-hämmarna (immunterapi) anges Opdivo, Keytruda och Tecentriq som behandlingsalternativ i andra linjen för patienter som behandlats med platinumbaserad kemoterapi. Det gäller främst patienter med ECOG-funktionsstatus (ECOG PS⁷) 0 eller 1, men kan övervägas hos selekterade patienter i PS 2. Samtliga behandlingsalternativ rekommenderas av NT-rådet som monoterapi vid andra linjens behandling av NSCLC. TLV anser att Opdivo, Keytruda och Tecentriq är kliniskt relevanta jämförelsealternativ. I fråga om kostnadseffektivitet har Opdivo, Keytruda och Tecentriq utvärderats av TLV efter tidigare behandling med kemoterapi vid NSCLC och rekommenderas av NT-rådet. Läkemedlen erhålls till sjukvården till konfidentiella priser som inte är kända för TLV. TLV kan därför inte bedöma vilken av immunterapierna som är det mest kostnadseffektiva läkemedlet av dessa och bedömer därför att alla tre ska utgöra relevanta jämförelsealternativ. Imfinzi, som också är en immunterapi och som företaget anger som relevant jämförelsealternativ, är inte godkänt för och rekommenderas

⁷ ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status

inte i vårdprogrammet för detta användningsområde. TLV anser därför att Imfinzi inte är ett relevant jämförelsealternativ till Rybrevant för aktuell patientpopulation.

NSCLC-patienter med EGFR exon 20ins-mutation består av en heterogen patientgrupp och det finns inte någon given standardbehandling efter svikt på platinumbaserad kemoterapi. Immunterapi har visat sämre PFS- och OS-resultat än docetaxel vid andra linjens behandling eller senare behandlingslinjer hos patienter med EGFR-muterad sjukdom jämfört med EGFR "wild type" [18, 19, 20]. Med bättre effekt och en lägre läkemedelskostnad för docetaxel finns det anledning att anta att docetaxel är ett mer kostnadseffektivt behandlingsalternativ än immunterapi. TLV anser dock att det inte är möjligt att ange enbart ett relevant jämförelsealternativ. Efter tidigare behandling med platinumbaserad kemoterapi erhåller en del patienter kemoterapi och en del patienter immunterapi, exempelvis på grund av biverkningar av kemoterapi.

Mot bakgrund av vad som angetts ovan är TLV:s samlade bedömning att docetaxel, Opdivo, Keytruda och Tecentriq utgör relevanta jämförelsealternativ till Rybrevant. I den hälsoekonomiska analysen görs en jämförelse mot behandlingsgrupperna icke-platinumbaserad kemoterapi respektive immunterapi.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevanta jämförelsealternativ till Rybrevant vid behandling av avancerad NSCLC efter tidigare erhållen platinumbaserad kemoterapi utgörs av docetaxel och immunterapierna Opdivo, Tecentriq och Keytruda.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska underlaget som TLV har utgått från för utvärderingen av amivantamab baseras på studien CHRYSALIS (NCT02609776, studie EDI1001) [21] och RWD (tabell 1) [22]. Dessa beskrivs närmare i sektion 1.4.1 respektive 1.4.2.

Tabell 1. Översikt över studier och RWD

Studie	Population	Intervention	Jämförelsealternativ	Effektparametrar
CHRYSALIS NCT02609776	Kohort D: Vuxna patienter med avancerad NSCLC med EGFR exon 20ins-mutation som progredierat efter platinumbaserad kemoterapi	Amivantamab 1 050 mg <80 kg 1 400 mg ≥80 kg i.v. en gång/vecka vecka 1-4, varannan vecka till sjukdomsprogression eller oacceptabel giftighet.	Ingen	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • ORR • TTNT • Biverkningar
RWD	Vuxna patienter med avancerad NSCLC med EGFR exon 20ins-mutation som progredierat efter platinumbaserad kemoterapi	Extern kohort genererad från registerdata (RWD) och bestående av olika läkemedelsbehandlingarna bl.a. TKI-baserade regimer, immunterapibaserade regimer, icke-platinumbaserade kemoterapiregimer, VEGFi-baserade regimer.	Ingen	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • ORR • TTNT

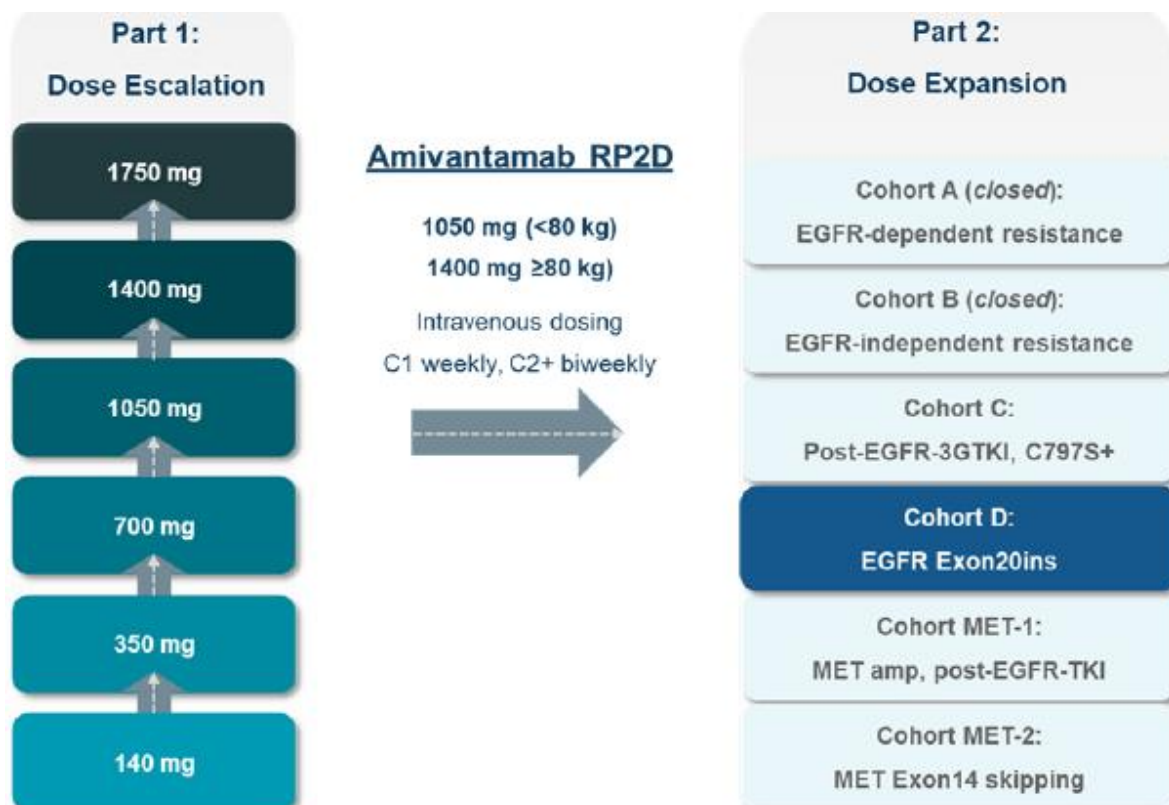
ORR, Objektiv responsfrekvens; OS, total överlevnad; PFS; progressionsfri överlevnad; TTNT, tid till nästa behandling

1.4.1 Kliniska studier

Metod

CHRYSALIS är en öppen, enarmad, doseskalerande och dosexpanderande, multicenter, fas I/Ib-studie. Studien var indelad i två delar; en doseskalerande del (n=77) och en dosexpanderande del (n=285) bestående av 6 kohorter. Effekten och säkerheten av amivantamab för

aktuell patientgrupp baseras på kohort D och är den kohort som ligger till grund för denna utredning. Se figur 1 för en schematisk bild av studiedesignen.



EGFR, epidermal tillväxtfaktorreceptor; MET; mesenkymal-epitelial övergång; RP2D, rekommenderad fas II-dos; TKI, tyrosinkinashämmare

Figur 1. Schematisk bild över studiedesignen av CHRYSLIS

Inklusions-och exklusionskriterier

De huvudsakliga inklusionskriterierna var histologiskt eller cytologiskt metastaserande eller icke-opererbar NSCLC som utvecklats efter tidigare standardbehandling för metastaserande sjukdom, ECOG-funktionsstatus 0-1 och acceptabel organ- och benmärgsfunktion. Patienter med obehandlade hjärnmetastaser eller en anamnes på interstitiella lungsjukdomar (ILD) som krävt behandling med långverkande steroider eller andra immunhämmande medel under de senaste 2 åren rekryterades inte till studien. Utöver studiens behörighetskriterier skulle patienterna i kohort D ha fastställt EGFR exon 20ins-status och inte tidigare ha behandlats med TKI specifikt mot EGFR exon 20ins-mutationer.

Effektmått

Effektmått för kohort D var följande.

Primärt effektmått

- Objektiv svarsfrekvens (ORR) definierad som andelen patienter med bekräftat komplett svar (CR) eller partiellt svar (PR) baserat på RECIST v1.1, bedömd av prövare (INV⁸) samt en blindad oberoende central granskning (BICR⁹).

Sekundära effektmått inkluderade

- Responsduration (DOR) definierad som responsens varaktighet från den första bekräftade CR eller PR till progression eller död oberoende av orsak, bedömd av prövare (INV).

⁸ INV, Investigator

⁹ BICR, Blinded Independent Central Review

- Klinisk nyttofrequens (CBR) definierad som andelen patienter med bästa respons utifrån RECIST v 1.1.
- Progressionsfri överlevnad (PFS), definierad som tiden från första dosen till dokumenterad sjukdomsprogression eller död oberoende av orsak, bedömd av prövare (INV).
- Total överlevnad (OS) definierad som tiden från första dos till död oberoende av orsak.
- Tid till behandlingssvikt (TTF), definierad som tid från första dos till avslutande av behandling oavsett orsak.

Explorativa utfallsmått

- Livskvalitet mätt med NSCLC-SAQ och EQ-5D-5L

Effektpopulation och säkerhetspopulation

Flera datauttag har gjorts sedan studiestart; 8 juni 2020, 8 oktober 2020, 30 mars 2021 och 7 mars 2022. Företaget har för redovisat data för två effektpopulationer; den primära effektpopulationen (n=81) samt den utvidgade effektpopulationen (n=114) som båda härrör från datauttaget i oktober 2020. I den indirekta jämförelsen och i den hälsoekonomiska analysen ingår data från den utvidgade patientpopulationen från mars 2021 och mars 2022 för OS. I denna sektion (1.4.1) redovisas resultaten från mars 2021. Säkerhetspopulationen utgörs av 129 patienter baserade på datauttaget i oktober 2020. I tabell 2 nedan redovisas uppgifter för effekt- respektive säkerhetspopulationerna.

Tabell 2. Population CHRYSALIS kohort D vid olika DCO

	Primär effektpopulation (okt 2020)	Utvidgad effektpopulation (okt 2020)	Utvidgad effektpopulation (mar 2021)	Utvidgad effektpopulation (mar 2022)	Utvidgad säkerhetspopulation (okt 2020)
Definition	Erhållit en första dos av amivantamab 5 februari 2020 eller innan och utvärderats för sjukdomsprogression ≥ 3 gånger sedan juni 2020	Erhållit en första dos av amivantamab 4 juni 2020 eller innan och utvärderats för sjukdomsprogression ≥ 3 gånger sedan oktober 2020	Erhållit en första dos av amivantamab 4 juni 2020 eller innan och utvärderats för sjukdomsprogression ≥ 3 gånger sedan oktober 2020	Erhållit en första dos av amivantamab 4 juni 2020 eller innan och utvärderats för sjukdomsprogression ≥ 3 gånger sedan oktober 2020	Erhållit en första dos av amivantamab
Antal patienter	81	114	114	114	129
Median uppföljningstid	9,7 månader	8,3 månader	12,5 månader	24,9 månader	7,9 månader

DCO; Data Cut Off (databrytpunkt)

Resultat

Baslinjekarakteristika

Medianåldern i studiepopulationerna var 62 år (intervall: 36–84 år). En högre andel var kvinnor (ca 60 %) än män (ca 40 %). Omkring hälften var asiater. Omkring 70 procent av patienterna hade ECOG 1 och omkring 30 procent ECOG 0. Medianantalet av tidigare behandlingar var 2 (intervall: 1-7). En fjärdedel hade tidigare behandlats för hjärnmetastaser. De flesta var diagnostiserade med sjukdomsstadium IV och adenocarcinom. Mediantid från initial diagnos var 17-18 månader. Baslinjekarateristika för den utvidgade effektpopulationen redovisas i tabell 3 nedan.

Tabell 3. Baslinjekaraktäristika utvidgad effektpopulation

Baslinjekaraktäristika	Kohort D CHRYSALIS utvidgad patientpopulation (n = 114)
Medianålder, år (spann)	62,0 (42, 84)
Kön, n (%)	
Män	44 (38,6)
Kvinnor	70 (61,4)
Etnicitet, n (%)	
Asiatisk	59 (51,8)
Svart	3 (2,6)
Vit	42 (36,8)
Okänt	10 (8,8)
ECOG-funktionsstatus, n (%)	
0	33 (28,9)
1	80 (71,1)
2	1 (0,9)
Mediantid från första diagnos, mån (spann)	18 (2, 130)
Adenocarcinom, n (%)	109 (95,6)
Antal tidigare behandlingar, n (%)	
1	48 (42,1)
2	34 (29,8)
3	15 (13,2)
4+	17 (14,9)
Tidigare systemisk behandling, n (%)	
Platinumbaserad kemoterapi	114 (100)
Immunterapi	50 (43,9)
EGFR TKI (3:e generationen)	8 (7)
EGFR TKI (2:a generationen)	8 (7)
EGFR TKI (1:a generationen)	7 (6,9)
Poziotinib	-
Ingen tidigare behandling	0
Stadium vid diagnos, n (%)	
I	8 (7)
II	6 (5,3)
IIIA	6 (5,3)
IIIB/IV	94 (82,5)
Antal lokaliseringar med metastaser, n (%)	
1	42 (36,8)
2	45 (39,5)
3	18 (15,8)
4+	9 (7,9)
Okänt	0
Hjärnmetastaser, n (%)	
Ja	29 (25,4)
Nej	85 (74,6)
Levermetastaser, n (%)	
Ja	101 (88,6)
Nej	13 (11,4)

Patientflöde

Vid brytdatumet 30 mars 2021 hade 43 patienter (28,1 %) fullgjort studien (patienter anses ha slutfört studien om patienten avlidit före studiens slut), 95 patienter (62,1 %) var fortsatt på behandling och 15 (9,8 %) hade avbrutit behandlingen tidigare. Den vanligaste orsaken till att behandlingen avbröts var progressiv sjukdom 73 (47,7 %).

Exponering av studieläkemedel

Mediandurationen för behandling med amivantamab var 5,6 månader (intervall, 0,03-23,89), där 71 (46,4 %) patienter hade fått behandling i 6 eller fler månader. Medianantalet behandlingscykler var 7,0, där 52 (34,0 %) patienter hade fått behandling i 10 eller fler cykler. Den relativa mediandosintensiteten var 100 procent.

Effekt

Resultaten för den utvidgade patientpopulationen redovisas i tabell 4 nedan. Det fanns vissa skillnader mellan de INV-och BICR-bedömda resultaten, bland annat avseende mPFS och CR. mPFS var 6,9 månader i INV-analysen och 6,7 månader i BICR-analysen. I INV-analysen uppnådde inga patienter CR medan i BICR-analysen erhöll 3 patienter (2,6 %) komplett svar.

Tabell 4. Resultat för den utvidgade patientpopulationen (DCO mars 2021)

Effekt	Kohort D CHRYSALIS utvidgad patientpopulation (n=114)	
	Prövarbedömd	BICR
ORR n (%) (95% KI)	42 (36,8) (28,0-46,4)	49 (43,0) (33,7-52,6)
CR	0	3 (2,6)
PR	42 (36,8)	46 (40,4)
CBR (95% KI)	86 (75,4) (66,5-83,0)	84 (73,7) (64,6-81,5)
mDOR (månader)	12,5 (6,5-16,1)	10,8 (6,9-15,0)
Patienter med DOR ≥ 6 månader n (%)	27 (64,3)	27 (55,1)
mPFS	6,9 (5,6-8,6)	6,7 (5,5-9,7)
mOS	22,8 (17,5-NE)	

CBR, klinisk nyttofrequens; CR, komplett respons; KI, konfidensintervall; mDOR, median responsduration; mOS, median total överlevnad; mPFS; median progressionsfri överlevnad ORR, objektiv responsfrekvens PR, partiellt respons

Biverkningar

Biverkningsprofilen för amivantamab överensstämmer överlag med den som är karaktäristisk för EGFR-och MET-hämmare. Således var många av de vanligast rapporterade biverkningarna kända reaktioner på EGFR-hämning (dermatit, hudutslag, klåda, torr hud, stomatit, paronyki¹⁰ eller MET-hämning (hypoalbuminemi, perifert ödem). Andra biverkningar var gastrointestinala störningar (illamående, kräkningar, diarré och förstoppning), och allmänna biverkningar som pyrexia¹¹ och trötthet.

Allvarliga biverkningar innefattade interstitiell lungsjukdom (ILD), infusionsrelaterade reaktioner och utslag. De mest förekommande biverkningarna som ledde till avslutande av behandling var infusionsrelaterade reaktioner, ILD samt nageltoxicitet.

I allmänhet var biverkningarna hanterbara genom dosändringar (dosavbrott, dosminskning) och/eller specifik behandling.

TLV:s diskussion

Det finns flera svagheter i studien, vilket gör resultaten svårbedömda.

Effekt-och säkerhetsdata är baserad på en fas I/Ib, öppen, enkelarmad studie. En fas I/Ib kan inte exakt förutsäga effekt eller biverkningar av den utvärderade behandlingen och har lägre evidensvärde än en fas III-studie. Det finns inte någon pågående fas III-studie i den aktuella patientpopulationen. Det finns en pågående fas III-studie i kombination med kemoterapi vid första linjens behandling vid NSCLC med EGFR exon20-ins.

¹⁰ Paronyki, nagelbandsinflammation

¹¹ Pyrexia; ett tillstånd då kroppstemperaturen, som i vanliga fall ligger mellan 36,5 °C och 37,5 °C överstiger 38°C

Studien är öppen och saknar kontrollarm, vilket bidrar till osäkerhet. Responsfrekvensen (ORR; INV 37 %, BIRC 43 %) och responsdurationen (mDOR; INV 12,5 mån) kan anses som kliniskt relevanta. PFS och OS verkar ge stöd för ORR, men frånvaron av kontrollarm gör storleken på den kliniska nyttan och resultaten avseende PFS och OS svårbedömda. Ett varaktigt svar kan potentiellt antas fördröja tumörprogression och resultera i förlängd överlevnadsfördel i denna patientpopulation.

Med en öppen och icke randomiserad studie finns risk för bias avseende effektparametrar som respons och biverkningar. Bedömning av BICR minskar dock denna risk för exempelvis effektmått som PFS. Generellt var de prövarbedömda resultaten mer konservativa än de BICR-bedömda, förutom DOR och PFS där dessa utfall var något mer konservativa i den BICR-bedömda analysen.

Effektstorleken som observeras i en mindre patientpopulation är inte nödvändigtvis överförbar till en större population.

Studiepopulationen antas generellt stämma överens med svenska patienter. Det noteras att andelen asiater kan förväntas vara lägre i Sverige än den som inkluderades i studien. I svensk klinisk praxis antas att patienter med ECOG-funktionsstatus 2 skulle erhålla behandlingen, medan i studien merparten av patienterna hade ECOG 0-1. Detta skulle kunna innebära en sämre behandlingstolerans.

TLV:s bedömning: Resultaten avseende total responsfrekvens (ORR) och responsduration bedöms som kliniskt relevanta.

Storleken på den kliniska nyttan och resultaten avseende progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) anses dock som svårbedömd på grund av avsaknad av randomisering, kontrollarm och lågt patientantal i studien. Studieupplägget medför även en betydande risk för bias.

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Det saknas direkt jämförande studier mellan amivantamab och de relevanta jämförelsealternativen. Företaget har därför kommit in med en indirekt jämförelse (ITC) för att jämföra den relativa effekten av amivantamab mot andra läkemedel hos patienter med NSCLC med EGFR exon 20ins-mutationer och som behandlats med platinumbaserad kemoterapi [22].

Data för amivantamab genererades från den utvidgade populationen av kohort D i CHRYSALIS (n=114) baserat på datauttag från mars 2021 och mars 2022 för OS. Registerdata från USA, England, Tyskland och Frankrike användes för att generera data för externa kohorter som jämförelse. Registerdata inhämtades från följande källor:

Tabell 5. Översikt över registerdata som användes för de externa kontrollarmarna

Källa	Land	Tidsperiod
Flatirion, ConcertAI, COTA	USA	15 dec 2009–16 okt 2020
PHE	England	1 jan 2016 - 31 dec 2016 +1 jan 2018 - 31 dec 2018
NGM	Tyskland	20 sep 2013 – 8 jul 2021
CRISP	Tyskland	27 apr 2017 – 30 jun 2021
ESME	Frankrike	1 jan 2015 – 12 jul 2021

PHE, Public Health England (nu NHS Digital, National Health Service); NGM, The Network Genomic Medicine; CRISP, The Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome registry of non Small cell lung carcinoma Patients; ESME, The Epidemiological Strategy and Medical Economics

Baserat på ovanstående datakällor konstruerades bland annat följande kohorter:

- EU-kohort – baserat på 4 europeiska datakällor¹²
- US-kohort – baserat på 3 europeiska datakällor¹³
- EU+US kohort – baserat på alla 7 datakällor¹⁴

Den hälsoekonomiska analysen är baserad på data från EU+US-kohorten. Företaget uppger att en sammanslagning av EU- och US-kohorterna till en poolad EU+US-kohort ansågs görbart för att resultaten i respektive kohort var jämförbara och en sammanslagning möjliggjorde ett större patientunderlag med mer robusta resultat.

En jämförande analys av amivantamab gjordes dels mot en korg av behandlingar utifrån läka-rens val av behandling (physician's choice, PC), dels mot individuella läkemedelsklasser (TKI-baserade regimer, immunterapi-baserade regimer, icke-platinumbaserade kemoterapiregi-mer, VEGFi-baserade regimer och övriga behandlingar). I detta underlag redovisas i jämfö-relse mot:

- immunterapier (IO-terapi¹⁵) (n=89)
- icke-platinumbaserad kemoterapi (n=76)

Företaget anger att samma inklusions- och exklusionskriterier som i CHRYSALIS, för det fall dessa var tillgängliga, tillämpades vid identifiering av patienter i RWD-underlaget, för att göra populationerna så lika som möjligt. Följande kriterier tillämpades för RWD-underlaget:

- Ålder ≥ 18 år
- Stadium IIIB/C eller IV NSCLC
- EGFR Exon20ins diagnos innan påbörjad LOT
- Progression på tidigare platinumbaserad kemoterapi
- ≥ 1 LOT efter platinumbaserad kemoterapi
- ECOG PS < 2 (eller saknad)

Utöver dessa tillämpades ytterligare inklusions- och exklusionskriterier för de enskilda RWD-källorna.

För att justera för obalanser mellan patientpopulationerna identifierades prognostiska pati-ent- och sjukdomskaraktäristika. Genom en systematisk litteratursökning (SLR) och validering av kliniska experter identifierades följande prognostiska karaktäristika: ålder, kön, etnicitet (asiatiskt ursprung), rökning, cancerstadium vid initial diagnos, antal lokalisationer med me-tastaser, hjärnmetastaser, levermetastaser, tidigare behandlingslinjer, ECOG-funktionsstatus, hemoglobin och BMI¹⁶. Alla karaktäristika justerades inte för på grund av att data inte var till-gängligt eller inte tillgängligt för en tillräcklig stor patientstorlek i RWD-underlaget. I EU+US-kohorten justerades för ålder, kön, hjärnmetastaser och antal tidigare behandlingslinjer. I ta-bell 6 sammanfattas prognostiska karaktäristika som identifieras och justerades för. EU och US-kohorten redovisas också som jämförelse.

Tabell 6. Prognostiska karaktäristika

Prognostiska karaktäristika	Identifierade	Justerade		
		EU+US-kohorten	EU-kohorten	US-kohorten
Ålder	X	X	X	X
Kön	X	X	X	X
Etnicitet	X			
Rökning	X			
Cancerstadium vid initial diagnos	X			X

¹² EU-kohorten, europeiska datakällor: PHE, NGM, CRISP och ESME

¹³ US-kohorten, amerikanska datakällor: Flatiron, ConcertAI och COTA

¹⁴ EU+US-kohorten, europeiska + amerikanska datakällor: PHE, NGM, CRISP, ESME, Flatiron, ConcertAI och COTA

¹⁵ IO, immunonkologi

¹⁶ BMI, Body Mass Index

Antal lokaliseringer med metastaser	X			X
Antal tidigare behandlingslinjer	X	X	X	X
Hjärnmetastaser	X	X	X	X
Levermetastaser	X		X	X
ECOG-funktionsstatus	X			X
Hemoglobin	X			
BMI	X			

Justerade jämförande analyser genomfördes genom:

- IPW¹⁷ (ATT¹⁸) - primär analys (basecase)
- Kovariatjustering - jämförande analys för bekräftelse av IPW-resultatet eller då IPW inte var genomförbart

IPW är en så kallad "propensity score" (PS)-baserad metod som används för att efterlikna effekten av randomisering genom att skapa en balans mellan två behandlingsgrupper. PS för en individ beskriver sannolikheten att tilldelas en viss behandling. Dessa översätts till vikter, som i sin tur används för att generera en pseudopopulation där varje kovariatkombination balanseras mellan behandlingsgrupperna. Denna balansering möjliggör jämförelse med försökspopulationen som om den hade genomgått en randomiserad studie. Det finns olika typer av IPW-metoder. Den IPW-metod som användes i primäranalysen var ATT¹⁹ eftersom den bevarade storleken på amivantamab-populationen. ATT-metoden försöker skapa en jämförande arm som återspeglar CHRYSALIS-populationen genom att omvikta den verkliga kohorten för att matcha patienterna i CHRYSALIS. Det innebär att RWD-populationen justerades för att matcha CHRYSALIS-populationen.

Kovariatjustering gjordes genom en multivariabel Cox-regressionsmodell. Behandlingseffekten uppskattas utifrån värdena för de olika prognostiska variablerna. Metoden tillämpades som en verifiering av IPW-resultatet.

Företaget har skickat in data för svarsfrekvens (ORR), total överlevnad (OS), progressionsfri överlevnad (PFS) och tid till nästa behandling (TTNT). I detta underlag redogörs för ORR, OS och PFS. ORR och PFS från CHRYSALIS var båda bedömda av prövare och oberoende granskningskommitté, medan RWD enbart var bedömd av prövare. Därför utgjorde det prövarbedömda resultatet utgångspunkten avseende dessa utfallsmått. Definitionen av de olika effektmåtten presenteras i tabell 7 nedan.

Tabell 7. Definition av utfallsmått i den indirekta jämförelsen

Utfallsmått	Definition	Kommentar
ORR ^a	Andel patienter som uppnådde bästa svar av partiellt respons eller bättre	<ul style="list-style-type: none"> • I CHRYSALIS baserades svar på RECIST v1.1-kriterier, enligt både INV- och IRC-bedömning • I RWD definierades svar som kliniskt relevant svar enligt prövarens bedömning. Det var i allmänhet inte möjligt att kontrollera om kriterierna för RECIST v1.1 tillämpades.
OS	Intervall mellan indexdatum och dödsdatum (eller censurering)	<ul style="list-style-type: none"> • För patienter som lever eller för vilkas status är okänd, censurerades detta intervall vid det datum då patienten senast var vid liv.
PFS ^b	Intervall mellan indexdatum och datum för sjukdomsprogression eller död,	<ul style="list-style-type: none"> • I CHRYSALIS baserades sjukdomsprogression på RECIST v 1.1-kriterier, genom både INV- och IRC-bedömning • I RWD definierades progression som kliniskt relevant progression enligt prövarens bedömning. Det var i allmänhet inte möjligt att kontrollera om kriterierna för RECIST v1.1 tillämpades

¹⁷ IPW, Inverse Probability Weighting

¹⁸ ATT, Average Treatment effect on the Treated

	beroende på vilket som inträffar först	<ul style="list-style-type: none"> För patienter utan registrering av efterföljande anticancerterapi, censurerades intervallet vid datumet för senaste kontakt med patienten.
--	--	--

För patienter i CHRYSALIS kohort D+ var indexdatumet datumet för den första amivantamabdos. För patienter från RWD var indexdatumet början av en behandlingslinje för vilken inklusions- och uteslutningskriterier uppfylldes vid initiering.

a) Det fanns inga ORR-data tillgängliga för PHE och ESME; b) Det fanns inga PFS-data tillgängliga för PHE.

Resultat

Patientkaraktäristika

Patientkaraktäristika för den utvidgade populationen (n=114) i kohort D från CHRYSALIS jämfört med EU-kohorten, US-kohorten samt EU+US-kohorten redovisas i tabellerna 8 och 9 nedan.

Innan justeringen var åldersintervall och kön generellt lika mellan CHRYSALIS och EU+US-kohorten. Det fanns en större variation gällande tidigare behandlingslinjer, med en högre andel med 4 eller fler tidigare behandlingslinjer (14,9 % jämfört mot 9,7 %). Dessutom hade fler patienter inte hjärnmetastaser vid baslinjen i CHRYSALIS jämfört med EU+US-kohorten (74,6 % mot 62,2 %). Populationerna var generellt jämförbara efter justering av de baslinjekaraktäristika som justerades för (ålder, kön, antal tidigare behandlingslinjer och hjärnmetastaser). Det fanns ytterligare skillnader i baslinjekaraktäristika som inte justerades för.

Tabell 8. Baslinjekaraktäristika i CHRYSALIS vs EU-kohorten respektive US-kohorten; före justering

Baslinjekaraktäristika	CHRYSALIS EAS n=114	EU-kohorten ^a n=143	US-kohorten n=206
Ålder			
≤55	30 (26,3%)	44 (30,8%)	NR
>55 till <60	20 (17,5%)	17 (11,9%)	NR
≥60	64 (56,1%)	82 (57,3%)	NR
<60	NR	NR	77 (37,4%)
60 to <70	NR	NR	63 (30,6%)
≥70	NR	NR	66 (32,0%)
Kön			
Man	44 (38,6%)	58 (40,6%)	79 (38,3%)
Kvinna	70 (61,4%)	85 (59,4%)	127 (61,7%)
Tidigare antal behandlingslinjer			
1	48 (42,1%)	73 (51%)	82 (39,8%)
2	34 (29,8%)	44 (30,8%)	64 (31,1%)
3	15 (13,2%)	19 (13,3%)	33 (16,0%)
4+	17 (14,9%)	7 (4,9%)	27 (13,1%)
Hjärnmetastaser			
Nej	85 (74,6%)	91 (63,6%)	126 (61,2%)
Ja	29 (25,4%)	52 (36,4%)	80 (38,8%)
Levermetastaser			
Nej	101 (88,6%)	111 (77,6%)	NR
Ja	13 (11,4%)	32 (22,4%)	NR
ECOG PS			
0	33 (28,9%)	NR	61 (29,6%)
1	81 (71,1%)	NR	145 (70,4%)
Antal lokaliseringar med metastaser			
1	42 (36,8%)	NR	61 (29,6%)
2	45 (39,5%)	NR	40 (19,4%)
3	18 (15,8%)	NR	44 (21,4%)
4	9 (7,9%)	NR	47 (22,8%)
Saknas	0	NR	14 (6,8%)

Hemoglobin			
Normal/högt	62 (54,4%)	NR	96 (46,6%)
Lågt	52 (45,6%)	NR	110 (53,4%)
Stadium vid diagnos			
I	8 (7%)	NR	23 (11,2%)
II	6 (5,3%)	NR	10 (4,9%)
IIIA	6 (5,3%)	NR	13 (6,3%)
IIIB/IV	94 (82,5%)	NR	160 (77,7%)

a) Exklusive ESME

Tabell 9. Baslinjekaraktäristika i CHRYSLIS vs EU+US-kohorten (alla behandlingar, immunterapi och icke-platinumbaserad kemoterapi); före och efter justering

Baslinjekaraktäristika	CHRYSLIS EAS n=114	EU+US-kohorten ^a n=349 (ej justerad)	EU+US-kohorten n=349 (justerad)	RWD Immunterapi n=89 (justerad)	RWD Ej platinumbaserad kemoterapi n=76 (justerad)
Ålder					
≤55	30 (26,3%)	97 (27,8%)	88 (25,3%)	24 (27,0%)	18 (23,7%)
>55 till <60	20 (17,5%)	54 (15,5%)	63 (18,1%)	16 (18,0%)	13 (17,1%)
≥60	64 (56,1%)	198 (56,7%)	198 (56,6%)	49 (55,1%)	45 (59,2%)
Kön					
Man	44 (38,6%)	137 (39,3%)	135 (38,6%)	38 (42,7%)	33 (43,4%)
Kvinna	70 (61,4%)	212 (60,7%)	214 (61,4%)	51 (57,3%)	43 (56,6%)
Tidigare antal behandlingslinjer					
1	48 (42,1%)	155 (44,4%)	147 (42,1%)	49 (55,1%)	25 (32,9%)
2	34 (29,8%)	108 (30,9%)	105 (30,1%)	23 (25,8%)	23 (30,3%)
3	15 (13,2%)	52 (14,9%)	45 (12,9%)	10 (11,2%)	18 (23,7%)
4+	17 (14,9%)	34 (9,7%)	52 (14,9%)	7 (7,9%)	10 (13,2%)
Hjärnmetastaser					
Nej	85 (74,6%)	217 (62,2%)	260 (74,5%)	60 (67,4%)	50 (65,8%)
Ja	29 (25,4%)	132 (37,8%)	89 (25,5%)	29 (32,6%)	26 (34,2%)

a) Exklusive ESME

Utfallsmått

I tabell 10 nedan redovisas resultaten före och efter justering för amivantamab jämfört mot immunterapi och icke-platinumbaserad kemoterapi i EU+US-kohorten. Resultaten för ORR och PFS härrör från datauttag i mars 2021 och för OS i mars 2022.

Tabell 10. Resultat indirekt jämförelse

Analys	Amivanta-mab (n=114)	Immun-terapi (n=89)	HR/OR (95% KI)	Icke-plati-numbaserad kemoterapi (n=76)	HR/OR (95% KI)
ORR			OR (95% KI)		OR (95% KI)
Ojusterad	42 (36,8 %)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
IPW - ATT		[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Kovariatjusterad		[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
OS			HR (95% KI)		HR (95% KI)
Ojusterad	23,13 mån (17,74, 29,24)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
IPW - ATT		[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Kovariatjusterad		[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

PFS (INV)			HR (95% KI)		HR (95% KI)
Ojusterad	6,93 mån (5,55, 8,64)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
		[-----]	-----]	[-----]	-----]
IPW - ATT		[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
		[-----]	-----]	[-----]	-----]
Kovariatjusterad		[---]	[-----]	[---]	[-----]
			-----]		-----]

Efter justering för viktiga prognostiska faktorer visade amivantamab en statistiskt signifikant effektfördel jämfört med immunoterapi och icke-platinumbaserad kemoterapi avseende OS och PFS. Resultaten var generellt överensstämmande mellan IPW-och kovariatjusteringsmetoden. Resultaten beskrivs närmare nedan.

Rybrelevant vs immunoterapi

Total överlevnad (OS)

Median OS för amivantamab var 23,13 månader (17,74, 29,24) (DCO mars 2022) jämfört mot [-----] månader [-----] för den ATT-viktade immunoterapikohorten. Den justerade hazardkvoten (HR) för amivantamab jämfört mot immunoterapikohorten var [-----]. Den indirekta jämförelsen visar på en statistiskt signifikant effektfördel för amivantamab jämfört mot immunoterapi avseende OS. Som jämförelse var HR [-----] jämfört mot immunoterapi i den kovariatjusterade analysen när samtliga kovariater justerades för. Kaplan-Meier-kurvan för OS för amivantamab jämfört mot immunoterapi redovisas i figur 2 nedan.

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

Figur 2. Kaplan-Meier-kurva över total överlevnad (OS) i CHRYSALIS (blått) och immunoterapi (rött) från registerdata (kohort EU+US); IPW (ATT)-analys.

Progressionsfri överlevnad (PFS)

Median PFS (INV) för amivantamab var 6,93 månader (5,55, 8,64) (DCO mars 2021) jämfört mot [-----] månader [-----] för den ATT-viktade immunoterapikohorten. Den justerade HR

for amivantamab jämfört mot immunterapi var [-----]. Den indirekta jämförelsen visar på en statistiskt signifikant effektfördel för amivantamab jämfört mot immunterapi avseende PFS. Som jämförelse var HR [-----] jämfört mot immunterapi i den kovariatjusterade analysen när samtliga kovariater justerades för. Kaplan-Meier-kurvan för PFS för amivantamab jämfört mot immunterapier redovisas i figur 3 nedan.

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

Figur 3. Kaplan-Meier-kurva över progressionsfri överlevnad (PFS) i CHRYSALIS (blått) och immunterapi (rött) från registerdata (kohort EU+US); IPW (ATT)-analys.

Rybrelevant vs icke-platinumbaserad kemoterapi

Total överlevnad (OS)

Median OS för amivantamab var 23,13 månader (17,74, 29,24) (DCO mars 2022) jämfört mot [----] månader för den ATT-viktade icke-platinumbaserade kemoterapi-kohorten. Den justerade HR for amivantamab jämfört mot den icke-platinumbaserade kohorten var [-----]. Den indirekta jämförelsen visar på en statistiskt signifikant effektfördel för amivantamab jämfört mot icke-platinumbaserad kemoterapi avseende OS. Som jämförelse var HR [-----] jämfört mot icke-platinumbaserad kemoterapi i den kovariatjusterade analysen när samtliga kovariater justerades för. Kaplan-Meier-kurvan för OS för amivantamab jämfört mot icke-platinumbaserad kemoterapi som företaget har kommit in med redovisas i form av en naiv jämförelse i figur 4 nedan och härrör från datauttag i mars 2021.

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

Figur 4. Kaplan-Meier-kurva över total överlevnad (OS) i CHRYSALIS (blått) och icke-platinumbaserad kemoterapi (turkost) från registerdata (kohort EU+US; ojusterad analys (naiv jämförelse)).

Progressionsfri överlevnad (PFS)

Median PFS (INV) för amivantamab var 6,93 månader (5,55, 8,64) (DCO mars 2021) jämfört mot [---] månader för den ATT-viktade icke-platinumbaserade kemoterapi-kohorten. Den justerade HR for amivantamab jämfört mot den icke-platinumbaserade kohorten var [-----]. Den indirekta jämförelsen visar på en statistiskt signifikant effektfördel för amivantamab jämfört mot icke-platinumbaserad kemoterapi avseende PFS. Som jämförelse var HR [-----] jämfört mot icke-platinumbaserad kemoterapi i den kovariatjusterade analysen när samtliga kovariater justerades för. Kaplan-Meier-kurvan för PFS för amivantamab jämfört mot icke-platinumbaserad kemoterapi som företaget har kommit in med redovisas i form av en naiv jämförelse i figur 5 nedan.

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

Figur 5. Kaplan-Meier-kurva progressionsfri överlevnad (PFS) i CHRYSALIS (blått) och icke-platinumbaserad kemoterapi (turkost) från registerdata (kohort EU+US); ojusterad analys (naiv jämförelse).

TLV:s diskussion

I avsaknad av direkt jämförande studier mellan amivantamab och de relevanta jämförelsealternativen har den relativa effekten utvärderats genom indirekta jämförelser mot registerdata. Enligt TLV är den indirekta jämförelsen mellan amivantamab och RWD-populationerna förknippad med mycket höga osäkerheter. Det är grundläggande skillnader i data från en interventionsstudie och RWD, vilket försvårar jämförbarheten.

Osäkerheten i en indirekt jämförelse minskar om inklusions-/exklusionskriterier och baslinjekaraktäristika är jämförbara. Inklusions- och exklusionskriterierna i CHRYSALIS tillämpades vid urvalet av RWD-populationerna och baslinjekaraktäristika från registerdata justerades för att efterlikna CHRYSALIS-populationen. I viss mån reducerade detta risken för bias och osäkerheterna. Ålder, kön, antal tidigare behandlingslinjer, hjärnmetastaser, levermetastaser, antal lokaliseringar med metastaser, ECOG-funktionsstatus, cancerstadium vid diagnos och hemoglobin identifierades som viktiga prognostiska kovariater. Alla dessa kunde inte justeras för på grund av begränsad information, däribland ECOG-funktionsstatus. Detta gällde särskilt EU-kohorten, vilket utgjorde en begränsning vid sammanslagningen med US-kohorten och överfördes till EU+US-kohorten. Företaget motiverar en sammanslagning av EU- och US-kohorterna med att resultaten var jämförbara mellan de båda kohorterna och att sammanslagningen bidrog till en ökad patientstorlek. Med en begränsad möjlighet att justera för viktiga prognostiska egenskaper, försvåras jämförbarheten mellan CHRYSALIS-populationen och EU+US-kohorten. Med en jämförelse mot US-kohorten hade patientstorleken minskat, men fler prognostiska variabler hade kunnat justeras för, vilket skulle innebära mindre osäkerhet. Företaget har inte redovisat vilken inverkan icke justerade kovariater kan ha haft på resultatet.

Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet då resultaten från en indirekt jämförelse aldrig kan uppnå samma evidensgrad som en direkt jämförande studie. Vid en jämförelse mellan en prospektiv studie med studiedata och en retrospektiv kohortstudie med RWD är det oundvikligt med skillnader i sådant som patientkaraktäristika, datainsamling, utfallsmått och undersökningsmetoder, vilket ökar osäkerheten. Patienter som har följts och behandlats i klinisk praxis har inte nödvändigtvis genomgått samma kontrollerade urvalskrav som är fallet för kliniska studier. Registerdata som analyserats retrospektivt riskerar att påverkas av bias (t.ex. urvalsbias, confounding, begränsad datatillgänglighet) jämfört med data som inhämtats från prospektiva interventionsstudier. Det finns mer begränsad information om baslinjeegenskaper hos RWD-patientpopulationerna. I en prospektiv klinisk studie följs effekt och säkerhet upp på regelbunden basis och effektmåtten är fördefinierade, medan i en retrospektiv studie av RWD är uppföljningstid och tidpunkten för bedömning av olika effektmått okända och kan variera. Om det föreligger en betydande skillnad mellan CHRYSALIS och RWD-underlaget kan det ha en påverkan på jämförbarheten av effekten.

Det saknas detaljerad information om vilka behandlingar som ingår i de olika datakällorna och de poolade analyserna. Med antagande om att effekten är likvärdig för de ingående behandlingarna i varje läkemedelsklass gör dock TLV bedömningen att det har mindre betydelse för värdering av effekten.

Det faktum att data för amivantamab härrör från en enkelarmad, öppen, icke-randomiserad, fas I/Ib-studie bidrar också till osäkerheter som inkorporeras i den indirekta jämförelsen.

Sammanfattningsvis fanns flera svagheter i den indirekta jämförelsen inklusive heterogenitet mellan studiedesign och poolade populationerna, och oförmågan att justera för viktiga prognostiska variabler och små patientstorlekar, vilket avsevärt begränsade förmågan att tolka de relativa behandlingseffekterna.

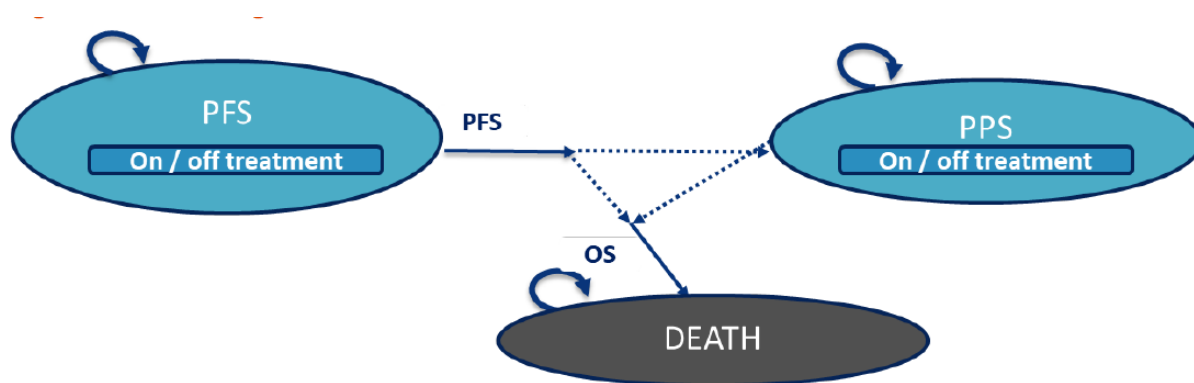
TLV:s bedömning: De indirekta jämförelserna indikerar en effektfördel för amivantamab jämfört mot immunterapi respektive icke-platinumbaserad kemoterapi (docetaxel) avseende total överlevnad (OS) och progressionsfri överlevnad (PFS). TLV bedömer dock att effektstorleken är svårvärderad och möjligheten att dra några definitiva slutsatser om den relativa effekten är begränsad bland annat på grund av heterogenitet mellan patientpopulationerna och oförmågan att justera för viktiga prognostiska variabler. Data för amivantamab härrör från en fas I/Ib-studie och data för de externa kohorterna härrör från registerdata. Resultaten är förenade med mycket höga osäkerheter.

2 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en partitioned survival-modell där behandling med Rybrevant jämförs mot immunterapi bestående av lika delar Imfinzi, Keytruda, Opdivo och Tecentriq. På begäran av TLV har företaget även kommit in med en hälsoekonomisk analys där Rybrevant jämförs mot icke-platinumbaserad kemoterapi (docetaxel). Modellen har tre hälsotillstånd: progressionsfri, progredierad och död. Kliniska data som används till modellen härrör ur KM-estimat från CHRYSALIS-studien samt europeiska och amerikanska registerdata. Registerdata baseras på patienter som behandlats med immunterapi respektive icke-platinumbaserad kemoterapi där docetaxel ingår (se avsnitt 1.4).

Samtliga patienter startar i det progressionsfria hälsotillståndet där de erhåller behandling med Rybrevant, docetaxel eller immunterapi. Patienterna antas avbryta behandling när de progredierar eller en stoppregel nås (gäller endast patienter som får Imfinzi). Patienter som har progredierat förflyttar sig till det progredierade tillståndet där de erhåller efterföljande behandling eller bästa understödande vård. Patienterna kan även, när som helst under modellens tidshorisont, dö.

Patienternas genomsnittsålder vid behandlingsstart är 62 år i enlighet med medianålder för påbörjad behandling i CHRYSALIS. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent och tidshorisonten i modellen motsvarar patienternas livstid (maximalt 15 år). Längden på en cykel i modellen motsvarar fyra veckor och halvcykelkorrigering tillämpas.



Figur 6. Företagets hälsoekonomiska modell

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets modellerade överlevnad sannolikt är något högre än vad som kan komma att observeras i klinisk praxis och därmed förenad med vissa osäkerheter. TLV:s kliniska expert uppskattar att den förväntade genomsnittsåldern för patienter aktuella för behandling med Rybrevant i Sverige är cirka 70 år. En högre ålder medför en sämre prognos för icke-småcellig lungcancer och bör således resultera i brantare överlevnadskurvor.

2.1 Effektmått

Då det saknas en direkt jämförande studie mellan Rybrevant och relevanta jämförelsealternativ har företaget gjort en indirekt jämförelse (se avsnitt 1.4.2). Kliniska data från CHRYSALIS som används i den hälsoekonomiska modellen baseras på kohort D och datauttaget från mars 2021 (PFS) respektive mars 2022 (OS), vilket resulterar i en medianuppföljningstid om 12,5 respektive 25 månader.

2.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste effektmåten i företagets hälsoekonomiska modell är PFS och OS. Då effektdata över PFS i samtliga behandlingsarmer samt OS i kontrollarmarna är mogna utgörs modelleringen endast av KM-estimat. OS i Rybrevant-armen har extrapolerats med parametrisk metod och en gammafördelning. Val av extrapoleringsfördelning baseras på statistisk passform och hazardens utveckling gentemot den som observeras i KM-estimat.

Företagets modellering av OS och PFS redovisas i figur 7 och 8 nedan.

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

Figur 7. KM-estimat och extrapolerad OS i företagets grundscenario

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

Figur 8. Modellerad PFS (KM-estimat) i företagets grundscenario

TLV:s diskussion

Modellering av OS

Från cirka två år uppvisar KM-estimaterna från registerdata censureringar och ett litet patientantal. Detta gör företagets skattning av OS i kontrollarmarna osäker och den totala överlevnaden riskerar att underskattas. Med anledning av detta anser TLV att OS för immunterapi och docetaxel bör modelleras med parametrisk metod.

Effektfordelen för Rybrevant relativt relevanta jämförelsealternativ har skattats med indirekta jämförelser och är förknippad med mycket hög osäkerhet (se avsnitt 1.4.2). TLV undersöker i scenarioanalyser hur kostnaden per vunnet QALY påverkas då Rybrevants effektfordel med avseende på total överlevnad begränsas. Extrapolering med en generaliserad gamma-fördelning eller Gompertz-fördelning resulterar i en mindre effektfordel för Rybrevant-armen, jämfört med vad som antas i företagets grundscenario.

Då OS extrapoleras med en generaliserad gamma-fördelning löper patienter i Rybrevant-armen en lägre risk för att avlida under tre och ett halvt år, vid jämförelse mot immunterapi. Då OS extrapoleras med en Gompertz-fördelning har patienter i Rybrevant-armen en lägre sannolikhet för att avlida under tre år. Efter tre och ett halvt respektive tre år överstiger mortalitetsrisken i Rybrevant-armen den i immunterapi-armen.

Då OS extrapoleras med en generaliserad gamma-fördelning löper patienter i Rybrevant-armen en lägre risk för att avlida under sju och ett halvt år, vid jämförelse mot docetaxel. Efter sju och ett halvt år överstiger mortalitetsrisken i Rybrevant-armen den i docetaxel-armen. Då OS extrapoleras med en Gompertz-fördelning har patienter i Rybrevant-armen en lägre sannolikhet för att avlida under hela modellens tidshorisont.

Den maximala uppföljningstiden i CHRYSALIS-studien är begränsad till cirka tre år och mindre än 10 procent av patienterna i Rybrevant-armen är progressionsfria efter två och ett halvt år. I TLV:s scenarioanalyser antas därför mortalitetsrisken i respektive kontrollarm motsvara den i Rybrevant-armen efter tre år.

Antalet vunna levnadsår med Rybrevant i företagets grundscenario och TLV:s scenarioanalyser redovisas i tabell 11 nedan. Modellering av OS i TLV:s scenarioanalyser illustreras i figur 9 och 10 nedan.

Tabell 11. Vunna odiskonterade levnadsår i företagets grundscenario och TLV:s scenarioanalyser

	Företagets grundscenario	TLV:s scenarioanalys 1 (Generaliserad gamma)	TLV:s scenarioanalys 2 (Gompertz)
Jämförelse mot immunterapi	1,25	1,04	0,89
Jämförelse mot docetaxel	1,10	0,91	0,69

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

Figur 9. KM-estimat och extrapolerad OS i TLV:s scenarioanalyser, jämförelse mot immunterapi

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

Figur 10. KM-estimat och extrapolerad OS i TLV:s scenarioanalyser, jämförelse mot docetaxel

Mot bakgrund av att effektstorleken av Rybrevant relativt jämförelsealternativen är svårvärderad undersöker TLV i ytterligare ett scenario hur kostnaden per vunnet QALY påverkas om mortalitetsrisken i respektive kontrollarm motsvarar den i Rybrevant-armen efter ett och ett halvt år.

Modellering av PFS

I företagets grundscenario antas samtliga patienter i Rybrevant-armen ha progredierat efter cirka två år. Slutet av KM-estimaten från både CHRYSALIS och registerdata uppvisar censureringar och ett litet patientantal. Detta gör företagets skattning av PFS osäker. Då PFS modelleras med parametrisk metod antas en liten andel patienter i Rybrevant-armen vara progressionsfria längre än två år. Detta resulterar i högre behandlingkostnader och en högre kostnad per vunnet QALY eftersom behandling med Rybrevant antas pågå fram till progression.

Den log-logistiska fördelningen genererar högst vinst i progressionsfria levnadsår av samtliga extrapoleringsfördelningar. Då TLV:s scenarioanalyser syftar till att undersöka hur resultatet påverkas då Rybrevant-armens effektfördel, med avseende på total överlevnad, begränsas är den log-logistiska fördelningen inte kliniskt rimlig. Även log-normalfördelningen och den generaliserade gamma-fördelningen uppvisar bra statistisk passform till KM-estimaten från CHRYSALIS. Den generaliserade gamma-fördelningen, som genererar en något lägre vinst i progressionsfria levnadsår jämfört med log-normalfördelningen, tillämpas i TLV:s scenarioanalyser.

Log-normalfördelningen tillämpas i ytterligare ett scenario med syftet att illustrera hur en justering i behandlingstid påverkar resultatet. Vidare genererar log-normalfördelningen en mindre skillnad i progredierad överlevnad mellan Rybrevant och jämförelsealternativen, jämfört med den generaliserade gamma-fördelningen. Detta är ett rimligt antagande, då TLV bedömer att effektstorleken av Rybrevant relativt jämförelsealternativen är svårvärderad.

PFS i TLV:s scenarioanalyser redovisas i figur 11 och 12 nedan. Vid jämförelsen mot docetaxel modelleras en marginellt längre PFS i båda armarna i scenarioanalys 1, jämfört med scenarioanalys 2. Detta beror på att PFS-kurvorna inte kan korsa de modellerade OS-kurvorna.

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

Figur 11. KM-estimat och extrapolerad PFS i TLV:s scenarioanalyser, jämförelse mot immunterapi

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

Figur 12. KM-estimat och extrapolerad PFS i TLV:s scenarioanalyser, jämförelse mot docetaxel

TLV:s bedömning: Effektstorleken av Rybrevant relativt immunterapi respektive docetaxel är förknippad med mycket hög osäkerhet. TLV anser det lämpligt att presentera scenarioanalyser där OS extrapoleras med en generaliserad gamma- respektive Gompertzfördelning. I TLV:s scenarioanalyser antas mortalitetsrisken i respektive kontrollarm motsvara den i Rybrevant-armen efter tre år. TLV redovisar även ett scenario där mortalitetsrisken i respektive kontrollarm motsvarar den i Rybrevant-armen efter ett och ett halvt år.

I TLV:s scenarioanalyser extrapoleras PFS med en generaliserad gamma-fördelning. En högre vinst i progressionsfria levnadsår resulterar i högre behandlingskostnader och en mindre skillnad i progredierad överlevnad mellan Rybrevant och jämförelsealternativen, vilket ökar kostnaden per vunnet QALY. För att illustrera detta redovisar TLV även ett scenario där PFS extrapoleras med en log-normalfördelning.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I CHRYSALIS-studien har information om patienternas livskvalitet samlats in med hjälp av EQ-5D-5L-formulär. Få svar hade dock samlats in vid databrytpunkten och företaget tillämpar

därför livskvalitetsvikter från TLV:s utredning av Keytruda vid icke-småcellig lungcancer (dnr 1166/2016). Företaget beaktar livskvalitetsförluster till följd av biverkningar. Dessa påverkar resultatet marginellt.

Nyttovikterna som företaget tillämpar i sitt grundscenario presenteras i tabell 12.

Tabell 12. Nyttovikter i företagets grundscenario

Hälsostadie	Nyttovikt	Källa
Progressionsfri sjukdom	0,753	KEYNOTE-010-studien (tillämpat i TLV:s utredning av Keytruda, dnr 1166/2016)
Progredierad sjukdom	0,664	

TLV:s bedömning: Det medför osäkerhet att nyttovikterna som företaget tillämpar i sitt grundscenario inte baseras på uppmätt livskvalitet i CHRYSALIS. Justering av nyttovikterna har dock en begränsad inverkan på kostnaden per vunnet QALY. I TLV:s scenarioanalyser tillämpas samma nyttovikter som i företagets grundscenario. TLV åldersjusterar nyttovikterna för att ta hänsyn till avtagande livskvalitet över tid hos normalbefolkningen. Åldersjustering har en begränsad påverkan på resultatet i analysen.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

I tabell 13 nedan redovisas de läkemedel och förpackningar som är inkluderade i företagets analys. Priset för docetaxel baseras på upphandlat pris i region Stockholm. Priser för immunterapi är hämtade från apoteket.se.

Tabell 13. Läkemedelspriser

Produkt	Beredningsform	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris
Rybrevant	Koncentrat till infusionsvätska	350 mg	1 st	11 634,42 kr
Keytruda		100 mg	1 st	33 519,50 kr
Imfinzi		500 mg	1 st	29 487 kr
Opdivo		240 mg	1 st	31 281,50 kr
Tecentriq		1200 mg	1 st	43 336 kr
Docetaxel		160 mg	1 st	217 kr

Samtliga immunterapi har avtalade priser som omfattas av sekretess och skiljer sig från priserna ovan. Detta innebär att de reella kostnaderna för läkemedlen är lägre än vad som redovisas i tabellen. Med anledning av detta presenterar TLV kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer av immunterapi.

Rybrevant, Imfinzi och docetaxel har viktbaserad dosering. Patienter som behandlas med Rybrevant och vars kroppsvikt understiger 80 kilo använder tre flaskor per doseringstillfälle. Patienter vars kroppsvikt uppgår till minst 80 kilo använder fyra flaskor per doseringstillfälle. I företagets grundscenario antas 80,7 procent av patienterna väga under 80 kilo, baserat på studiepopulationen i CHRYSALIS-studien. För Imfinzi har företaget beräknat läkemedelskostnaden genom att utgå från en patient som väger 64,8 kilo (i enlighet med medelpatienten i CHRYSALIS). Patienter som behandlas med docetaxel antas ha en kroppsytta om 1,71 m².

I tabell 14 återfinns läkemedelskostnader per patient och 28 dagar i företagets grundscenario.

Tabell 14. Läkemedelskostnad per patient och 28 dagar i företagets grundscenario, inklusive kassation

Behandling	Rekommenderad dosering enligt SPC	Kostnad per patient och 28 dagar (vid underhållsdosering)	Andel på behandling
Rybrevant			
Rybrevant, patienter <80 kg	1050 mg/vecka cykel* 1, 1050 mg/varannan vecka cykel 2-	69 807 kr	80,7%
Rybrevant, patienter ≥80 kg	1400 mg/vecka cykel 1, 1400 mg/varannan vecka cykel 2-	93 075 kr	19,3%
Immunterapi			
Opdivo (Nivolumab)	240 mg varannan vecka	62 563 kr	25%
Keytruda (Pembrolizumab)	200 mg var tredje vecka	89 385 kr	25%
Imfinzi (Durvalumab)	10 mg/kg varannan vecka (max 12 månader)	117 948 kr	25%
Tecentriq (Atezolizumab)	1200 mg var tredje vecka	57 781 kr	25%
Kemoterapi			
Docetaxel	75 mg/m ² kroppsytta var tredje vecka	289 kr	100%

* En cykel = 28 dagar

Behandlingslängd

I CHRYSALIS-studien erhöll 21,9 procent av patienterna fortsatt behandling med Rybrevant efter progression. Detta resulterar i att median TTD (tid till avslut av behandling) var längre än median PFS vid senaste databrytpunkten ([--] respektive 7,4 månader). För att återspegla svensk klinisk praxis antas dock samtliga patienter avbryta behandling vid progression i företagets analys. Även behandling med docetaxel och immunterapi antas pågå fram till progression.

Administreringskostnad

Företaget inkluderar kostnader för administrering i sin hälsoekonomiska analys. Företaget tillämpar en enhetskostnad om 5 210 kronor per intravenös administrering av läkemedel. Under vecka 1 tillämpas en administreringskostnad om 10 420 kronor för administrering av Tecentriq.

Infusionstiderna för respektive behandling som inkluderas i företagets analys redovisas i tabell 15.

Tabell 15. Infusionstider

Produkt	Behandlingstillfälle	Tidsåtgång
Rybrevant, patienter <80 kg	Vecka 1	4 timmar
	Vecka 2	3 timmar
	Vecka 3+	2 timmar
Rybrevant, patienter ≥80 kg	Vecka 1	4 timmar resp. 5 timmar och 40 min
	Vecka 2	4 timmar
	Vecka 3	3 timmar
	Vecka 4+	2 timmar
Keytruda	Samtliga veckor	30 minuter
Opdivo	Samtliga veckor	30 minuter
Tecentriq	Vecka 1	60 minuter

	Vecka 3+	30 minuter
Docetaxel	Samtliga veckor	30-60 minuter

TLV:s bedömning: I TLV:s analyser antas korgen av immunterapi bestå av lika delar Keytruda, Opdivo och Tecentriq (se avsnitt 1.3.2). TLV redovisar ett scenario där kroppsvikten hos patienter som erhåller Rybrevant justeras. Då behandling efter progression kan ha påverkat OS-estimatet från CHRYSALIS har TLV undersökt hur resultatet påverkas då behandlingens längden för Rybrevant modelleras med TTD-data. Detta antagande har en begränsad påverkan på resultatet.

I TLV:s scenarioanalyser antas administreringskostnaden för intravenös infusion uppgå till 6 448 kronor, med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislista från 2023. Med anledning av den långa infusionstiden redovisar TLV även ett scenario där administreringskostnaden för Rybrevant antas vara högre än administreringskostnaden för övriga behandlingar.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Vårdbesök

I företagets modell inkluderas kostnader för vårdbesök och monitorering såsom läkarbesök, röntgen och datortomografi. Dessa kostnader står för en liten andel av de totala kostnaderna i den hälsoekonomiska analysen.

Efterföljande behandling

I företagets modell inkluderas även kostnader för efterföljande behandling. 50 procent av patienterna som fått behandling i andra linjen antas få efterföljande behandling. Resterande patienter antas få bästa understödande vård, vilket inte medför några kostnader.

Kostnad för efterföljande behandling appliceras som en engångskostnad vid progression. Behandlingslängden för efterföljande behandling antas vara mellan 2,5 och 4,6 månader, vilket baseras på Park (2019) och Migliorino (2017) [23, 24].

Företagets antaganden redovisas i tabell 16.

Tabell 16. Fördelning av efterföljande behandling i företagets grundscenario

Behandling i 2:a linjen	Efterföljande behandling	Andel patienter	Total kostnad
Rybrevant	Icke-platinumbaserad kemoterapi	100%	9 046 kr
Immunterapi	Icke-platinumbaserad kemoterapi	100%	9 046 kr
Docetaxel	Immunterapi	40%	84 317 kr
	EGFR TKI:er	40%	15 328 kr
	Platinumbaserad kemoterapi	20%	20 498 kr

TLV:s diskussion

Kostnader för efterföljande behandling är förhållandevis låga då endast hälften av patienterna erhåller aktiv behandling och behandlingens längden i tredje linjen är kort. Val av efterföljande behandling beror på vilken behandling patienten har erhållit i första och andra linjen. Patienter som erhåller immunterapi i andra linjen har sannolikt erhållit platinumbaserad kemoterapi i första linjen och TLV anser därför att företagets val av efterföljande behandling är kliniskt rimligt. Patienter som erhåller Rybrevant i andra linjen kan ha erhållit platinumbaserad kemoterapi eller immunterapi i första linjen. Det är därför rimligt att anta att dessa patienter kan erhålla efterföljande behandling med icke-platinumbaserad kemoterapi eller immunterapi.

Patienter som erhåller docetaxel i andra linjen kan ha erhållit icke-platinumbaserad kemoterapi eller immunterapi i första linjen. Det är därför rimligt att, likt företaget, anta att dessa patienter kan erhålla efterföljande behandling med platinumbaserad kemoterapi eller immunterapi.

Exon 20ins-mutationer är en heterogen grupp av mutationer och kan påverka huruvida patienten svarar på behandling med EGFR TKI:er. I TLV:s scenarioanalyser antas inga patienter erhålla dessa behandlingar i tredje linjen. Om efterföljande behandling med TKI:er skulle inkluderas i analysen vore det rimligt att anta samma andel patienter i Rybrevant-armen som i docetaxel-armen. Detta antagande har då en begränsad påverkan på kostnaden per vunnet QALY.

Efterföljande behandling i TLV:s scenarioanalyser redovisas i tabell 17 nedan.

Tabell 17. Fördelning av efterföljande behandling i TLV:s scenarioanalyser

Behandling i 2:a linjen	Efterföljande behandling	Andel patienter	Total kostnad
Rybrevant	Icke-platinumbaserad kemoterapi	50%	5 555 kr
	Immunterapi	50%	91 244 kr
Immunterapi	Icke-platinumbaserad kemoterapi	100%	11 109 kr
Docetaxel	Immunterapi	60%	109 493 kr
	Platinumbaserad kemoterapi	40%	44 346 kr

TLV:s bedömning: I TLV:s scenarioanalyser justeras företagets antaganden om efterföljande behandling i enlighet med tabell 17 ovan.

2.2.3 Övriga direkta kostnader

Företaget inkluderar vårdkostnader förknippade med biverkningar. Resultatet påverkas marginellt av justeringar i kostnader för biverkningar varför TLV inte presenterar information gällande dessa.

Företaget antar en engångskostnad om 92 850 kronor för palliativ vård oavsett behandling och hänvisar till Södra sjukvårdsregionens prislista från 2022.

2.2.4 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader inkluderas inte i företagets analys.

3 Resultat

3.1 Företagets grundscenari

3.1.1 Viktiga antaganden i företagets grundscenari

- PFS i samtliga behandlingsarmar samt OS i kontrollarmarna modelleras endast med KM-estimat.
- OS i Rybrevant-armen extrapoleras med en gamma-fördelning.
- Nyttovikter baseras på TLV:s utredning av Keytruda (dnr 1166/2016).
- Immunterapi är en korg bestående av lika delar Keytruda, Imfinzi, Opdivo och Te-centriq.
- Behandling pågår till progression (gäller ej Imfinzi).
- Administreringskostnad för intravenös infusion uppgår till 5 210 kronor.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenari

Tabell 18. Resultat i företagets grundscenari, jämförelsealternativ utgörs av immunterapi

	Rybrevant	Immunterapi	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Administreringskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Övriga vårdkostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Kostnader, totalt	1 211 119 kr	719 369 kr	491 751 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	0,84	0,54	0,30
Levnadsår (odiskonterat)	2,53	1,27	1,25
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,65	0,86	0,78
Kostnad per vunnet levnadsår			430 823 kr
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			627 372 kr

Tabell 19. Resultat i företagets grundscenari, jämförelsealternativ utgörs av docetaxel

	Rybrevant	Docetaxel	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Administreringskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Övriga vårdkostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Kostnader, totalt	1 211 119 kr	305 430 kr	905 689 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	0,84	0,65	0,19
Levnadsår (odiskonterat)	2,53	1,43	1,10
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,65	0,97	0,68
Kostnad per vunnet levnadsår			899 260 kr
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			1 312 224 kr

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har inte kommit in med några känslighetsanalyser vid jämförelse mot docetaxel. I tabell 20 nedan redovisas företagets känslighetsanalyser vid jämförelse mot immunterapi.

Tabell 20. Företagets känslighetsanalyser, jämförelsealternativ utgörs av immunterapi

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Kostnad/QALY
Grundscenario			627 372 kr
Tidshorisont	15 år	10 år	633 045 kr
Extrapolering av OS (Rybrevant)	Gamma	Weibull	672 053 kr
Extrapolering av OS (Immunterapi)	KM-data	Exponential	644 190 kr
Extrapolering av PFS (Rybrevant)	KM-data	Weibull	674 130 kr
Extrapolering av PFS (Immunterapi)	KM-data	Log-logistisk	674 585 kr
Extrapolering av behandlingslängd (Rybrevant)	PFS	TTD KM-data	743 291 kr
Extrapolering av behandlingslängd (Immunterapi)	PFS	TTNT KM-data	410 748 kr
Nyttovikter	TLV:s utredning av Keytruda (dnr 1166/2016)	Chouaid et al (2013) ²⁰	783 453 kr
Kliniska data för immunterapi	Europeiska och amerikanska patienter från registerdata	Endast europeiska patienter från registerdata	413 626 kr
Avdrag från nyttovikter pga biverkningar	Inkluderas	Exkluderas	627 011 kr
Kostnader för rutin- och sjukhusvård	Inkluderas	Exkluderas	572 912 kr

3.2 TLV:s scenarioanalyser

Mot bakgrund av att effektstorleken av Rybrevant relativt jämförelsealternativen är förknippad med mycket hög osäkerhet redovisar TLV inte något eget grundscenario. I stället presenterar TLV två scenarioanalyser för respektive jämförelsealternativ. Syftet med TLV:s scenarioanalyser är främst att undersöka hur antaganden om Rybrevants effektfördel, med avseende på total överlevnad, påverkar kostnaden per vunnet QALY.

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalyser

- PFS i samtliga behandlingsarmar modelleras parametriskt med en generaliserad gamma-fördelning.
- Nyttovikterna åldersjusteras för att ta hänsyn till avtagande livskvalitet över tid hos normalbefolkningen.
- Immunterapi är en korg bestående av lika delar Keytruda, Opdivo och Tecentriq (det vill säga Imfinzi borttagen ur korgen).
- Administreringskostnad för intravenös infusion justeras till 6 448 kronor.
- Hälften av patienterna som erhåller efterföljande behandling efter Rybrevant antas få immunterapi. Inga patienter antas få efterföljande behandling med EGFR TKI:er.

3.2.2 TLV:s scenarioanalyser

TLV:s scenarioanalyser presenteras i tabell 21 nedan.

- I scenarioanalys 1 extrapoleras OS med en generaliserad gamma-fördelning i båda behandlingsarmarna. Mortalitetsrisken i respektive kontrollarm antas motsvara den i Rybrevant-armen efter tre år.

²⁰ Chouaid C, Agulnik J, Goker E, et al. Health-Related Quality of Life and Utility in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Cross-Sectional Patient Survey in a Real-World Setting. *Journal of Thoracic Oncology* 2013;8:997-1003.

- I scenarioanalys 2 extrapoleras OS med en Gompertz-fördelning i båda behandlingsarmarna. Mortalitätsrisken i respektive kontrollarm antas motsvara den i Rybrevant-armen efter tre år.

I TLV:s scenarioanalyser skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 1,2 respektive 1,3 miljoner kronor vid jämförelse mot immunterapi. I TLV:s scenarioanalyser skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 2 respektive 2,5 miljoner kronor vid jämförelse mot docetaxel. Utöver de huvudsakliga scenarioanalyserna presenterar TLV ytterligare scenarier. Dessa illustrerar att antaganden om Rybrevants effektfördel, med avseende på mortalitätsrisk över tid, har stor påverkan på kostnaden per vunnet QALY. Även antaganden som resulterar i högre behandlingskostnader för Rybrevant-armen medför att kostnaden per vunnet QALY ökar.

Enligt resultatet i TLV:s scenarioanalyser är docetaxel det mest kostnadseffektiva jämförelsealternativet till Rybrevant. Detta då kostnaden per vunnet QALY för Rybrevant jämfört med docetaxel är högre än kostnaden per vunnet QALY för Rybrevant jämfört med immunterapi.

Tabell 21. TLV:s scenarioanalyser

Scenarioanalyser	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Jämförelsealternativ utgörs av immunterapi			
Scenario 1			
Antaganden i punktlistan ovan + OS extrapoleras med en generaliserad gamma-fördelning. HR(OS)=1 efter 3 år*	793 219 kr	0,67	1 177 545 kr
Scenario 1 + HR(OS)=1 efter 1,5 år	789 553 kr	0,61	1 293 930 kr
Scenario 1 men PFS log-normal	890 159 kr	0,68	1 308 055 kr
Scenario 1 men 40% av Rybrevant-patienterna väger mer än 80 kg	863 402 kr	0,67	1 281 732 kr
Scenario 1 men 2 x så hög administreringskostnad under upptrappningsfas (12 896 kr) samt 1,5 x högre administreringskostnad vid underhållsdosering (9 672 kr)	899 858 kr	0,67	1 335 851 kr
Scenario 2			
Antaganden i punktlistan ovan + OS extrapoleras med en Gompertz-fördelning. HR(OS)=1 efter 3 år *	787 709 kr	0,59	1 324 157 kr
Scenario 2 + HR(OS)=1 efter 1,5 år	784 232 kr	0,53	1 466 192 kr
Scenario 2 men PFS log-normal	884 743 kr	0,60	1 474 797 kr
Scenario 2 men 40% av Rybrevant-patienterna väger över 80 kg	857 892 kr	0,59	1 442 135 kr
Scenario 2 men 2 x så hög administreringskostnad under upptrappningsfas (12 896 kr) samt 1,5 x högre administreringskostnad vid underhållsdosering (9 672 kr)	894 348 kr	0,59	1 503 418 kr
Jämförelsealternativ utgörs av docetaxel			
Scenario 1			
Antaganden i punktlistan ovan + OS extrapoleras med en generaliserad gamma-fördelning. HR(OS)=1 efter 3 år*	1 167 192 kr	0,57	2 040 760 kr
Scenario 1 + HR(OS)=1 efter 1,5 år	1 156 573 kr	0,43	2 710 950 kr
Scenario 1 men PFS log-normal	1 225 774 kr	0,58	2 096 129 kr
Scenario 1 men 40% av Rybrevant-patienterna väger över 80 kg	1 237 375 kr	0,57	2 163 469 kr
Scenario 1 men 2 x så hög administreringskostnad under upptrappningsfas (12 896 kr) samt 1,5 x högre administreringskostnad vid underhållsdosering (9 672 kr)	1 273 830 kr	0,57	2 227 210 kr
Scenario 2			
Antaganden i punktlistan ovan + OS extrapoleras med en Gompertz-fördelning. HR(OS)=1 efter 3 år*	1 164 390 kr	0,46	2 543 138 kr

Scenario 2 + HR(OS)=1 efter 1,5 år	1 155 849 kr	0,34	3 363 659 kr
Scenario 2 men PFS log-normal	1 223 116 kr	0,47	2 618 712 kr
Scenario 2 men 40% av Rybrevant-patienterna väger över 80 kg	1 234 572 kr	0,46	2 696 423 kr
Scenario 2 men 2 x så hög administreringskostnad under upptrappningsfas (12 896 kr) samt 1,5 x högre administreringskostnad vid underhållsdosering (9 672 kr)	1 271 028 kr	0,46	2 776 046 kr

* = Används i analyserna av kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer avsnitt 3.2.3.

3.2.3 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

I tabell 22 och 23 samt i figur 13 nedan redovisas kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer av Rybrevant. Då samtliga immunterapier har avtalade priser som omfattas av sekretess presenterar TLV i tabell 22 och 23 även kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer av immunterapi. Hypotetiska rabattnivåer för immunterapi appliceras både i andra och tredje behandlingslinjen.

Tabell 22. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer, miljoner SEK, scenarioanalys 1 (jämförelse mot immunterapi)

		Procent av listpris på Rybrevant										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Procent av listpris på immunterapi	100%	1,18	1,02	0,86	0,70	0,53	0,37	0,21	0,05	Dom*	Dom*	Dom*
	90%	1,24	1,08	0,92	0,76	0,60	0,44	0,28	0,12	Dom*	Dom*	Dom*
	80%	1,31	1,15	0,99	0,83	0,67	0,51	0,35	0,19	0,02	Dom*	Dom*
	70%	1,38	1,22	1,01	0,89	0,73	0,57	0,41	0,25	0,09	Dom*	Dom*
	60%	1,44	1,28	1,12	0,96	0,80	0,64	0,48	0,32	0,16	Dom*	Dom*
	50%	1,51	1,35	1,19	1,03	0,87	0,71	0,55	0,39	0,22	0,06	Dom*
	40%	1,58	1,42	1,26	1,09	0,93	0,77	0,61	0,45	0,29	0,13	Dom*
	30%	1,64	1,48	1,32	1,16	1,00	0,84	0,68	0,52	0,36	0,20	0,04
	20%	1,71	1,55	1,39	1,23	1,01	0,91	0,75	0,59	0,42	0,26	0,10
	10%	1,78	1,62	1,45	1,29	1,13	0,97	0,81	0,65	0,49	0,33	0,17
0%	1,84	1,68	1,52	1,36	1,20	1,04	0,88	0,72	0,56	0,40	0,24	

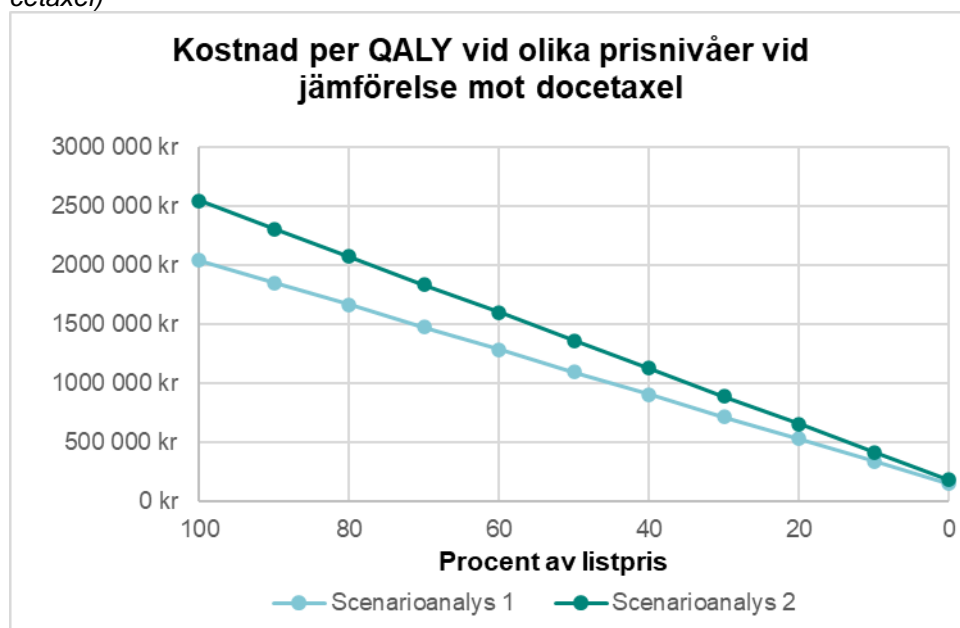
*Dom; Kostnad per vunnet QALY är dominant (behandling med Rybrevant medför bättre effekt och lägre kostnad än immunterapi)

Tabell 22. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer, miljoner SEK, scenarioanalys 2 (jämförelse mot immunterapi)

		Procent av listpris på Rybrevant										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Procent av listpris på immunterapi	100%	1,32	1,14	0,96	0,78	0,60	0,41	0,23	0,05	Dom*	Dom*	Dom*
	90%	1,40	1,22	1,04	0,85	0,67	0,49	0,31	0,13	Dom*	Dom*	Dom*
	80%	1,48	1,29	1,11	0,93	0,75	0,57	0,38	0,20	0,02	Dom*	Dom*
	70%	1,55	1,37	1,19	1,00	0,82	0,64	0,46	0,28	0,09	Dom*	Dom*
	60%	1,63	1,44	1,26	1,08	0,90	0,72	0,53	0,35	0,17	Dom*	Dom*
	50%	1,70	1,52	1,34	1,16	0,97	0,79	0,61	0,43	0,25	0,06	Dom*
	40%	1,78	1,60	1,41	1,23	1,05	0,87	0,69	0,50	0,32	0,14	Dom*
	30%	1,85	1,67	1,49	1,31	1,12	0,94	0,76	0,58	0,40	0,21	0,03
	20%	1,93	1,75	1,56	1,38	1,20	1,02	0,84	0,65	0,47	0,29	0,11
	10%	2,00	1,82	1,64	1,46	1,28	1,09	0,91	0,73	0,55	0,37	0,18
0%	2,08	1,90	1,72	1,53	1,35	1,17	0,99	0,81	0,62	0,44	0,26	

*Dom; Kostnad per vunnet QALY är dominant (behandling med Rybrevant medför bättre effekt och lägre kostnad än immunterapi)

Figur 13. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer, scenarioanalys 1 och 2 (jämförelse mot docetaxel)



3.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer osäkerheten i resultaten som mycket hög. Detta beror främst på att effektstorleken av Rybrevant relativt jämförelsealternativen har skattats med hjälp av indirekta jämförelser och är förknippad med mycket hög osäkerhet. I TLV:s scenarioanalyser skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 1,2 respektive 1,3 miljoner kronor vid jämförelse mot immunterapi. I TLV:s scenarioanalyser skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 2 respektive 2,5 miljoner kronor vid jämförelse mot docetaxel.

Utöver de huvudsakliga scenarioanalyserna presenterar TLV ytterligare scenarier. Dessa illustrerar att antaganden om Rybrevants effektfördel, med avseende på mortalitetsrisk över tid, har stor påverkan på kostnaden per vunnet QALY. Även antaganden som resulterar i högre behandlingskostnader för Rybrevant-armen medför att kostnaden per vunnet QALY ökar.

3.3 Budgetpåverkan

Enligt företagets beräkningar kan [--] till [--] patienter per år komma att bli aktuella för behandling med Rybrevant. Förväntad försäljning uppgår då till mellan cirka [--] och [--] kronor per år. Antagandet utgår från en behandlingstid på [--] samt att 80 procent av patienterna erhåller den lägre dosen och således väger under 80 kilo.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utrett Rybrevant för behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande insertionsmutationer i den epidermala tillväxtfaktorreceptorns (EGFR) exon 20, efter svikt på platinumbaserad kemoterapi. Relevant jämförelsealternativ utgörs av immunterapi (Keytruda, Opdivo eller Tecentriq) och docetaxel, icke-platinumbaserad kemoterapi.

Mot bakgrund av att effektstorleken av Rybrevant relativt jämförelsealternativen är förknippad med mycket hög osäkerhet redovisar TLV inte något eget grundscenario. I stället presenterar TLV två scenarioanalyser för respektive jämförelsealternativ där antaganden om Rybrevants effektfördel, med avseende på total överlevnad, varierar.

I TLV:s scenarioanalyser skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 1,2 respektive 1,3 miljoner kronor vid jämförelse mot immunterapi. I TLV:s scenarioanalyser skattas kostnaden

per vunnet QALY till cirka 2 respektive 2,5 miljoner kronor vid jämförelse mot docetaxel. Utöver de huvudsakliga scenarioanalyserna presenterar TLV ytterligare scenarier. Dessa illustrerar att antaganden om Rybrevants effektfördel, med avseende på mortalitetsrisk över tid, har stor påverkan på kostnaden per vunnet QALY. Även antaganden som resulterar i högre behandlingskostnader för Rybrevant-armen medför att kostnaden per vunnet QALY ökar.

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

HTA-myndigheten National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i Storbritannien rekommenderar inte användning av Rybrevant för behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande insertionsmutationer i den epidermala tillväxtfaktorreceptorns (EGFR) exon 20, efter svikt på platinumbaserad kemoterapi. NICE noterar i sin utvärdering av Rybrevant att osäkerheterna gällande läkemedlets kostnads-effektivitet är stora till följd av att relativ effekt skattats med hjälp av en indirekt jämförelse och registerdata. Det råder liten osäkerhet i att kostnaden per vunnet QALY är högre än vad NICE vanligtvis accepterar [25].

Den tyska myndigheten Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) utvärderade Rybrevant (amivantamab) för behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande insertionsmutationer i den epidermala tillväxtfaktorreceptorns (EGFR) exon 20, efter svikt på platinumbaserad kemoterapi. Av utvärderingen drog G-BA slutsatsen att Rybrevant inte visade på bättre effekt för patientgruppen, ”no additional benefit” [26, 27].

Referenser

1. Regionala Cancercentrum i samverkan, "Nationellt vårdprogram lungcancer, Version 2023-07-12 Version 7.1"
2. S. Ekman, Internetmedicin Lungcancer, 2019-05-19. Tillgänglig: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/onkologi/lungcancer/>
3. Rosell R., Karachaliou N., "Large-scale screening for somatic mutations in lung cancer", *Lancet*, 2016; 387(10026): 1354-1356.
4. Zhang Y.L. et al., "The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis", *Oncotarget*, 2016; 7(48): 78985-78993.
5. Wang F. et al., "EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer", *Translational Cancer Research*, 2020; 9(4): 2982-2991.
6. Zappa C., Mousa SA., "Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances", *Transl Lung Cancer Res.* 2016; 5(3): 288–300.
7. Burnett H., et al., "Epidemiological and clinical burden of EGFR exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review", *PLOS ONE*, 2021; 16(3): e0247620.
8. Janssen. "Rybrevant (amivantamab) for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR exon 20ins whose disease has progressed on or after platinum-based chemotherapy". HTA dossier.
9. Vyse S., Huang P.H., "Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer", *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2019; 4(1): 5.
10. Eden M. et al., "Impact of variation in cancer registration practice on observed international cancer survival differences between International Cancer Benchmarking Partnership (ICBP) jurisdictions", *Cancer epidemiology*, 2019; 58: 184-92.
11. Duma N. et al., "Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment", *Mayo Clin Proc*, 2019; 94(8): 1623-1640.
12. O’Kane G.M. et al., "Uncommon EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer", *Lung Cancer*, 2017; 109: 137-144.
13. Regionala Cancercentrum (RCC), "Lungcancer - Nationell kvalitetsrapport för 2019", 2020
14. Girard N. et al., "Comparative Clinical Outcomes for Patients with NSCLC Harboring EGFR exon 20 Insertion Mutations and Common EGFR Mutations", *Journal Of Thoracic Oncology*, 2021; 16(3): S145-S6.
15. Bazhenova L. et al., "Comparative clinical outcomes for patients with advanced NSCLC harboring EGFR exon 20 insertion mutations and common EGFR mutations", *Lung Cancer [internet]*, 2021; 162: 154–61.
16. EMA, "Rybrevant EPAR Medicine Overview 01/02/2022"
17. EMA, "Rybrevant EPAR - Produktresumé 01/02/2022."
18. Borghaie H. et al., "Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer", *N Engl J Med*, 2015; 373(17): 1627-39.
19. Herbst R.S., "Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial", *The Lancet*. 2015. 387(10027): 1540-1550.
20. Rittmeyer A., "Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial", *The Lancet*, 2017; 389(10066): 255-265.
21. Park K. et al., "Amivantamab in EGFR exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study", *J Clin Oncol*, 2021; 39(30): 3391-3402.
22. Janssen, Data on file, "Adjusted treatment comparison report – amivantamab (Rybrevant; JNJ-61186372) vs real-world evidence source comparators", 2022.

23. Park K. et al., “Sequencing of Therapy Following First-Line Afatinib in Patients with EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer”, *Lung Cancer*, 2019; 132:1 26-131.
24. Migliorino M.R. et al, “Economic Burden of Patients Affected by Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): The LIFE Study”, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2017; 143: 783-791.
25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), “Technology appraisal guidance. Amivantamab for treating EGFR exon 20 insertion mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy”, 2002/12/22. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta850/chapter/1-Recommendations>
26. Gemeinsamer Bundesausschuss, “Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Amivantamab (lung cancer, non-small cell, activating EGFR Exon 20 insertion mutations, after platinum-based chemotherapy)”, 2002/07/07. https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8635/2022-07-07_AM-RL-XII_Amivantamab_D-788_TrG_EN.pdf
27. Gemeinsamer Bundesausschuss, “Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Amivantamab (lung cancer, non-small cell, activating EGFR Exon 20 Insertion mutations, after platinum-based chemotherapy)”, 2022/07/07. https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5516/2022-07-07_AM-RL-XII_Amivantamab_D-788_EN.pdf