

Underlag för beslut om subvention - Omprövning Nämnden för läkemedelsförmåner

Lumykras (sotorasib)

Utvärderade patientpopulationer

- Monoterapibehandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med KRAS G12C-mutation, vid progression efter minst en tidigare linje av systemisk behandling,
- Monoterapibehandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med KRAS G12C-mutation, som progredierat efter minst en tidigare linje av systemisk behandling och som har behandlats med docetaxel eller som inte är medicinskt lämpliga för behandling med docetaxel.

Diarienummer: 865/2023

Datum för nämndmöte: 2024-05-16

Punkt enligt föredragningslista: 14

OMPRÖVNING

Produktnamn (beredningsform)	Lumykras (filmdragerad tablett)
Företag	Amgen AB
Typ av ärende	Omprövning
Aktiv substans	sotorasib
ATC-kod	L01XX73
Användningsområde	Icke-småcellig lungcancer
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Antal patienter som lider av sjukdomen i Sverige	Omkring [---] patienter per år uppskattas diagnostiseras med KRAS G12C NSCLC i stadium I-IV
Antal patienter som behandlas med Lumykras i Sverige	[--] patienter per år enligt företagets uppskattning
Nuvarande subvention	Förmånsbegränsning med villkor Subventioneras endast som monoterapi för behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med KRAS G12C-mutation, vid progression efter minst en tidigare linje av systemisk behandling. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.
Lumykras (sotorasib) omsättning	36 miljoner kronor senaste 12-månadersperioden
Mest relevanta behandlingsalternativ	Docetaxel hos patienter med avancerad NSCLC med KRAS G12C-mutation, vid progression efter minst en tidigare linje av systemisk behandling respektive bästa understödjande behandling (BSC) hos patienter med avancerad NSCLC med KRAS G12C-mutation, som progredierat efter minst en tidigare linje av systemisk behandling och som har behandlats med docetaxel eller som inte är medicinskt lämpliga för behandling med docetaxel

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Helene Plank (medicinsk utredare), Stefan Odeberg (senior hälsoekonom) och Elin Borg (senior jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner vilka är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Företag: Amgen AB

Diarienummer: 865/2023

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag på beslut

TLV ändrar tidigare förmånsbegränsning.

Begränsningstext

Subventioneras som monoterapi för behandling av patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med KRAS G12C-mutation, som progredierat efter minst en tidigare linje av systemisk behandling och som har behandlats med docetaxel eller som inte är medicinskt lämpliga för behandling med docetaxel. Subventioneras även för patienter som har påbörjat behandling med Lumykras innan 17 maj 2024.

Villkor

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

- Lumykras (sotorasib) ingår i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention vid monoterapi för behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med KRAS G12C-mutation, vid progression efter minst en tidigare linje av systemisk behandling.
- TLV har tidigare bedömt (dnr 141/2022) svårighetsgraden för avancerad NSCLC med KRAS G12C-mutation som mycket hög. TLV finner inte skäl att frångå denna bedömning.
- TLV har utrett två patientpopulationer; dels patienter med avancerad NSCLC med KRAS G12C-mutation som progredierat efter minst en tidigare systemisk behandling, d.v.s. den nu godkända och subventionerade patientgruppen, dels patienter som utöver ovan, har behandlats med docetaxel eller som inte är medicinskt lämpliga för behandling med docetaxel. TLV har tidigare bedömt (dnr 141/2022) att docetaxel är relevant jämförelsealternativ till sotorasib för patienter med avancerad NSCLC med KRAS G12C-mutation, som progredierat efter minst en tidigare linje av systemisk behandling. Det saknas skäl att nu göra en annan bedömning. För den andra patientpopulationen bedömer TLV att bästa understödjande behandling (BSC) är relevant jämförelsealternativ.
- Effekten och säkerheten av sotorasib jämfört med docetaxel hos patienter med KRAS G12C-muterad avancerad NSCLC efter progression på tidigare platinumbaserad kemo-terapi och immunterapi, har utvärderats i en öppen, randomiserad fas-III-studie, CodeBreak 200. Studien visar på en statistiskt signifikant effektfördel för sotorasib avseende det primära effektmåttet progressionsfri överlevnad (PFS) och ingen skillnad avseende det sekundära effektmåttet total överlevnad (OS). Studien saknar statistisk styrka (power) för att påvisa skillnad i OS mellan jämförda behandlingsarmar. Företaget har på grund av överkorsning (crossover) från docetaxelarmen till sotorasibarmen även skickat in en crossoversjusterad analys för OS. I den crossoverjusterade analysen av OS observeras en numerisk skillnad till fördel för sotorasib jämfört med docetaxel. Evidensen baserad på CodeBreak 200 är dock inte tillräcklig för att dra någon slutsats om sotorasib leder till längre total överlevnad än docetaxel. TLV:s sammantagna bedömning utifrån tillkommen data från kliniska studier och registerdata är att den

överlevnadsfördel som sotorasib bedömdes ha jämfört med docetaxel och som den hälsoekonomiska analysen utgick från i tidigare utredning (dnr 141/2022) är överskattad och därmed bör justeras.

- Den relativa effekten (PFS, OS) av sotorasib jämfört med BSC hos patienter med KRAS G12C-muterad avancerad NSCLC som progredierat efter minst en tidigare linje av systemisk behandling och som har behandlats med docetaxel eller som inte är medicinskt lämpliga för behandling med docetaxel, har utvärderats i en indirekt jämförelse. För sotorasib används studieresultaten från den crossoverjusterade analysen av CodeBreak 200 och för BSC används studieresultaten från BSC-armen i en randomiserad, oblandad, fas III-studie, TAX 317. Enligt resultat från den indirekta jämförelsen har patienter behandlade med sotorasib en minskad risk för sjukdomsprogression och död jämfört med BSC. I den hälsoekonomiska analysen av aktuell subgrupp av patienter utgår TLV från att sotorasib har bättre effekt än BSC. Hur stor effektfördelen är vid behandling med sotorasib är dock osäker. Resultaten är förenade med mycket höga osäkerheter då analysen är baserad på en indirekt jämförelse innehållande flera osäkra parametrar.
- Fastställt pris (AUP) för Lumykras är för närvarande 60 253,75 kronor per 30-dagarsperiod. Företaget har ansökt om en sänkning av priset (AUP) till 48 200 kronor från den 1 juni 2024. Priset efter sänkning används i denna rapport vid presentation av kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY).
- Vid jämförelse med behandling med docetaxel bedömer TLV att kostnaden per vunnet QALY för Lumykras är högt över vad som kan accepteras även för en sjukdom med mycket hög svårighetsgrad. Det främsta skälet till det är att eventuell skillnad i överlevnad mellan Lumykras och docetaxel inte har kunnat visas vara av tillräcklig omfattning för att motivera en stor prisskillnad mellan Lumykras och docetaxel. Kostnaden för användning av Lumykras är rimlig för patienter med avancerad NSCLC med KRAS G12C mutation, som progredierat efter minst en tidigare linje av systemisk behandling och som har behandlats med docetaxel eller som inte är medicinskt lämpliga för behandling med docetaxel.
- Osäkerheten i kostnad per vunnet QALY är medelhög och beror främst på att effektfjämförelsen med BSC är indirekt.

Innehållsförteckning

1	Motivering till omprövning	1
2	Icke småcellig lungcancer med KRAS G12C-mutation	1
2.1	Sjukdom	1
2.2	Svårighetsgrad för tillståndet	3
2.3	Population	3
3	Läkemedlet.....	3
3.1	Indikation.....	4
3.2	Verkningsmekanism	4
3.3	Dosering/administrering.....	4
4	Behandlingsrekommendationer.....	4
5	Jämförelsealternativ	5
6	Relativ effekt och säkerhet	6
6.1	Kliniska studier	6
6.2	Indirekta jämförelser och övriga underlag.....	13
7	Hälsoekonomi	27
7.1	Lumykras jämfört med docetaxel	27
7.2	Lumykras jämfört med bästa stödjande behandling (BSC)	33
8	Regler och praxis.....	40
1.1	Den etiska plattformen	40
1.2	Författningstext m.m.	40
9	Referenser.....	41
Bilagor	44
Bilaga 1	Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	44

1 Motivering till omprövning

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) fattar beslut om vilka läkemedel och förbrukningsartiklar som ska ingå i läkemedelsförmånerna. TLV har också i uppdrag att ompröva tidigare fattade beslut och TLV utvärderar kontinuerligt det befintliga sortimentet¹. Det framgår av 10 § Lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen) att TLV har rätt att initiera en omprövning av ett enskilt läkemedel eller en grupp av läkemedel som TLV bedömer inte har en kostnadseffektiv eller ändamålsenlig användning inom högkostnadsskyddet.

Läkemedlet Lumykras (sotorasib) ingår sedan augusti 2022 i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention vid monoterapi för behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med KRAS G12C-mutation, vid progression efter minst en tidigare linje av systemisk behandling.

Vid tidpunkten för beslutet fanns det inga resultat från direkt jämförande studier mellan sotorasib och relevant jämförelsealternativ i aktuell patientpopulation. Företaget valde därför att jämföra den relativa effekten mellan sotorasib och docetaxel i en matchad justerad indirekt jämförelse (MAIC). Den indirekta jämförelsen visade på en längre progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) med sotorasib jämfört mot docetaxel. Subventionsbeslutet baserades på då tillgängligt underlag.

Sedan beslutet fattades har resultat från den direkt jämförande studien CodeBreaK 200 publicerats. Resultaten från denna studie visar en effektfördel för sotorasib jämfört med docetaxel avseende PFS. Avseende OS rapporteras ingen skillnad.

TLV finner därför skäl att utreda om kostnaderna för användningen av Lumykras är rimliga i förhållande till nyttan utifrån fastställt pris. Mot bakgrund av detta har TLV beslutat att ompröva subventionen för Lumykras i syfte att utreda huruvida förutsättningarna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är fortsatt uppfyllda.

2 Icke småcellig lungcancer med KRAS G12C-mutation

2.1 Sjukdom

2.1.1 Lungcancer

Lungcancer är en histologiskt och molekylärt heterogen sjukdom som karaktäriseras av onormal och okontrollerad celltillväxt som uppstår i vävnaden i lungorna. 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 [1]. Det finns olika histologiska subtyper som delas in i skivepitelcancer och icke-skivepitelcancer. Icke-skivepitelcancer utgör merparten där adenocarcinom är den vanligast förekommande formen [1]. Det är en aggressiv sjukdom med dålig prognos.

Under perioden 2014–2018 registrerades årligen cirka 4 200 nya fall av lungcancer i det svenska Cancerregistret [2]. Incidensen av lungcancer ökar med stigande ålder. Medianålder vid insjuknade ligger kring 69 år (män 70 år, kvinnor 68 år) [2].

Det finns flera olika onkogena driver-mutationer, det vill säga genetiska avvikelser som orsakar malign transformation och tillväxt av cancercellerna [3]. Mutationer i KRAS²-genen är den vanligast förekommande onkogena förändringen i NSCLC och finns bland 20 - 40 procent av

¹ <http://www.tlv.se/lakemedel/omprovning-av-lakemedel/>

² KRAS, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

personer med lungadenocarcinom [4]. KRAS G12C är den vanligaste av alla KRAS-mutationer och utgör 11 - 13 procent av alla NSCLC-fall [5, 6]. I en svensk observationsstudie hittades KRAS-mutation hos 32 procent av patienterna diagnostiserade med NSCLC [7]. Företaget uppskattar att omkring [---] patienter per år diagnostiseras med KRAS G12C NSCLC i stadium I-IV.

2.1.2 KRAS G12C NSCLC

KRAS-genen kodar för proteinet guanosintrifosfatas ansvarig för att reglera cellproliferation och överlevnad. Denna växlar mellan aktivt och inaktivt tillstånd beroende på bindningen till guanosintrifosfat/guanosindifosfat (GTP/GDP) [8, 9]. Vid KRAS G12C-mutation ersätts aminosyran glycin med aminosyran cystein vid kodon 12. Denna strukturella förändring leder till mer aktivt guanosintrifosfatas, vilket främjar tillväxt och överlevnad av tumörceller [10].

2.1.3 Diagnos, stadiindelning och symtom

Diagnos av lungcancer utgår från anamnes, symtom, klinisk undersökning, blodprover, bild-diagnostik såsom lungröntgen, datortomografi (DT) / fluoro-deoxy-glukos-positron-emissions-tomografi (FDG-PET) och bronkoskopi [2]. För att identifiera histologisk subtyp och verifiera stadium görs en histologisk och / eller cytologisk provtagning (biopsi) [2]. Diagnos och stadiindelning ger en vägledning om behandlingsval och bedömning av prognos. I den primära utredningen av patienter med NSCLC rekommenderas molekylärpatologisk analys som inkluderar EGFR-, BRAF-, KRAS- och MET exon 14 skipping-mutationer och ALK, ROS1, RET- och NTRK-rearrangemang samt immunhistokemisk analys av PD-L1-uttryck i tumören [2]. Testning för KRAS-mutationer inklusive KRAS G12C görs idag rutinmässigt i Sverige genom NGS-paneler för de allra flesta patienter [2].

Med avancerad (stadium IIIB-IV) NSCLC, som denna omprövning avser, avses cancer som är lokalt avancerad och ej resektabel³ eller metastaserande.

Lungcancer är asymtomatiskt tidigt och under en stor del av förloppet och symtomatiskt sent i förloppet [2]. De flesta lungcancerpatienter har symtom när sjukdomen diagnostiseras, beroende på lokala, regionala, metastatiska eller systemiska effekter av sjukdomen [2]. Symtom kan vara hosta, dyspné (andnöd), hemoptyis (blodiga upphostningar), lunginflammation, bröst-och skuldersmärter och trötthet [2].

2.1.4 Prognos

Prognosen vid lungcancer är generellt dålig med en förväntad relativ 5-årsöverlevnad efter diagnos på cirka 20 procent (17 % hos män; 24 % hos kvinnor) [11], vilket gör lungcancer till den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken hos män och kvinnor i Sverige. Sett över tid har prognosen vid lungcancer förbättrats något [2]. En andel av den förbättrade långtidsöverlevnaden kan tillskrivas modern radioterapi, medan ett breddinförande av kemoterapi och modern läkemedelsbehandling framför allt har påverkat 1-, 2- och 3-årsöverlevnaden i gynnsam riktning [2].

Prognosen vid lungcancer beror på en rad kliniska och tumörrelaterade faktorer. Två av de viktigaste kliniska prognosfaktorerna är tumörstadium och patientens funktionsstatus, men även kön, ålder, tumörtyp, val av behandling och en rad tumörbiologiska egenskaper har prognostisk betydelse [2]. 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) [12, 13] Hos cirka 60 -

³ Resektabel; Möjlig att ta bort

80 procent av alla personer med lungcancer är sjukdomen långt framskriden (stadium IIIB-IV) vid diagnos [14].

Den prognostiska betydelsen av KRAS-mutation, inklusive KRAS G12C-mutation vid NSCLC är inte helt fastställd. [15, 16]. En del studier visar på en sämre prognos vid KRAS-mutation med 30 procent högre relativ risk att dö jämfört med patienter utan KRAS-mutation [17, 18]. Andra studier visar på att prognosen är densamma som för övriga patienter med avancerad NSCLC [19]. Observationsstudier i västerländska populationer indikerar att överlevnaden vid KRAS G12C-muterad avancerad NSCLC överensstämmer med resultaten för patienter med övriga KRAS-mutationer [5, 7, , 20, 21, 22]. I en svensk observationsstudie var den totala överlevnaden och den progressionsfria överlevnaden likartad för patienter med KRAS G12C-mutationer som för patienter med övriga KRAS-mutationer, vilket stärker likheten i resultat som ses specifikt för KRAS G12C-muterade patienter och för patienter med andra KRAS-mutationer [7].

2.2 Svårighetsgrad för tillståndet

Avancerad NSCLC är en symtomatisk sjukdom och majoriteten av patienterna har symtom som andnöd, hosta, smärta och trötthet [23, 24]. Symtomen försämrar patienternas hälsorelaterade livskvalitet avsevärt. Sjukdomen saknar bot. Behandlingen är palliativ och syftar till att förlänga livet. Sjukdomen är progredierande och leder till en förkortad livslängd.

TLV:s bedömning

TLV har tidigare bedömt (dnr 141/2022) svårighetsgraden för avancerad NSCLC med KRAS G12C-mutation är mycket hög. TLV finner inte skäl att frångå denna bedömning.

2.3 Population

Denna utredning omfattar följande patientpopulationer:

- Patienter med avancerad NSCLC med KRAS G12C-mutation som progredierat efter minst en tidigare systemisk behandling
- Patienter med avancerad NSCLC med KRAS G12C-mutation som progredierat efter minst en tidigare systemisk behandling och som har behandlats med docetaxel eller som inte är medicinskt lämpliga för behandling med docetaxel.

I tillägg till underlaget för den nu godkända och subventionerade patientgruppen, har företaget även skickat in ett hälsoekonomiskt underlag avseende patienter som efter progression på tidigare systemisk behandling behandlats med docetaxel eller som inte är medicinskt lämpliga för behandling med docetaxel. Medicinskt icke lämplig inkluderar patienter med exempelvis dåligt allmäntillstånd (ålder, samsjuklighet etc.), påtagliga biverkningar vid tidigare kemoterapi (benmärgssuppression, febril neutropeni, neuropati etc.) eller bristfällig eller kortvarig sjukdomskontroll vid tidigare kemoterapi.

3 Läkemedlet

Lumykras erhöll ett villkorat⁴ marknadsgodkännande från Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) den 6 januari 2022, vilket förnyades den 20 november 2023 [19]. Villkoret var att företaget skulle komma in med kompletterande information avseende effekt och säkerhet från fas III-studien CodeBreaK 200 som jämför sotorasib med docetaxel hos patienter som erhållit primärbehandling vid KRAS G12C-muterad NSCLC.

⁴ 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

3.1 Indikation

Lumykras innehåller den aktiva substansen sotorasib. Sotorasib som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad NSCLC med KRAS G12C-mutation, vid progression efter minst en tidigare linje av systemisk behandling [25].

3.2 Verkningsmekanism

Sotorasib är en KRAS G12C-hämmare som binder kovalent och irreversibelt till KRAS G12C:s unika cystein, vilket låser proteinet i ett inaktivt tillstånd. Sotorasibs inaktivering av KRAS G12C blockerar tumörcellernas signalering och överlevnad, hämmar celltillväxten och främjar celledöd i tumörer med KRAS G12C [25].

3.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos är 960 mg sotorasib en gång dagligen peroralt fram till sjukdomsprogression eller tills oacceptabel toxicitet uppträder [25]. Om toxicitet inträffar är högst två dosreduktioner tillåtna; dosreduktion 1: 480 mg (fyra 120-mg-tabletter) en gång dagligen, dosreduktion 2: 240 mg (två 120-mg-tabletter) en gång dagligen. Sotorasib måste sättas ut om inte patienten tolererar minimidosen på 240 mg en gång dagligen.

4 Behandlingsrekommendationer

Regionalt cancercentrum, RCC, publicerade i juli 2023 den senaste versionen av det Nationella vårdprogrammet för lungcancer⁵ [2]. I aktuellt vårdprogram rekommenderas patienter med KRAS G12C-mutation behandling med sotorasib vid progression efter tidigare behandling med cytostatika och/eller immunterapi. Det finns för närvarande inga andra målriktade läkemedel mot KRAS G12C än sotorasib tillgängliga på den svenska marknaden. Innan Lumykras inkluderades i läkemedelsförmånerna begränsad till den godkända indikationen för sotorasib, behandlades aktuell patientpopulation i enlighet med behandlingsrekommendationer för patienter utan behandlingsprediktiva mutationer vid avancerad NSCLC enligt beskrivning nedan.

Behandlingsval styrs av flera faktorer, däribland histologisk subtyp (skivepitel / icke-skivepitel) förekomst och nivå av PD-L1-uttryck (<50% / >50%) på tumörcellerna, patientens funktionsstatus (PS 0-1 / PS 2), biverkningar på tidigare kemoterapier och tidigare behandling.

- Som recidivbehandling efter kombinationsbehandling med platinumbaserad kemoterapi⁶ och immunterapi kan monoterapi med kemoterapi, docetaxel eller pemetrexed, övervägas förutsatt att patienten fortfarande är i PS 0, 1 eller 2.
- Vid tumörprogression under eller efter primär immunterapi med pembrolizumab (utan kemoterapi) rekommenderas kemoterapi med en platinumkombination.
- Som recidivbehandling efter primär platinumbaserad kemoterapi (utan immunterapi) bör monoterapi med en PD-1- eller PD-L1-hämmare⁷ (nivolumab, pembrolizumab eller atezolizumab), övervägas. Detta gäller främst patienter i PS 0 eller 1 men kan övervägas hos selekterade patienter i PS 2. Om behandling med PD-1-/PD-L1-hämmare inte

⁵ Nationellt vårdprogram för lungcancer, 2023-07-12 Version 7.1

⁶ Platinumbaserad kemoterapi består vanligtvis av kombinationen cisplatin/karboplatin + pemetrexed

⁷ 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.

bedöms vara indicerad vid tumörprogression efter primär platinumbaserad kemoterapi, är recidivbehandling med kemoterapierna docetaxel eller pemetrexed ett alternativ.

Baserat på behandlingsrekommendationerna kan således kemoterapi, platinumbaserad kemoterapi eller immunterapi vara aktuella alternativ vid recidivbehandling. För patienter som på grund av dåligt allmäntillstånd, påtagliga biverkningar eller bristfällig effekt på tidigare kemoterapi och som inte lämpar sig för behandling med kemoterapi finns inga specifika behandlingsrekommendationer. Palliativ behandling kan vara ett alternativ för dessa patienter.

5 Jämförelsealternativ

Enligt TLV:s allmänna råd⁸ bör jämförelser göras mot det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen.

Under denna utredning har TLV utrett två patientpopulationer; dels patienter med avancerad NSCLC med KRAS G12C mutation som har progredierat efter minst en tidigare systemisk behandling (i enlighet med indikationen för sotorasib), dels patienter som utöver ovan, har behandlats med docetaxel eller som inte är medicinskt lämpliga för behandling med docetaxel.

Patienter med avancerad NSCLC med KRAS G12C mutation som progredierat efter minst en tidigare systemisk behandling

I tidigare utredning av Lumykras (dnr 141/2022) utgick TLV från behandlingsrekommendationer och behandlingspraxis för avancerad NSCLC utan behandlingsprediktiva tumörgenetiska markörer [26], vilket även denna utredning gör. Valet av recidivbehandling styrs bland annat av vilken behandling patienten har erhållit innan. I tidigare utredning konstaterades att merparten av patienterna med avancerad NSCLC utan behandlingsprediktiva mutationer behandlas med immunterapi och platinumbaserad kemoterapi, i vilken pemetrexed vanligtvis ingår, i första linjen och med docetaxel i andra linjen. Vid recidiv rekommenderas både docetaxel och pemetrexed efter immunkemoterapi. Praxis är att inte ge samma läkemedel i efterföljande behandlingslinjer. Enligt nuvarande klinisk praxis erhåller majoriteten av patienterna docetaxel vid recidiv.

Docetaxel är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC efter behandlingssvikt på tidigare kemoterapi. Läkemedel som innehåller docetaxel tillhandahålls som generiska produkter och upphandlas av sjukvårdsregionerna. Docetaxel är en i klinisk praxis etablerad behandling med påvisad effekt och med en låg läkemedelskostnad. TLV finner anledning att anta att docetaxel är ett kostnadseffektivt jämförelsealternativ i aktuell patientpopulation. Kostnadseffektiviteten hos aktuellt jämförelsealternativ har inte utvärderats av TLV. Läkemedel som innehåller docetaxel tillhandahålls dock som generiska produkter och upphandlas av sjukvårdsregionerna.

Vad gäller platinumbaserad kemoterapi som kan vara ett kliniskt relevant jämförelsealternativ vid recidiv efter immunterapi, antar TLV att kostnadseffektiviteten ligger i paritet med den för docetaxel. Platinumbaserad kemoterapi är liksom docetaxel en behandlingsregim med låg läkemedelskostnad. Vad gäller immunterapi som kan vara ett kliniskt relevant jämförelsealternativ vid recidiv efter platinumbaserad kemoterapi, erhålls dessa till sjukvården till konfidentiella priser som inte är kända för TLV. TLV kan därför inte bedöma kostnadseffektiviteten av sotorasib mot dessa. Enligt TLV:s kännedom finns därtill inga direkta jämförande studier mellan sotorasib och ovan nämnda behandlingsalternativ, medan det finns mot docetaxel.

⁸ TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar

Mot bakgrund av vad som angetts ovan och i likhet med tidigare bedömning, är TLV:s samlade bedömning att docetaxel är relevant jämförelsealternativ till sotorasib hos vuxna patienter med avancerad NSCLC med KRAS G12C-mutation, vid progression efter minst en tidigare linje av systemisk behandling.

Patienter med avancerad NSCLC med KRAS G12C mutation som progredierat efter minst en tidigare systemisk behandling och som har behandlats med docetaxel eller som inte är medicinskt lämpliga för behandling med docetaxel.

Sotorasibs kostnadseffektivitet har även utvärderats i en subgrupp av patienter med avancerad NSCLC med KRAS G12C-mutation som progredierat efter minst en tidigare systemisk behandling och som har behandlats med docetaxel eller som inte är medicinskt lämpliga för behandling med docetaxel. Docetaxel eller annan kemoterapi bedöms inte alltid som medicinskt lämplig. Detta kan exempelvis vara vid dåligt allmäntillstånd, påtagliga biverkningar vid tidigare kemoterapi eller bristfällig eller kortvarig sjukdomskontroll vid tidigare kemoterapi. Det finns inga specifika behandlingsrekommendationer för denna patientpopulation. När alla behandlingsalternativ har uttömts är generellt det som kvarstår för dessa patienter bästa understödjande behandling.

TLV:s bedömning är att bästa understödjande behandling utgör relevant jämförelsealternativ till sotorasib i denna patientpopulation.

TLV:s bedömning

TLV har tidigare bedömt (dnr 141/2022) att docetaxel är relevant jämförelsealternativ till sotorasib för patienter med avancerad NSCLC med KRAS G12C-mutation, som progredierat efter minst en tidigare linje av systemisk behandling. Det saknas skäl att nu göra en annan bedömning.

För patienter med avancerad NSCLC med KRAS G12C-mutation, som progredierat efter minst en tidigare linje av systemisk behandling och som har behandlats med docetaxel eller som inte är medicinskt lämpliga för behandling med docetaxel, bedömer TLV att bästa understödjande behandling är relevant jämförelsealternativ till sotorasib.

6 Relativ effekt och säkerhet

I denna utredning redogörs för jämförelser mellan sotorasib och docetaxel respektive bästa understödjande behandling. Underlaget består dels av en direkt jämförelse baserat på studien CodeBreaK 200 [27], dels av indirekta jämförelser av kliniska studier där företaget hänvisar till underlag från föregående utredning [26] samt registerdata.

6.1 Kliniska studier

6.1.1 CodeBreaK 200

Tabell 1. Översikt CodeBreaK 200

Studie	Studiedesign	Population	Intervention	Jämförelsealternativ	Utfallsmått
CodeBreaK 200	Fas III, öppen, randomiserad, aktivt kontrollerad	Lokalt avancerad och ej resektabel eller metastaserande NSCLC med KRAS G12C-mutation	Sotorasib 960 mg p.o. 1 ggr per dag (QD)	Docetaxel 75 mg/m ² iv. 1 ggr var 3:e vecka (Q3W)	PFS OS HRQoL ORR (CR+PR) DOR TTR DCR

CR, komplett respons; DCR, sjukdomskontrollsfrekvens; DOR, responsduration; HRQoL, hälsorelaterad livskvalitet; ORR, objektiv responsfrekvens; OS, total överlevnad; PFS, progressionsfri överlevnad; PR, partiell respons; TTR, tid till respons

6.1.1.1 Metod

CodeBreak 200 är en öppen, randomiserad, aktivt kontrollerad, fas III-studie med syfte att studera effekten och säkerheten av sotorasib i monoterapi mot docetaxel hos patienter med KRAS G12C-muterad avancerad NSCLC efter progression på tidigare platinumbaserad kemo-terapi och immunterapi [27].

Patienterna randomiserades 1:1 till att antingen behandlas med sotorasib (960 mg peroralt en gång per dag) eller docetaxel (75 mg/m² intravenöst en gång var tredje vecka). Behandlingen pågick fram till sjukdomsprogression, död, intolerans till behandlingen som ledde till att behandlingen avbröts, påbörjande av annan cancerbehandling eller återkallande av samtycke. Patienterna stratifierades utifrån antal tidigare behandlingslinjer för avancerad sjukdom (1 vs 2 vs > 2), etiskt ursprung (asiatisk vs icke-asiatisk) och CNS-historik (ja vs nej). Patienter i docetaxelarmen med radiologiskt bekräftad sjukdomsprogression enligt RECIST v1.1 och bedömd av prövaren gavs möjlighet att korsa över till sotorasibarmen. Företaget anger att crossover från docetaxel till sotorasib påverkar den relativa effekten mellan behandlingsarmarna och har därför skickat in en ett underlag som justerar för detta. Detta beskrivs närmare i kapitel 6.1.1.3.

De huvudsakliga inklusionskriterierna i studien var avancerad NSCLC med KRAS G12C-mutation molekylärt verifierad, sjukdomsprogression under eller efter ≥ 1 tidigare behandlingslinje inklusive platinumbaserad kemoterapi och immunterapi (antingen i kombination eller individuella behandlingslinjer) och ECOG PS⁹ 0 - 1. Patienter med obehandlade, fortskridande eller symtomatiska hjärnmetastaser exkluderades från studien, medan patienter med kända behandlade/stabila hjärnmetastaser inkluderades.

Studiens primära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) definierad som tiden från randomisering till dokumenterad sjukdomsprogression (bedömd av BICR¹⁰ enligt RECIST v1.1) eller död oberoende av orsak. De huvudsakliga sekundära effektmåtten inkluderade total överlevnad (OS) definierad som tiden från randomisering till död oberoende av orsak, objektiv responsfrekvens (ORR), definierad som andel patienter med komplett (CR) eller partiell respons (PR) (bedömd av BICR enligt RECIST v1.1) samt förändring av patientrapporterade resultat (PRO) från baslinjen till vecka 12 (bedömd enligt EORTC QLQ-LC13 och EORTC QLQ-30¹¹). Utöver detta studerades bland annat responsduration (DOR) definierad som tid från PR eller CR till sjukdomsprogression (bedömd av BICR enligt RECIST v1.1) eller död oberoende av orsak, samt tid till respons (TTR) definierad som tid från randomisering till PR eller CR.

Studien påbörjades 4 juni 2020 då första patienten inkluderades. Brytdatum var 2 augusti 2022 och det datauttag som detta underlag är baserat på. Studiens beräknas pågå upp till 6,5 år, inklusive en screeningperiod på upp till 28 dagar, behandling pågår till progression följt av ett uppföljningsbesök som inträffar 30 dagar (± 7 dagar) efter den sista dosen av studieläkemedlet. Därefter följs patienterna upp till 5 år.

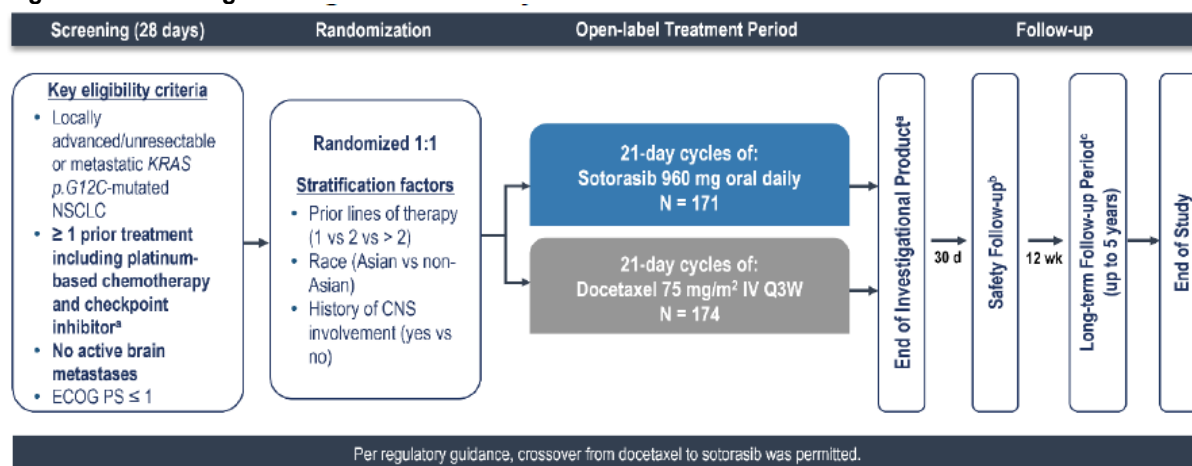
Studiedesignen för CodeBreak 200 illustreras i figuren nedan (Figur 1).

⁹ ECOG PS; Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status. En skala 0-5 med vilken man skattar individens förmåga att sköta sina dagliga aktiviteter. 0 innebär att patienten klarar all normal aktivitet utan begränsning och 5 innebär avliden patient.

¹⁰ BICR; Blinded Independent Central Review. Blindad och oberoende central granskningskommitté

¹¹ EORTC Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (EORTC LC-13) och EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) är frågeformulär för mätning av livskvalitet.

Figur 1. Studiedesign CodeBreak 200



- **Primary Endpoint:** PFS by BICR per RECIST v1.1
- **Secondary Endpoints:** Efficacy (OS^d, ORR, DOR, TTR, DCR), safety/tolerability, PRO
- ITT population analysis included all randomized patients
- Enrollment period: 4 June 2020 to 26 April 2021; Data cutoff: August 2, 2022

6.1.1.2 Patientpopulation

Totalt inkluderades 345 patienter till studien; 171 randomiserades för att få sotorasib och 174 randomiserades till att få docetaxel.

Vid tidpunkten för brytdatumet, 2 augusti 2022, stod 29 patienter på behandling; 22 (12,9%) patienter i sotorasibarmen och 7 (4,0%) patienter i docetaxelarmen. 290 patienter (84%) hade avbrutit behandlingen; 147 (86,0%) av patienterna som hade fått sotorasib och 143 (82,2%) av patienterna som hade fått docetaxel. Den primära orsaken till att behandlingen avbröts i båda armarna var sjukdomsprogression. Totalt korsades 59 patienter över till behandling med sotorasib; 46 patienter enligt studieprotokoll efter radiologiskt bekräftad sjukdomsprogression och 13 patienter fick sotorasib som efterföljande behandling vid sjukdomsprogression.

I sotorasibarmen var median behandlingstid 19,9 veckor (spann: 0,4, 101,3) administrerat över 7,0 cykler (1, 34) cykler. Den relativa median dosintensiteten var [-----]. I docetaxelarmen var median behandlingstid 12 veckor (spann: 3,0, 101,0) administrerat över 4 cykler (1, 33). Den relativa median dosintensiteten var [-----]. Bland de 46 patienterna som korsades över var median behandlingstid med sotorasib [-----] administrerade över [-----]. Den relativa dosintensiteten var [-----] för dessa patienter.

Patienterna som randomiserades till CodeBreak 200 hade en medelålder på 63,5 år och en medianålder på 64,0 år med ett åldersintervall på 32 till 88 år. Merparten hade metastaserande sjukdom (95,1%), ingen historia av CNS-engagemang (65,8%), inga levermetastaser (81,2%) och ECOG PS 1 vid screening (65,8%). Drygt hälften (55%) av patienterna hade behandlats med minst två behandlingslinjer i avancerad sjukdom. Generellt var baslinjekaraktäristika jämnt fördelade mellan de båda armarna vid randomisering. Mellan de två behandlingsarmarna var en större andel av patienterna män i sotorasibarmen jämfört med docetaxelarmen (63,7% vs 54,6%) och mindre andel hade PD-L1 ≥1% och < 50% i sotorasibarmen jämfört med docetaxelarmen (26,9% vs 40,2%). En högre andel patienter i sotorasibarmen var primärt refraktära (progression vid första röntgen) mot sin föregående behandling jämfört med docetaxelarmen (39,2% vs 32,8%) och vid cykel 1 dag 1 hade en högre andel patienter i sotorasibarmen ECOG funktionsstatus 0 jämfört med patienter i docetaxelarmen (38,6% vs 33,9%).

Patientkaraktäristika vid baslinjen i CodeBreak 200 redovisas i tabellen nedan (Tabell 2).

Tabell 2. Patientkaraktäristika (baslinjen) CodeBreak 200

Patientkaraktäristika	Sotorasib N = 171	Docetaxel N = 174
Ålder	64,0 (32 - 88)	64,0 (35 - 87)
Kön		
Män	109 (63,7%)	95 (54,6%)
Kvinnor	62 (36,3%)	79 (45,4%)
Rökningshistorik		
Aldrig	5 (2,9%)	8 (4,6%)
Nuvarande	32 (18,7%)	35 (20,1%)
Tidigare	134 (78,4%)	131 (75,3%)
ECOG		
0	59 (34,5%)	59 (33,9%)
1	112 (65,5%)	115 (66,1%)
CNS-historik		
Ja	58 (33,9%)	60 (34,5%)
Nej	113 (66,1%)	114 (65,5%)
Levermetastaser		
Ja	30 (17,5%)	35 (20,1%)
Nej	141 (82,5%)	139 (79,9%)
Histologi		
Skivepitel	1 (0,6%)	7 (4,0%)
Icke-skivepitel	169 (98,8%)	165 (94,8%)
Annan	1 (0,6%)	2 (1,1%)
Sjukdomsstadium		
Lokalt avancerad och ej resektabel	9 (5,3%)	8 (4,6%)
Metastaserad	162 (94,7%)	166 (95,4%)
Tidigare behandlingslinjer i avancerad sjukdom		
1	77 (45,0%)	78 (44,8%)
2	65 (38,0%)	69 (39,7%)
>2	29 (17,0%)	27 (15,5%)
PD-L1-uttryck		
<1%	57 (33,3%)	55 (31,6%)
≥1% till <50%	46 (26,9%)	70 (40,2%)
≥50%	60 (35,1%)	40 (23,0%)
Okänt	8 (4,7%)	9 (5,2%)

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1, programmerad dödsligand 1

Av de 174 patienter i CodeBreak 200 som randomiserades till docetaxelarmen drog 13,2 procent tillbaka sitt samtycke innan start av behandling. Företaget hänvisar till en post hoc-analys som visar att dessa patienter, jämfört med de 151 patienter som erhöll docetaxel, hade sämre utgångsläge med avseende på följande baslinjekaraktäristika (patienterna i docetaxelarmen som drog tillbaka sitt samtycke vs patienterna som erhöll docetaxel):

- Historia av CNS-metastaser (44% vs 33%)
- Refraktära mot föregående behandling (44% vs 31%)
- ECOG PS 1 (vs PS 0) (74% vs 65%)
- Levermetastaser (30% vs 19%)

6.1.1.3 Resultat

Samtliga inkluderade patienter (n=320) utgjorde den fullständiga analyspopulationen (ITT¹²-populationen) och underlaget för att utvärdera effekten. Effekten sammanfattas i tabellen nedan (Tabell 3) och härrör från brytdatum 2 augusti 2022. Medianuppföljningstiden för studien var vid denna tidpunkt 17,7 månader (16,4–20,1).

¹² ITT; Intention to treat

Tabell 3. Översikt resultat CodeBreak 200

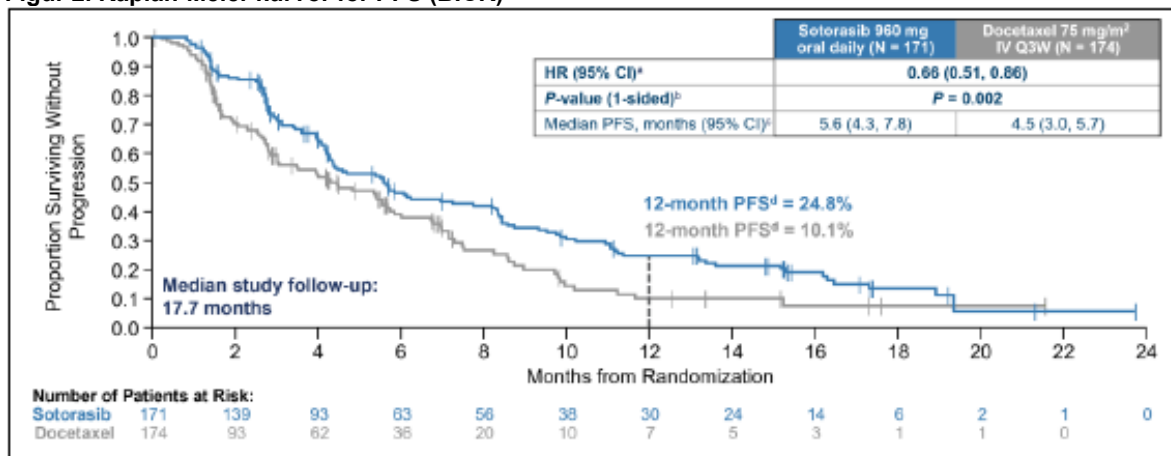
Utfall	Sotorasib N=171	Docetaxel N=174	HR (95% KI)
Median PFS	5,6 mån (4,3, 7,8)	4,5 mån (3,0, 5,7)	HR 0,66 (0,51, 0,86; p=0,0029)
Median OS	10,6 mån (8,9, 14,0)	11,3 mån (9,0, 14,9)	HR 1,01 (0,77, 1,33; p=0,539)
ORR	28,1 % (21,5, 35,4)	13,2 % (8,6, 19,2)	OR 2,6 (1,48, 4,56; p < 0.001)
DOR	8,6 mån (7,06, 17,97)	6,8 mån (4,27, 8,28)	
TTR	1,4 mån (1,2, 8,3)	2,8 mån (1,3, 11,3)	

DOR, responsduration; HR, hasardkvot; KI, konfidensintervall; OR, oddskvot; ORR, objektiv responsfrekvens; OS, total överlevnad; PFS, progressionsfri överlevnad; TTR, tid till respons

Progressionsfri överlevnad (PFS)

Det primära effektmåttet i studien var PFS. PFS definierades som tiden från randomisering till dokumenterad sjukdomsprogression (bedömd av BICR enligt RECIST v1.1) eller död oberoende av orsak. Medianuppföljningstiden för PFS var 15,2 månader (14,9, 17,3) för sotorasibarmen och 6,9 månader (5,4, 12,5) för docetaxelarmen. Median PFS var vid tidpunkten för brytdatumet, 5,6 månader (95% KI: 4,3, 7,8) i sotorasibarmen och 4,5 månader (95% KI: 3,0, 5,7) i docetaxelarmen. Med HR på 0,66 (95 % KI: 0,51, 0,86; p=0,002) visades en statistiskt signifikant fördel (34% minskning av risken för progression eller död) för sotorasib jämfört med docetaxel. Vid 12 månader var PFS 24,8 procent (95% KI: 17,9, 32,4) och 10,1 procent (95% KI: 4,7, 18,0) för sotorasib respektive docetaxel. Kaplan-Meier-kurvor för PFS för sotorasib jämfört med docetaxel redovisas i figuren nedan (Figur 2).

Figur 2. Kaplan-Meier kurvor för PFS (BICR)



Företaget har även analyserat resultatet för undergrupper bland annat utifrån tidigare behandlingslinjer, ECOG-status och CNS-historik. En effektfördel avseende PFS för sotorasib jämfört med docetaxel observerades i samtliga undergrupper. Resultaten redovisas i tabellen nedan (Tabell 4).

Tabell 4. PFS i olika subgrupper i CodeBreak 200

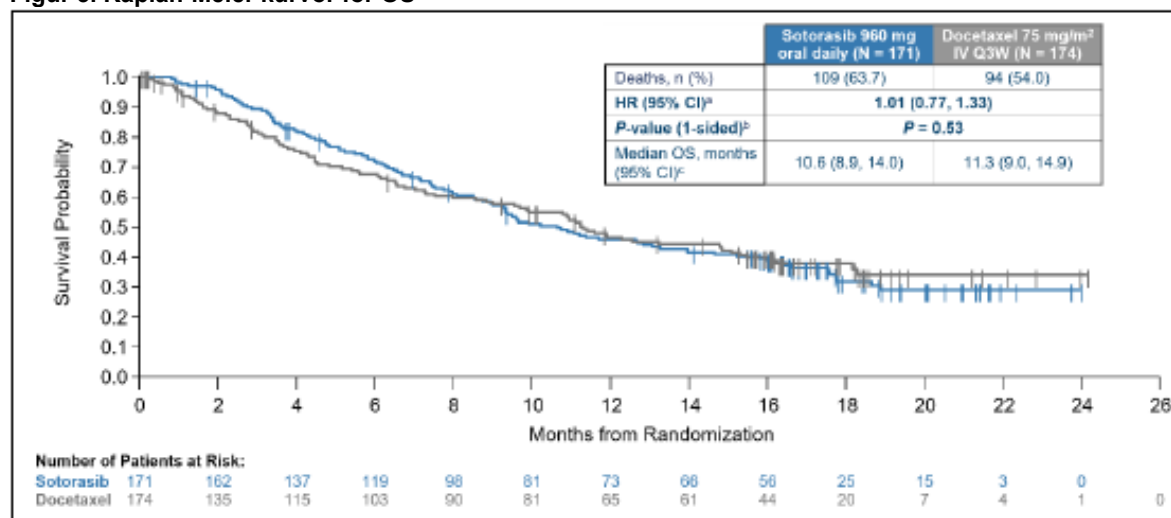
	Antal patienter		Median PFS (månader)		HR (95% KI)
	Sotorasib	Docetaxel	Sotorasib	Docetaxel	
Alla randomiserade patienter	171	174	5,5	4,5	0,66 (0,51, 0,86)
Antal tidigare behandlingslinjer					
1	77	78	4,2	4,2	0,70 (0,47, 1,04)
2	65	69	5,7	4,8	0,61 (0,40, 0,92)
>2	29	27	4,7	4,0	0,74 (0,37, 1,46)
ECOG-status vid baslinjen					
0	59	59	8,4	6,7	0,63 (0,38, 1,05)
1	172	115	4,4	2,8	0,61 (0,44, 0,84)
CNS-historik					
Ja	58	60	4,4	2,9	0,53 (0,34, 0,82)
Nej	113	114	5,7	5,7	0,74 (0,53, 1,03)

CNS, centrala nervsystemet; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, hasardkvot; KI, konfidensintervall; PFS, progressionsfri överlevnad

Total överlevnad (OS)

Ett av de sekundära effektmåten i studien var OS. OS definierades som tiden från randomisering till död oberoende av orsak. Median OS var vid tidpunkten för brytdatumet, 10,6 månader (95% KI: 8,9, 14,0) i sotorasibarmen och 11,3 månader (95% KI: 9,0, 14,9) i docetaxelarmen. Med HR på 1,01 (95% KI: 0,77, 1,33; p=0,53) visades ingen statistiskt signifikant skillnad mellan sotorasib jämfört med docetaxel avseende OS. Kaplan-Meier-kurvorna för OS för sotorasib jämfört med docetaxel redovisas i figuren nedan (Figur 3).

Figur 3. Kaplan-Meier kurvor för OS



Känslighetsanalys OS

Företaget utförde en känslighetsanalys för att justera för effekten av crossover från docetaxel till sotorasib. Analysmetoden som användes för att uppskatta hasardkvoten bestod av en 2-stegsmodellmetod. Metoden har utvecklats för randomiserade studier inom onkologi där crossover är tillåten efter en definierad sjukdomsrelaterad tidpunkt (t.ex. sjukdomsprogression) [28]. Tidpunkten för progression användes som en sekundär baslinje och estimerade behandlingseffekten hos patienter på docetaxel som korsades över jämfört med patienter på docetaxel som inte korsades över. Uppskattningen gjordes genom att anpassa en så kallad "accelerated failure time model" (Weibull), som inkluderade kovariater uppmätta vid tidpunkten för progression, på docetaxel-data efter progression. Accelerationsfaktorn användes sedan för att

justera överlevnadstiderna för crossover-patienterna och uppskatta OS som skulle ha observerats i docetaxel-armen om patienterna inte hade korsats över till sotorasib. En justerad HR erhöles baserat på en Cox proportionell hasardmodell som jämförde de justerade OS-tidpunkterna för docetaxel-armen med de observerade OS-tidpunkterna för sotorasib-armen. Den crossover-justerade HR som genererades för OS var 0,82 (95% KI: 0,14, 1,33). Analysen inkluderade både patienter som korsats över till behandling med sotorasib enligt protokoll samt utanför protokoll (EAP¹³ / kommersiell sotorasib). Resultaten redovisas i tabellen nedan (Tabell 5). Alternativa crossover-justeringsmetoder som övervägdes inkluderade Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) [29] och Inverse Probability of Censoring Weighting (IPCW) [30], men dessa ansågs inte lämpliga på grund av metodologiska begränsningar.

Tabell 5. Ojusterad och justerad HR för OS

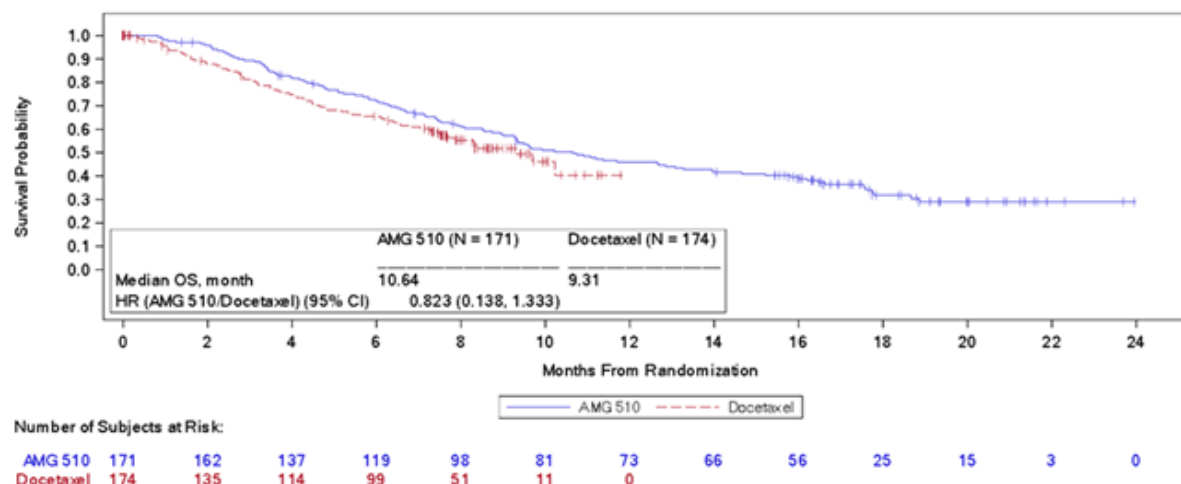
Studie	Sotorasib N=171	Docetaxel N=174	HR (95% KI) ^a
Ojusterad analys	10,64 mån (8,9, 14,0)	11,3 mån (9,0, 14,9)	1,010 (0,766, 1,331)
Justerad analys	10,64 mån (8,9, 14,0)	9,32 mån ^b	0,823 (0,138, 1,333)

a) HR uppskattas baserat på en Cox proportionell hasardmodell stratifierad med randomiseringsfaktorer. 95% KI uppskattas med hjälp av bootstrapping (1000 prover). 2-stegsmodellen inkluderar omcensurering.

b) Konfidensintervall är inte redovisat

Kaplan-Meier-kurvor för OS för sotorasib jämfört med docetaxel baserat på den crossoverjusterade analysen redovisas i figuren nedan (Figur 4).

Figur 4. Kaplan-Meier kurvor för OS i crossover-justerad analys



Patientrapporterade resultat (PRO)

Ett sekundärt effektmått i CodeBreaK 200 var att jämföra förändringen från baslinje till vecka 12 avseende patientrapporterade resultat (PROs) baserat på EORTC QLQ-C30 och EORTC QLQ-LC13 [31, 32]. Patientrapporterade resultat visade en fördel för sotorasib jämfört med docetaxel avseende tid till försämring av globalt hälsotillstånd (HR=0,69; 95% KI: 0,53, 0,91; p=0,005), fysisk funktion (HR=0,69; 95% KI: 0,52,0,92; p=0,007) samt cancerrelaterade symtomen dyspné (HR=0,63; 95% KI: 0,48, 0,83) och hosta (HR=0,55; 95% KI: 0,38, 0,80). För bröstsmärta kunde ingen fördel för sotorasib observeras (HR=0,84; 95% KI: 0,60, 1,18).

Total responsfrekvens (ORR)

Total responsfrekvens (ORR), definierad som andel patienter med komplett (CR) eller partiell respons (PR) (bedömd av BICR enligt RECIST v1.1) uppnåddes för 48 patienter (CR för 2

¹³ EAP; Early Access Program

patienter, PR för 46 patienter) i sotorasibarmen och för 23 patienter (alla PR) i docetaxelarmen. I armarna sotorasib och docetaxel var 28,1 procent (95% KI: 21,5, 35,4) respektive 13,2 procent (95% KI: 8,6, 19,2). Oddskvoten för objektivi svar var högre bland patienter randomiserade till sotorasibarmen jämfört med de som randomiserades till docetaxel (OR=2,6; 95% KI: 1,48, 4,56; $p < 0,001$).

6.1.1.4 Säkerhet

Säkerhetspopulationen i CodeBreaK 200 bestod av 320 patienter som hade erhållit minst 1 dos av studieläkemedel.

Behandlingsrelaterade biverkningar påvisades hos 70 procent i sotorasibarmen jämfört med 86 procent i docetaxelarmen. Behandlingsrelaterade biverkningar oavsett svårighetsgrad som uppträdde hos > 10 procent av patienterna inkluderade diarré (33,7%), illamående (14,2%), minskad aptit (10,7%), ökad ALAT och ASAT (10,1% vardera) i sotorasibarmen; och trötthet (25,2%), alopeci (20,5%), illamående (19,9%), diarré (18,5%), anemi (17,9%), minskad aptit (13,9%), stomatit (11,3%) och asteni och förstoppning (11% vardera) i docetaxelarmen.

Behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar (TRAE) av grad ≥ 3 rapporterades hos 33,1 procent och 40,4 procent i sotorasibarmen respektive docetaxelarmen, och av dessa hade cirka 13 procent respektive 6 procent TRAE av grad 4. Allvarliga behandlingsrelaterade biverkningar (SAE) inträffade hos 10,7 procent av patienterna i sotorasibarmen och hos 22,5 procent av patienterna i docetaxelarmen. De mest frekvent rapporterade behandlingsrelaterade SAE:s var diarré (1,8%), läkemedelsinducerad leverskada och hypertransaminasemi (1,2 % vardera) i sotorasibarmen; och febril neutropeni (4,6%), lunginflammation (3,3 %), anemi (2,0%), diarré, trötthet, sjukdomskänsla, pneumonit, sepsis och stomatit (1,3% vardera) i docetaxelarmen.

Dosjustering på grund av biverkningar krävdes hos 15 procent och 29 procent av patienterna i sotorasib respektive docetaxel behandlingsarmen. Den vanligaste rapporterade orsaken till dosjustering i behandlingsgruppen med sotorasib var diarré (8,3%), ökat ALAT (3,6%), ökat ASAT (1,8%) och ökat ALP (0,6%). I docetaxelarmen var de vanligaste rapporterade orsakerna till dosjustering neutropeni (4,6%), trötthet (4,0%), asteni (3,3 %) och diarré (2,0 %). Behandlingsavbrott på grund av biverkningar rapporterades hos 50,9 procent av patienterna i sotorasibarmen och hos 27,8 procent av patienterna i docetaxelarmen. De vanligaste rapporterade orsakerna till behandlingsavbrott i sotorasibarmen var diarré (15,4%), ökat ALAT (5,9%), ökat ALAT (5,3%), illamående (4,7 %), minskad aptit (3,0 %) och trötthet (1,2%). I docetaxelarmen berodde behandlingsavbrott på lunginflammation (4,6 %), trötthet (3,3 %) och illamående (0,7 %).

Sammanfattningsvis, de vanligaste biverkningarna som rapporterats för sotorasib och docetaxel i CodeBreaK 200 överensstämde med biverkningar som tidigare observerats med de individuella behandlingarna. Sotorasib tolererades väl med en lägre incidens av grad ≥ 3 och allvarliga TRAE jämfört med docetaxel.

6.2 Indirekta jämförelser och övriga underlag

Med hänvisning till begränsningar för OS-data från CodeBreaK 200 samt skillnader i data avseende effekt och patientkaraktäristika mellan CodeBreaK 200 och registerdata bland annat från svenska lungcancerregistret, har företaget som jämförelse till CodeBreaK 200 redovisat data från andra källor. En översikt av de datakällor som detta kapitel omfattas av presenteras i nedanstående tabell (Tabell 6). Medianuppföljningstid anges då detta finns tillgängligt.

Tabell 6. Översikt av övriga datakällor

Datakälla	Studiedesign	Behandling	Databrytpunkt Medianuppföljningstid
CodeBreak 100	Öppen, enkelarmad, fas-II-studie	Sotorasib (n=126)	1 september 2020 Medianuppföljningstid 15,3 mån
CodeBreak 100 2L+ långtidsuppföljning	Öppen, enkelarmad, fas-II-studie	Sotorasib (n=174)	22 februari 2022 Medianuppföljningstid 24,9 mån
EAP studie 436	Registerdata	Sotorasib (n=147)	8 november 2022 Medianuppföljningstid 13,6 mån
NLCR	Registerdata	Sotorasib (n=[---])	[-----]
NLCR	Registerdata	Sotorasib (n=[---])	[-----] Medianuppföljningstid [---] mån
Läkemedelsregistret (Socialstyrelsen)	Registerdata	Sotorasib	30 augusti 2023
NLCR	Registerdata	SOC ^a (n=[---])	[-----]
Flatiron US	Registerdata	Docetaxel (n=295)	31 mars 2021

EAP, Expanded Access Program; NLCR, Nationella lungcancerregistret; SOC, Standard of Care (standardbehandling)

a) SOC, standardbehandling; [-----]
[-----]

6.2.1 CodeBreak 100

CodeBreak 100 var en öppen, enkelarmad fas II-studie där 126 patienter med KRAS G12C-muterad avancerad NSCLC behandlades med sotorasib i monoterapi [33]. Patienter skulle ha sviktat på antingen platinumbaserad kemoterapi eller immunterapi och maxtaget för antal tidigare behandlingslinjer var 3.

Medianåldern för patienterna var 62,9 år, 70 procent hade ECOG PS 1 och 21 procent CNS-metastaser. 43 procent fick sotorasib som andra linjens (2L) behandling, 35 procent som tredje linjens (3L) behandling och 22 procent som fjärde linjens (4L) behandling. Sammantaget hade 81 procent av patienterna erhållit både platinumbaserad cytostatika och immunterapi.

Vid en analys efter en medianuppföljning på 15,3 månader var median PFS 6,8 månader (95% KI: 5,1, 8,2) (n=124) och median OS 12,5 månader (95% KI: 10,0, NE) (n= 126). En subgruppsanalys med fokus på OS-data visade att de patienter som fick sotorasib i 2L uppnådde median OS på 17,7 månader (95% KI: 7,9, NE) jämfört med de patienter som fick sotorasib i 3L (mOS=11,5 månader [95% KI: 8,8, NE]) respektive 4L (mOS=12,5 månader [95% KI: 8,0, NE]).

Vid en längre medianuppföljning för OS på 24,9 månader poolades data för att även inkludera de 48 patienterna från fas 1-delen som matchade fas 2-delen av studien [34]. Utfall för median PFS och median OS var jämförbara hos de nu 174 patienterna (mPFS= 6,3 månader [95% KI: 5,3, 8,2], mOS= 12,5 månader [95% KI: 10,0, 17,8]) som hade erhållit sotorasib i 2L+ (2L, 3L eller 4L). 2-års-överlevnad uppnåddes hos 32,5 procent av patienterna.

6.2.2 Expanded Access Program (EAP)

Expanded Access Program (EAP)-studie 436 (NCT04667234) inkluderade patienter behandlade med sotorasib före regulatoriskt godkännande ("compassionate use") [35, 36]. Totalt inkluderades 147 patienter och 49 olika centra. Medianåldern var 66 år, 75 procent hade ECOG PS 0-1 och resterande 25 procent hade ECOG PS 2 och 33 procent hade CNS-metastaser. 38 procent av patienterna hade fått en tidigare behandlingslinje, 32 procent två tidigare linjer och

29 procent tre eller fler tidigare behandlingslinjer. Över hälften av patienterna hade således erhållit sotorasib i 3L eller senare.

Med en medianuppföljning på 13,6 månader (95% KI: 11,1, 14,6) var median OS för hela populationen 9,5 månader (95% KI: 8,6, 12,0). Subgruppsindelning baserat på antal tidigare behandlingslinjer visade en median OS på 10,5 månader (95% KI: 7,9, 12,5) för patienter behandlade i 2L (n=56), 11,3 månader (95% KI: 8,6, NE) för patienter behandlade i 3L (n=47) och 7,2 månader (95% KI: 5,7, 12,0) för patienter behandlade i 4L eller senare (n=42).

Från en tidigare databrytpunkt (n=92) var median PFS 6,7 månader (95% KI: 4,6, 8,3) [37]. Subgruppsindelning baserat på antal tidigare behandlingslinjer visade på en median PFS på 5,9 månader (95% KI: 3,1, 7,7) för patienter behandlade i 2L (n=32), 8,3 månader (95% KI: 6,3, 9,7) för patienter behandlade i 3L (n=31) och 6,7 månader (95% KI: 3,6, 9,4) för patienter behandlade i 4L eller senare (n=28).

6.2.3 Nationella lungcancerregistret (NLCR)

Data för sotorasib har inhämtats från det nationella lungcancerregistret (NLCR) vid två olika tillfällen.

I den första analysen identifierades [---] patienter som behandlats med sotorasib från [-----] till [-----]. [-----]. [-----].

[-----]. Företaget uppger att [-----] av patienterna påbörjade behandling med sotorasib i [-----] och därmed i senare linjer än vad man i dagsläget förväntar sig i och med att sotorasib i allmänhet sätts in i 2L.

Totalöverlevnad definierades som tid från första startdatum¹⁴ till datum för död (händelse) oavsett dödsorsak eller sista uppföljningsdag [-----], beroende på vilket datum som inträffade först. PFS definierades som tid från första startdatum till datum för recidiv (händelse), datum för död (händelse) eller sista uppföljningsdag [-----] då patienten censureras, beroende på vilket datum som inträffade först. Median OS uppskattas till omkring [---] månader och median PFS till omkring [-] månader. Kaplan-Meier-kurvorna för OS respektive PFS redovisas i figurerna nedan (Figur 5, Figur 6).

Figur 5. Kaplan-Meier-kurvor för OS för sotorasib från NLCR [-----]

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

¹⁴ Startdatum; tidpunkten vid vilken patienten hämtade ut sitt recept

Figur 6. Kaplan-Meier-kurvor för PFS för sotorasib från NLCR [-----]

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

I en uppföljande analys med OS-data från NLCR och IPÖ¹⁵ identifierades [--] patienter som behandlats med sotorasib från [-----] [39]. Fördelningen av patienterna utifrån behandlingslinje och ECOG PS redovisas i tabellerna nedan (Tabell 7, Tabell 8). Omkring [-----] av patienterna hade erhållit sotorasib i [-----] och cirka [--] procent av patienterna hade ECOG PS [---] vid behandlingsstart med sotorasib i [-----].

Tabell 7. Behandlingslinje uppdelat på ECOG PS [-----]

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

Tabell 8. Behandlingslinje uppdelat på ECOG PS [-----]

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

Totalöverlevnad definierades på samma sätt som vid tidigare databrytpunkt, men med en senare sista uppföljningsdag [-----]. Medianuppföljningstiden var [---] månader. Median OS uppskattas till omkring [---] månader och motsvarar överlevnadsdata från tidigare databrytpunkt redovisat ovan. Kaplan-Meier-kurvan för OS redovisas nedan (Figur 7).

¹⁵ IPÖ; Individuell patientöversikt

Figur 7. OS för sotorasib från Nationella lungcancerregistret [-----]

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

Företaget har även skickat in överlevnadsdata utifrån behandlingslinje [-----] och funktionsstatus (Tabell 9). För patienter i [-----] med ECOG PS 2 estimeras median OS till cirka [--] månader. Företaget anger att data ger stöd för att sotorasib har effekt i [-----] och vid [-----], men framhåller att underlaget är litet och att uppföljningstiden är kort.

Tabell 9. Överlevnadssannolikhet för [-----]

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

Även data för [---] patienter diagnostiserade med avancerad KRAS G12C-muterad NSCLC år 2016 – 2019 och behandlade med docetaxel eller annan kemoterapi i 2L har inhämtats från NLCR [40]. Den genomsnittliga åldern vid diagnos var [----] år. Vid diagnos hade [-----]. För hela gruppen, varav [-] procent fick docetaxel, [-] procent platinumbaserad kemoterapi i kombination med immunterapi och [-] procent immunterapi i monoterapi, var median OS [-----] och median PFS [-----] från start av 2L.

6.2.4 Amerikansk registerstudie

Resultat från en retrospektiv observationsstudie av vuxna KRAS-muterade NSCLC-patienter som behandlats med docetaxel i 2L+ identifierades i Flatiron Health (FH) databasen och FH-Foundation Medicine advanced NSCLC clinicogenomic databasen mellan 1 januari 2011 och 31 mars 2021 [41]. 677 patienter identifierades varav 295 (44%) hade en KRAS G12C-mutation. Av dessa hade nästan 69 procent påbörjat behandling med docetaxel under 2017 eller senare.

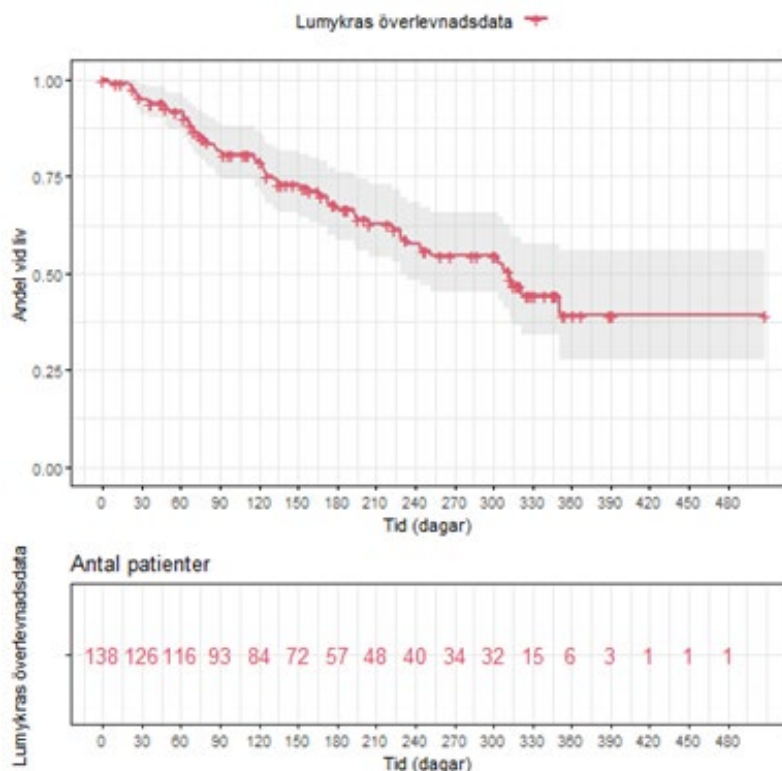
47 procent fick docetaxel i 2L, 35 procent i 3L, 15 procent i 4L och 6 procent som 5L+. 59 procent av docetaxelkurerna var kombinationer, främst med ramucirumab, och 41 procent var monoterapi. Närmare 68 procent av patienterna hade fått immunterapi innan start av docetaxel.

Median OS och median PFS uppskattades separat för 2L, 3L och 4L samt gemensamt för 2L+ för patienter med minst 6 månaders uppföljning. Median OS var 6,2 månader (2L), 5,6 månader (3L) respektive 6,0 månader (2L+) och median PFS var 3,6 månader (2L), 3,0 månader respektive 3,4 månader (2L+).

6.2.5 Socialstyrelsens hälsodataregister (Läkemedelsregistret)

TLV har inhämtat data från Socialstyrelsens hälsodataregister från september 2022 till och med augusti 2023 för att analysera överlevnaden efter påbörjad behandling med sotorasib [42]. Både öppenvård och slutenvård är inkluderad. Samtliga individer med minst en expediering av sotorasib i Läkemedelsregistret inkluderades. Totalt inkluderades 138 individer i analysen. Antal dagar mellan första expediering och död användes för att konstruera en Kaplan-Meier kurva. Individer som fortfarande var vid liv vid datauttaget (datum för död saknas) censurerades vid den tidpunkt då sista registrering att patienten var vid liv fanns tillgänglig, d.v.s. att det fanns någon expediering av något läkemedel i läkemedelsregistret eller vårdbesök i patientregistret. Resultatet visas i figuren nedan (Figur 8) där grå yta är 95% konfidensintervall av överlevnadskurvan. Baserat på dessa registerdata uppskattas median OS till omkring 10,4 månader.

Figur 8. Överlevnadsdata för sotorasib från Socialstyrelsens hälsoregister



6.2.6 Jämförelse CodeBreaK 200, CodeBreaK 100 och registerdata

Patientkaraktäristika

Företaget framför att patientkaraktäristika skiljer sig åt mellan CodeBreaK 200 och CodeBreaK 100, och att patienter i CodeBreaK 100 i högre grad ser ut att motsvara patienter

som behandlas med sotorasib i svensk klinisk praxis idag. I CodeBreaK 200 fanns inga begränsningar i antal tidigare behandlingslinjer, och patienterna skulle ha erhållit både platinumbaserad cytostatika och immunterapi för sin avancerade sjukdom. I CodeBreaK 100 fanns en begränsning i antal tidigare behandlingslinjer (max 3 tidigare behandlingslinjer), och det räckte med att patienter skulle ha erhållit antingen platinumbaserad cytostatika eller immunterapi för sin avancerade sjukdom i tidigare linje(r). Utöver detta anger företaget att vissa karaktäristika stämmer bättre överens för svenska registerdata och CodeBreaK 100 än för svenska registerdata och CodeBreaK 200. I tabellen nedan (tabell 10) redovisas en översikt över patientkaraktäristika från dessa datakällor.

Tabell 10. Översikt över patientkaraktäristika för CodeBreaK 200, CodeBreaK 100 och svenska registerdata

Patientkaraktäristika	CodeBreaK 200 (n=345)	CodeBreaK 100 (n=126)	NLCR ^a (n=[--])
Ålder (genomsnitt)	64,0	62,9	[---]
Kön, kvinnor	36,3%	50,0%	[---]
ECOG, 0/1/≥2	35% / 66% / 0%	30% / 70% / 0%	[-----]
CNS-historik (ja)	33,9%	21%	[---]
Tidigare behandlingslinjer ^b (1/2/>2)	45% / 39% / 16%	43% / 35% / 22%	[-----]
Kemoterapi + immunterapi	98%	83%	[---] ^c

a) Data baserat på [--] NSCLC-patienter med KRAS G12C-mutation från start av 2L behandling.

b) Avser behandlingslinjer i avancerad sjukdom för CodeBreaK 200 och CodeBreaK 100. Samtliga har erhållit primärbehandling.

c) Uppskattning baserat på intervjubaserad nationell undersökning med [-----]
-----]

Effekt

Företaget anser att resultaten från registerdata för sotorasib är i linje med data från CodeBreaK 100 och CodeBreaK 200, medan svenska registerdata för docetaxel/standardbehandling tillsammans med input från kliniker tyder på att docetaxelarmen i CodeBreaK 200 överpresterar för OS. Företaget hänvisar även till data för docetaxel i SELECT-1 som ingick i den indirekta jämförelsen vid föregående ansökan (dnr 141/2022) och registerdata från USA (Flatiron). I tabellen nedan (Tabell 11) sammanfattas resultaten avseende median PFS och median OS för sotorasib respektive docetaxel. Konfidensintervall anges i de fall dessa finns tillgängliga.

Tabell 11. Översikt över mPFS och mOS från olika datakällor

Studie	Sotorasib		Docetaxel	
	mPFS	mOS	mPFS	mOS
CodeBreaK 200 sotorasib (n=171) docetaxel (n=174)	5,6 mån (4,3, 7,8)	10,6 mån (8,9, 14,0)	4,5 mån (3,0, 5,7)	11,3 mån (9,0, 14,9) 9,2 mån (crossoverjusterad)
CodeBreaK 100 (n=126)	6,8 mån (5,1, 8,2)	12,5 mån (10,0, NE)	NA	NA
CodeBreaK 100 2L+ långtidsdata (n=174)	6,3 mån (5,3, 8,2)	12,5 mån (10,0, 17,8)	NA	NA
EAP Study 436 (n=148)	5,9 mån ^a (3,1, 7,7)	10,5 mån ^a (7,9, 12,5)	NA	NA
NLCR (n=[--])	[---] mån	[---] mån	[---]	[---]
NLCR (n=[--])	[-----]	[---] mån	[---]	[---]
NLCR (n=[--])	[---]	[---]	[---] mån ^b	[---] mån ^b
Flatiron 2L+ (n=259)	NA	NA	3,4 mån	6,0 mån
SELECT-1 (n=256)	NA	NA	2,8 mån	7,9 mån
Läkemedelsregistret (n=138)	Ej rapporterat	10,4 mån	NA	NA

a) Avser patienter som har erhållit en tidigare behandlingslinje; n=32 för PFS och n=56 för OS

b) SOC, standardbehandling; [-----]
-----]

TLV har i nedanstående figur (Figur 9) sammanställt överlevnadsdata för sotorasib från CodeBreaK 200, CodeBreaK 100, det nationella lungcancerregistret samt läkemedelsregistret.

Figur 9. Kaplan-Meier-kurvor för OS från olika datakällor

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

6.2.7 Indirekt jämförelse sotorasib vs BSC

Sotorasibs kostnadseffektivitet har även utvärderats i en subgrupp av patienter med avancerad NSCLC med KRAS G12C-mutation som progredierat efter minst en tidigare systemisk behandling och som tidigare har behandlats med docetaxel eller patienter som inte är medicinskt lämpade för behandling med docetaxel. Företaget har skickat in underlag för patienter där sotorasib jämförs med BSC hos patienter som tidigare har behandlats med platinumbaserad kemoterapi vid avancerad NSCLC [43]. Det finns inga direkta jämförande studier mellan sotorasib och BSC inom detta användningsområde. Företaget har därför analyserat den relativa effekten av sotorasib jämfört med BSC genom en indirekt jämförelse där data för sotorasib härrör från den crossoverjusterade analysen av CodeBreaK 200 och data för BSC härrör från TAX 317-studien [43]. Docetaxel var den gemensamma nämnaren.

CodeBreaK 200

CodeBreaK 200 finns beskrivet i sektion 6.1.1.

TAX 317

TAX 317 var en randomiserad, oblindad, fas III-studie med primärt syfte att utvärdera överlevnaden vid behandling med docetaxel jämfört med BSC hos patienter med NSCLC som tidigare behandlats med platinumbaserad kemoterapi. Sekundära effektmått inkluderade ORR (endast docetaxelarmen), PFS, toxicitet och livskvalitet. Patienter med IIIB/IV NSCLC, tidigare en eller flera platinabaserade kemoterapiregimer och ECOG PS 0-2, stadium inkluderades i studien. Patienterna stratifierades efter funktionsstatus och bästa svar på platinumbaserad kemoterapi och randomiserades därefter till behandling med docetaxel 100 mg/m² (49 patienter), docetaxel 75 mg/m² (55 patienter) eller BSC (100 patienter). Patienterna utvärderades var tredje vecka. Median OS för patienter med docetaxel 75 mg/m² jämfört med BSC-patienter,

var 7,5 vs 4,6 månader (log-rank test, $p=0,010$; 1-års-överlevnad, 37% vs 11%; χ^2 test, $p=0,003$). Cox-modellering genomfördes för att bestämma effekten av flera prognostiska variabler med betydelse för överlevnaden. Efter justering av baslinjekaraktäristika avseende funktionsstatus, tumörstadium, antal involverade organ, antal tidigare kemoterapiregimer och total baslinjepoäng på lungcancersymtomskalan, konstaterades att behandling med docetaxel var associerad med signifikant förlängning av överlevnaden jämfört med BSC (HR=0,484; $p=0,004$). Median PFS var längre med docetaxel 75 mg/m² än med BSC (10,6 respektive 6,7 veckor; $p<,001$). PFS HR för docetaxel vs BSC rapporterades inte i publikationen. Nedan redovisas en naiv jämförelse av resultaten i CodeBreak 200 respektive TAX 317 (Tabell 12).

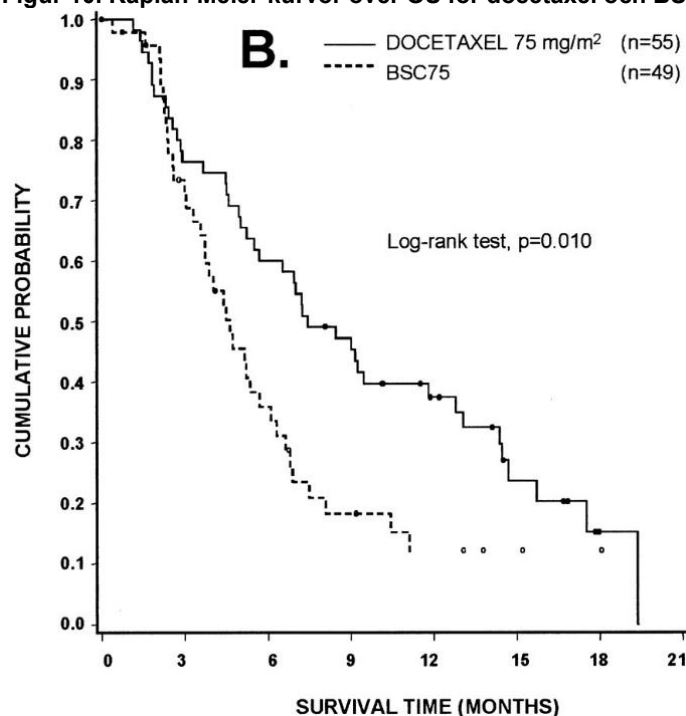
Tabell 12. Översikt över mPFS och mOS från CodeBreak 200 och TAX 317

Effekt	CodeBreak 200		TAX 317	
	Sotorasib N = 171	Docetaxel N = 174	BSC N=100	Docetaxel (75 mg/m ²) N =55
mOS	11,3 mån (9,0, 14,9)	9,2 mån (crossoverjusterad)	4,6 månader	7,5 månader
mPFS	5,6 mån (4,3, 7,8)	4,5 mån (3,0, 5,7)	6,7 veckor	10,6 veckor

BSC; bästa understödjande behandling; HR, hasardkvot; OS, total överlevnad; PFS, progressionsfri överlevnad

Nedan (Figur 10) illustreras Kaplan-Meier-kurvorna för OS för BSC och docetaxel (75 mg/m²) från TAX 317.

Figur 10. Kaplan-Meier-kurvor över OS för docetaxel och BSC i TAX 317



Sotorasib har inte specifikt utvärderats bland patienter som behandlats med docetaxel eller som inte är medicinskt lämpliga för behandling med docetaxel. Företaget anför att patientegenskaperna i CodeBreak 200 är relevanta för ovan nämnda subgrupper och hänvisar bland annat till att över hälften av patienterna i CodeBreak 200 erhållit två eller fler tidigare behandlingslinjer innan inklusion i studien. Nedan redovisas baslinjekaraktäristika i CodeBreak 200 och i TAX 317 (Tabell 13). Data för CNS-historik och PD-(L)1-uttryck saknas i TAX 317-studien.

Tabell 13. Baslinjekaraktäristika i CodeBreak 200 och TAX 317

Patientkaraktäristika	CodeBreak 200		TAX 317	
	Sotorasib N = 171	Docetaxel N = 174	BSC N=100	Docetaxel (75 mg/m ²) N =55
Ålder	64,0 ^a (32-88)	64,0 ^a (35-87)	61 ^b (28-77)	61 ^b (37-73)
Kön				
Män	109 (63,7%)	95 (54,6%)	65 (65,0%)	35 (63,6%)
Kvinnor	62 (36,3%)	79 (45,4%)	35 (35,0%)	20 (36,4%)
ECOG				
0	59 (34,5%)	59 (33,9%)	22 (22,0%)	13 (23,6%)
1	112 (65,5%)	115 (66,1%)	53 (53,0%)	28 (50,9%)
2	0 (0%)	0 (0%)	25 (25,0%)	14 (25,5%)
CNS-historik				
Ja	58 (33,9%)	60 (34,5%)	Ej tillgänglig	Ej tillgänglig
Nej	113 (66,1%)	114 (65,5%)	Ej tillgänglig	Ej tillgänglig
Sjukdomsstadium				
Lokalt avancerad och ej resektabel (IIIA/B)	9 (5,3%)	8 (4,6%)	19 (19,0%)	15 (27,3%)
Metastaserad (IV)	162 (94,7%)	166 (95,4%)	81 (81,0%)	40 (72,7%)
Tidigare behandlingslinjer i avancerad sjukdom				
1	77 (45,0%)	78 (44,8%)	76 (76,0%)	44 (80,0%)
2	65 (38,0%)	69 (39,7%)	15 (15,0%)	7 (12,7%)
> 2	29 (17,0%)	27 (15,5%)	9 (9,0%)	4 (7,3%)
PD-L1-uttryck				
<1%	57 (33,3%)	55 (31,6%)	Ej tillgänglig	Ej tillgänglig
≥1% till <50%	46 (26,9%)	70 (40,2%)	Ej tillgänglig	Ej tillgänglig
≥50%	60 (35,1%)	40 (23,0%)	Ej tillgänglig	Ej tillgänglig
Okänt	8 (4,7%)	9 (5,2%)	Ej tillgänglig	Ej tillgänglig

a) Genomsnittlig ålder

b) Medianålder

Det finns inga resultat specifika för de aktuella subpopulationerna för sotorasib. Istället användes sotorasibdata för hela populationen i CodeBreak 200 som proxy för OS och PFS i dessa subpopulationer.

Skillnader i baslinjekaraktäristika justerades inte för i den indirekta jämförelsen. Den relativa effekten mellan sotorasib och BSC uppskattades enligt beskrivning som följer. [-----

-----]. Detaljer för beräkningarna återges i tabellen nedan (tabell 14).

Tabell 14. Estimerad HR för OS och PFS för sotorasib vs BSC

HR	Sotorasib vs docetaxel (CodeBreak 200)	Docetaxel vs BSC (TAX317)	Sotorasib vs BSC	Beräkning
HR OS	0,823	0,484	[-----]	[-----] ----- ----- ----- -----]
HR PFS	0,66	Ej rapporterat	[-----]	[-----] ----- ----- ----- -----]

BSC; bästa understödjande behandling; HR, hasardkvot; OS, total överlevnad; PFS, progressionsfri överlevnad

TLV:s diskussion

Sotorasib vs docetaxel

Patientpopulation

TLV bedömer att patientpopulationen i CodeBreak 200 stämmer ganska väl överens med svenska patienter med avancerad NSCLC som progredierat i sin sjukdom vid tidigare systemisk behandling. Det finns dock vissa skillnader. En sådan är funktionsstatus. Medan enbart patienter med ECOG PS 0-1 inkluderades i studien förväntas patienter med ECOG PS 2 behandlas med sotorasib eller annan behandling i 2L+ i klinisk praxis. I data från NLCR hade cirka [-----] av patienterna ECOG PS 2 eller högre. En annan skillnad är ålder. Svenska patienter med avancerad NSCLC förefaller [-----] vid start av 2L+ behandling jämfört med studiepopulationen. Både sämre allmäntillstånd (högre ECOG PS) och ålder är egenskaper som kan förväntas leda till kortare progressionsfri överlevnad och total överlevnad. En ytterligare skillnad är könsfördelningen. I CodeBreak 200 bestod drygt en tredjedel av populationen av kvinnor medan i data från NLCR var omkring [-----] kvinnor. Det är oklart i vilken riktning kön förväntas påverka resultaten. Företaget har också framfört att det är färre patienter i svensk klinisk praxis som i tidigare behandlingslinje erhållit immunoterapi och kemoterapi i kombination (omkring [-----]) jämfört med i CodeBreak 200. Samtliga patienter i CodeBreak 200 har fått immunoterapi och kemoterapi i tidigare behandlingslinje.

Baslinjekaraktäristika var generellt väl balanserade mellan behandlingsarmarna i CodeBreak 200. En högre andel patienter i sotorasibarmen var primärt refraktära mot sin föregående behandling jämfört med docetaxelarmen. Refraktär sjukdom kan tolkas som en mer svårbehandlad cancer och fler sådana patienter enrrollerades i sotorasibarmen. TLV anser dock att det inte är möjligt att dra någon slutsats om denna skillnad har betydelse för utfallet. Företaget har framfört att patienterna i docetaxelarmen som drog tillbaka sitt samtycke innan behandlingsstart var sjukare (CNS-metastaser, levermetastaser, ECOG PS, refraktäritet mot föregående behandling) än patienterna som inte drog tillbaka sitt samtycke. Detta kan ha resulterat i ett bättre utfall för docetaxelarmen.

Metod

CodeBreak 200 var en randomiserad studie med en aktiv kontrollarm. En kontrollerad randomiserad studie anses som "the golden standard" när det gäller att utvärdera sambandet mellan en behandling och effekt och säkerhet. CodeBreak 200 bedöms ha högre evidensgrad än CodeBreak 100 som var en icke randomiserad studie med avsaknad av kontrollarm. Vid en randomisering eftersträvas att erhålla en balans mellan behandlingsarmarna för att minimera bias och confounding. I CodeBreak 200 fanns dock faktorer som bidrog till begränsningar och osäkerheter som behöver tas i beaktande vid bedömningen av resultaten, och som beskrivs nedan.

- Crossover från docetaxel till sotorasib
Studieprotokollet tillät crossover från docetaxel till sotorasib vid radiologiskt bekräftad sjukdomsprogression. Företaget genomförde en känslighetsanalys för att justera för effekten av crossover från behandling med docetaxel till behandling med sotorasib. Det är lämpligt att justera för crossover och metoden som företaget har tillämpat är vedertagen. TLV bedömer att det är lämpligt att utgå från den crossoverjusterade analysen som företaget har skickat in.
- Reducerat patientantal
CodeBreaK 200 var ursprungligen designad att inkludera 650 patienter dimensionerad för att visa på en statistisk signifikans avseende de definierade effektparametrarna. På rekommendation av FDA att minska antalet patienter som exponerades för docetaxel, reducerades patientstorleken till omkring 330 patienter. Studien var fortfarande dimensionerad för att visa en skillnad i PFS men inte längre för att visa en skillnad i OS.
- Tillbakadragande av samtycke
En betydande andel (13,2%) patienter som randomiserades till behandling med docetaxel drog tillbaka sitt samtycke innan behandlingsstart. Majoriteten (91%) drog tillbaka sitt samtycke inom 14 dagar efter randomisering, vilket begränsade fortsatt uppföljning av dessa patienter. Resultatet blev en ojämn censurering mellan behandlingsarmarna [-----

--].

Företaget framhåller vikten av att inte enbart utgå från CodeBreaK 200 i utvärderingen, utan att göra en sammanvägd bedömning av data från den crossoverjusterade analysen i CodeBreaK 200, CodeBreaK 100 och svenska registerdata. Företaget hänvisar till begränsningarna i CodeBreaK 200; dels att studien saknar statistisk styrka att påvisa skillnader i OS mellan sotorasib och docetaxel, dels att det inte var möjligt att följa upp patienter som hade dragit tillbaka sitt samtycke i docetaxelarmen, dels att de patienter som faktiskt fick docetaxel var friskare efter flera tillbakadragna samtycken i docetaxelarmen, dels att en större andel av patienterna var primärt refraktära i sotorasibarmen och dels att överlevnadsdata för docetaxel i CodeBreaK 200 inte representerar de resultat som observerats i klinisk praxis och andra studier såsom SELECT-1. TLV:s allmänna råd anger att direkt jämförande studier mellan det aktuella läkemedlet och det relevanta jämförelsealternativet i första hand bör användas. När direkt jämförande studier har brister eller saknas kan indirekta jämförelser accepteras. Om det är möjligt bör justerade indirekta jämförelser användas. Indirekta jämförelser bör vara baserade på systematiska litteraturgenomgångar och bör redovisas så att antaganden och tillvägagångssätt framgår (TLVAR 2003:2 om ekonomiska utvärderingar, ändrade och konsoliderade genom TLVAR 2017:1).

TLV konstaterar att CodeBreaK 200 har brister och att validering mot andra data kan vara motiverat. Svenska nationella kvalitetsregister är generellt av hög kvalitet och svenska registerdata finns för sotorasib och docetaxel / annan standardbehandling i aktuell patientpopulation. Samtidigt anser TLV att det inte är möjligt att dra några definitiva slutsatser utifrån befintliga registerdata då jämförelse mellan olika patientpopulationer från olika datakällor är förenad med osäkerheter.

Företaget har föreslagit att TLV i utredningen utgår från data i CodeBreaK 200 för sotorasib och svenska registerdata för docetaxel. TLV bedömer dock att en indirekt jämförelse med sotorasibdata från CodeBreaK 200 och SOC-data¹⁶ från svenska kvalitetsregister skulle inkorporera större osäkerheter i bedömningen av den relativa behandlingseffekten mellan läkemedlen. Vid en jämförelse mellan en prospektiv studie med studiedata och en retrospektiv analys av

¹⁶ SOC; Standard of care, standardbehandling

registerdata är det oundvikligt med skillnader i parametrar som patientkaraktäristika, datainsamling, utfallsmått och undersökningsmetoder, vilket påverkar jämförbarheten och 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. I en prospektiv klinisk studie följs effekt och säkerhet upp på regelbunden basis och effektmåten är fördefinierade, medan i en retrospektiv analys av registerdata är uppföljningstid och tidpunkten för bedömning av olika effektmått okända och kan variera. Det finns mer begränsad information om baslinjeegenskaper hos patientpopulationerna från registerdata. I befintligt registerunderlag saknas bland annat information om tidigare behandlingslinjer och PD-L1-uttryck. Registerdata för docetaxel är även baserat på en blandning av olika läkemedel. I situationer där det inte finns en given standardbehandling eller där underlaget för ett visst läkemedel är begränsat är det inte ovanligt att göra ett antagande om likvärdig effekt för de ingående behandlingarna i en viss läkemedelsklass och att utfallet utgör en proxy för ett visst läkemedel. Registerdata för docetaxel inkluderar dock inte enbart data för docetaxel ([-]%) och annan kemoterapi utan även immunterapi ([-]%), vilket försvårar generalisering av effekten.

TLV:s sammantagna bedömning avseende analysmetod är att det finns metodologiska brister i CodeBreaK 200 som bidrar till osäkerhet i bedömningen om relativ effekt. En indirekt jämförelse av sotorasibdata från CodeBreaK 200 mot docetaxeldata från svenska registerdata skulle dock medföra att resultatet förenades med ännu större osäkerheter i bedömningen av den relativa behandlingseffekten mellan läkemedlen.

Effekt

Studiens primära effektmått, PFS, uppnåddes och en statistiskt signifikant effektfördel observerades för sotorasib jämfört med docetaxel. Studien är öppen, med bedömningen gjord av BICR utifrån RECIST v1.1, vilket reducerade risken för bias. CodeBreaK 200 visar på att patienter som behandlas med sotorasib är progressionsfria längre än patienter som behandlas med docetaxel. Nivån på den kliniska nyttan avseende den relativa effektfördelen är osäker.

Avseende OS rapporterades ingen skillnad mellan sotorasib och docetaxel i CodeBreaK 200. I den crossoverjusterade analysen kunde en numerisk skillnad visas till fördel för sotorasib. Harsardkvotens konfidensintervall var dock mycket brett och korsar ett, vilket bidrar till osäkerheter. Den crossoverjusterade analysen kunde justera för de patienter som korsades över från docetaxelarmen till sotorasibarmen. Dock kvarstår som ovan nämnt att CodeBreaK 200 saknar styrka för att visa en statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsarmarna avseende OS efter att studiepopulationen halverades. TLV bedömer därför att det utifrån befintligt underlag inte går att dra någon slutsats om sotorasib förlänger överlevnaden jämfört med docetaxel.

Företaget framhåller att OS-data för docetaxel i CodeBreaK 200 skiljer sig från OS-data i klinisk praxis, och menar att OS baserat på den indirekta jämförelsen i föregående utredning (dnr 141/2022) ger ett resultat som är i linje med svenska registerdata medan OS för docetaxel i CodeBreaK 200 inte är linje med andra presenterade data. Företaget anger att docetaxel enligt kliniska experter överpresterar i CodeBreaK 200 och inte reflekterar utfallet hos svenska patienter i klinisk praxis. TLV noterar att docetaxel presterar bättre i CodeBreaK 200 än vad som observeras i SELECT-1 (som ingick i föregående underlag) och i registerdata. Att resultaten i klinisk praxis är sämre än i studier är något som kan förväntas. Bland annat behandlas patienter med sämre allmäntillstånd i klinisk praxis än i studier där ECOG PS är begränsad till 0-1. Företaget anger även att sotorasib presterar sämre i CodeBreaK 200 jämfört med svenska registerdata. TLV noterar att OS-data är bättre för patienter behandlade med sotorasib i CodeBreaK 200 än befintliga svenska registerunderlag, åtminstone de första 6-7 månaderna. För både docetaxel och sotorasib anser TLV att det är förenat med osäkerheter att dra några slutsatser utifrån dessa jämförelser mellan olika patientpopulationer.

Sotorasib vs BSC

Patientpopulation

Patienter med avancerad NSCLC som progredierat i sin sjukdom vid tidigare systemisk behandling och som har behandlats med docetaxel förväntas få sotorasib i 3L eller senare (3L+). I CodeBreak 200 hade drygt hälften erhållit behandling med sotorasib i 3L+. I redovisade data från det nationella lungcancerregistret hade [-----] av patienterna erhållit sotorasib i 3L+. TLV bedömer därför att det är rimligt att utgå från att patientpopulationen i CodeBreak 200 är representativ för denna patientpopulation.

Patienter med avancerad NSCLC som progredierat i sin sjukdom vid tidigare systemisk behandling och som inte är medicinskt lämpliga för behandling med docetaxel förväntas få sotorasib i 2L eller senare (2L+). Dåligt allmäntillstånd (ålder, samsjuklighet etc.), påtagliga biverkningar vid tidigare kemoterapi (benmärgssuppression, febril neutropeni, neuropati etc.) eller bristfällig eller kortvarig sjukdomskontroll vid tidigare kemoterapi kan vara skäl till att docetaxel inte är medicinskt lämpligt för vissa patienter. Dessa patienter kan ha ett ECOG PS 0-1, men det är rimligt att anta att en andel har sämre funktionsstatus på ECOG ≥ 2 . Enbart patienter med ECOG 0-1 inkluderades i CodeBreak 200. Svenska patienter kan i detta avseende skilja sig från patienter inkluderade i CodeBreak 200. TLV bedömer att det är rimligt att utgå från patientpopulationen i CodeBreak 200 även för subgruppen som inte är medicinskt lämpliga för behandling med docetaxel.

Vad gäller baslinjekaraktäristika i sotorasibarmen i CodeBreak 200 och BSC-armen i TAX 317 har patienterna progredierat på tidigare systemisk behandling. Baslinjekaraktäristika skiljer sig dock åt och är inte justerade för i den indirekta jämförelsen. Detta bidrar till osäkerheter. Skillnader som noteras är bland annat antal tidigare behandlingslinjer (2L+ 55% i CodeBreak vs 24% i TAX 317) och ECOG PS (PS 2 0% i CodeBreak 200 och 25% i TAX 317).

Metod

Det finns inga direkta jämförande studier mellan sotorasib och BSC inom aktuell subpopulation. Företaget har därför analyserat den relativa effekten av sotorasib jämfört med BSC genom en indirekt jämförelse där data för sotorasib härrör från den crossoverjusterade analysen av CodeBreak 200 och data för BSC härrör från TAX 317. Både CodeBreak 200 och TAX 317 är randomiserade fas III-studier med docetaxel som gemensam nämnare i den ena behandlingsarmen. En indirekt jämförelse introducerar dock osäkerheter då det kan föreligga variationer i parametrar såsom patientkaraktäristika, inklusions- och exklusionskriterier och studiedesign. Vid indirekta jämförelser kan dessa skillnader till viss del överbryggas genom användandet av metoder där prognostiska variabler justeras för om möjligt. I denna analys har företaget inte justerat baslinjekaraktäristika, vilket ökar osäkerheten.

Effekt

Den indirekta jämförelsen indikerar längre PFS och OS för sotorasib jämfört mot BSC. Resultaten är baserade på en indirekt jämförelse och det relativa effektmåttet för OS är på grund av brist på data uträknad [-----]. TLV bedömer det som troligt att sotorasib har en effektfördel jämfört med BSC och väljer att utgå från det i den hälsoekonomiska analysen. Hur stor effektfördelen är vid behandling med sotorasib är osäker. Bedömningen är förenad med mycket hög osäkerhet då analysen vilar på en indirekt jämförelse innehållande flera osäkra parametrar.

TLV:s bedömning:**Sotorasib vs docetaxel**

CodeBreaK 200 visar på att patienter som behandlas med sotorasib är progressionsfria längre än patienter som behandlas med docetaxel vid avancerad NSCLC med KRAS G12C-mutation vid progression efter minst en tidigare linje av systemisk behandling. Nivån på den kliniska nyttan avseende den relativa effektfördelen är osäker. En andel av patienterna i docetaxelarmen drog tillbaka sitt samtycke i ett tidigt skede efter randomisering, vilket begränsade fortsatt uppföljning och bidrar till osäkerheter.

TLV bedömer att evidensen baserad på CodeBreaK 200 inte är tillräcklig för att dra några säkra slutsatser om sotorasib förlänger överlevnaden i förhållande till docetaxel vid avancerad NSCLC med KRAS G12C-mutation vid progression efter minst en tidigare linje av systemisk behandling. CodeBreaK 200 var inte dimensionerad för att visa på en statistiskt signifikant skillnad i OS mellan sotorasib och docetaxel och den crossoverjusterade analysen har ett mycket brett konfidensintervall varav det övre är över 1. TLV:s sammantagna bedömning av tillkommen data från kliniska studier och registerdata är att den överlevnadsfördel som sotorasib bedömdes ha jämfört med docetaxel och som den hälsoekonomiska analysen utgick från i tidigare utredning (dnr 141/2022) är överskattad och därmed bör justeras.

Sotorasib vs BSC

TLV bedömer det som troligt att sotorasib har en effektfördel avseende PFS och OS jämfört med bästa understödjande behandling hos patienter med avancerad NSCLC med KRAS G12C-mutation som progredierat efter minst en tidigare linje av systemisk behandling och som har behandlats med docetaxel eller av medicinska skäl inte är medicinskt lämpliga för behandling med docetaxel, och utgår från detta i den hälsoekonomiska analysen. Hur stor effektfördelen är vid behandling med sotorasib är dock förenad med mycket hög osäkerhet då resultaten är baserade på en indirekt jämförelse innehållande flera osäkra parametrar.

7 Hälsoekonomi

7.1 Lumykras jämfört med docetaxel

Företaget har reviderat kostnadseffektanalysen från subventionsansökan (dnr 141/2022). I likhet med tidigare används en partitioned-survival-modell med tre tillstånd; progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död. Inledningsvis är patienterna progressionsfria. Progression innebär sämre hälsa och högre icke-farmakologiska kostnader.

Tidshorisonten är patientens livstid.

Effektskillnaden mellan behandling med Lumykras och docetaxel mätt i kvalitetsjusterade levnadsår vägs samman mot kostnadsskillnaden i måttet kostnad per kvalitetsjusterade levnadsår.

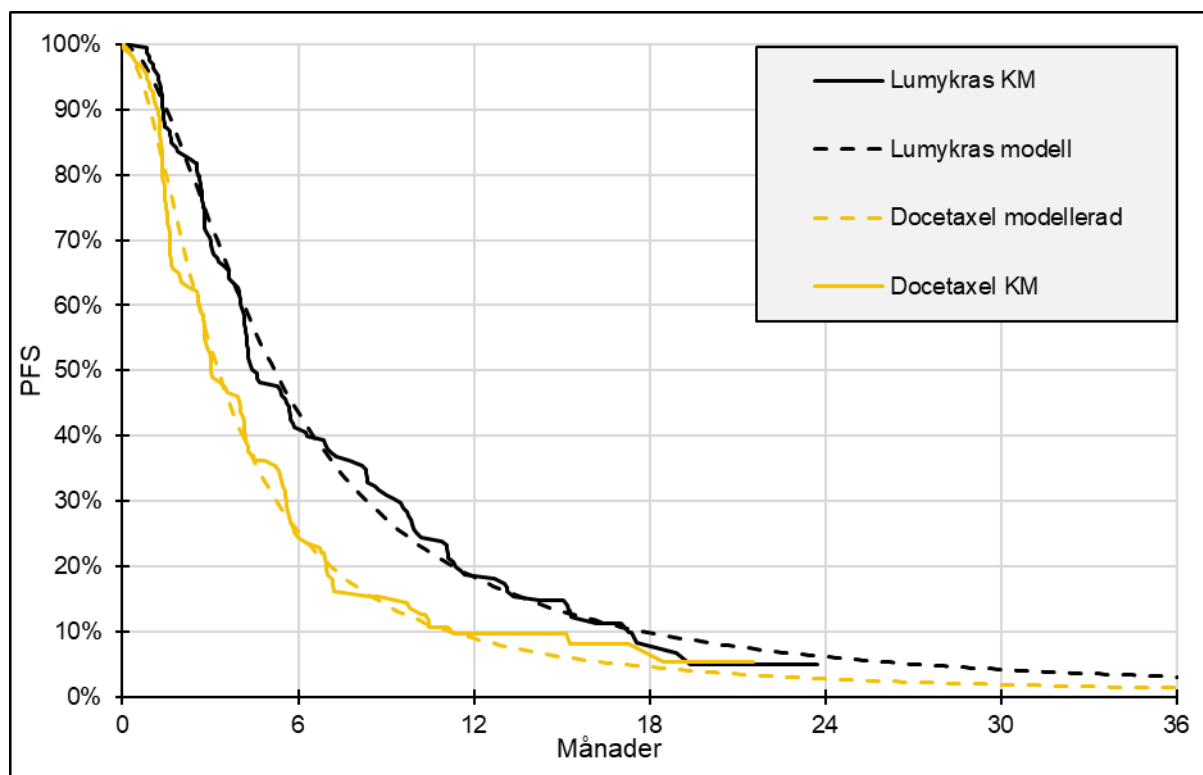
7.1.1 Effektmått

7.1.1.1 Progressionsfri överlevnad, PFS

Utifrån CodeBreaK 200 extrapolerar företaget båda behandlingsarmarna i en gemensam modell. Företaget väljer extrapoleringsfördelning utifrån statistisk passform. Bäst statistisk passform i den gemensamma modellen har log-logistisk fördelning. Jämfört med den tidigare

utredningen av Lumykras (dnr 141/2022) är Lumykrasarmen närmast identisk medan data från CodeBreaK 200 uppvisar längre tid till en PFS-händelse för docetaxel än den data som användes i 141/2022.

Figur 11. KM-kurva och modellering av PFS för Lumykras och docetaxel enligt företagets grundscenario



TLV:s bedömning: Att utgå från bäst statistisk passform kan vara lämpligt tillvägagångssätt när Kaplan-Meierkurvorna nästan är vid noll vid slutet av uppföljningstiden. De övriga fördelningarna som är brukliga att använda vid överlevnadsanalys ger något lägre kostnadseffektivitetskvot, det vill säga mer fördelaktiga resultat för Lumykras.

7.1.1.2 Total överlevnad OS

Som sitt grundscenario framhåller företaget en analys där Lumykrasarmen modelleras direkt från CodeBreaK 200, men där docetaxelarmen är nedjusterad i förhållande till det crossoverjusterade utfallet i CodeBreaK 200 för att mer efterlikna registerdata från svenska lungcancerregistret. Att använda data från CodeBreaK 200 där docetaxelarmen är crossoverjusterad, men inte vidare nedjusterad ser företaget som en scenarioanalys. Även den indirekta jämförelsen som låg till grund för subventionsbeslutet vill företaget se som en scenarioanalys.

Företagets nedjustering av docetaxelarmen innebär att hasardkvoten för docetaxel relativt Lumykras konstant är [--]. I företagets crossoverjusterade analys utan vidare justering av docetaxelarmen var hasardkvoten 0,82 (icke statistiskt signifikant). På detta sätt är median-OS för docetaxelarmen lika lång i antalet månader som data för standardbehandling (varav [--]% docetaxel) i andra linjen från det Nationella Lungcancerregistret. Företaget modellerar således i den hälsoekonomiska analysen en relativeffekt som är betydligt mer till Lumykras fördel än vad företagets crossoverjusterade effektanalys av CodeBreaK 200 visade.

Att modellera med en konstant hasardkvot betyder att sannolikheten för de överlevande vid en viss tidpunkt att avlida, alltid är lägre för de som har behandlats med Lumykras och att den minskade sannolikheten är lika stor under hela tidshorisonten.

Figur 12. KM-kurva och modellering av OS för Lumykras och docetaxel enligt företagets grundscenario när Lumykrasarmen modelleras enligt CodeBreaK200 och docetaxel enligt registerdata för standard of care (däribland docetaxel).

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

TLV:s diskussion

På sidan 24-25 motiverar TLV varför en jämförelse mellan Lumykras och docetaxel lämpligare görs med den direkt jämförande CodeBreaK200 än genom att docetaxelarmen representeras av en behandlingsskorg med registerdata som endast till mindre del består av docetaxel.

Varken med eller utan crossoverjustering av OS-data finns det anledning att utgå från konstant behandlingseffekt. OS-kurvorna uppvisar inte konstant behandlingseffekt under uppföljningstiden. Till och med månad 5 är det lägre risk för död i Lumykras-armen. Sedan är det, om något, en tendens till det motsatta. En modellering utan behandlingseffekt för OS för Lumykras i förhållande till docetaxel efter 5 månader är därför inget konservativt scenario. Det ger nedanstående OS-kurvor.

Figur 13. KM-kurva och modellering av OS för Lumykras och docetaxel enligt TLV:s grundscenarior.

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

TLV:s bedömning: TLV baserar en modellerad OS-analys mellan Lumykras och docetaxel på crossoverjusteringen av CodeBreaK 200. Lika behandlingseffekt efter fem månader är utgångspunkten i ett scenario från TLV. Med tillgängliga data är det möjligt ett optimistiskt scenario, beroende på att ingen statistisk skillnad kunde påvisas i OS mellan Lumykras och docetaxel vare sig med eller utan crossover.

7.1.1.3 Hälsorelaterad livskvalitet

EQ-5D-data inhämtades i CodeBreaK 200 före behandlingsinledningen, var tredje vecka de första fem månaderna och var sjätte vecka resterande behandlingstid. Även vid behandlingsstopp och 30 dagar efter behandling inhämtades EQ-5D-data.

Företaget har gjort en analys där patienternas hälsorelaterade livskvalitet är kopplad till deras hälsotillstånd i modellen, det vill säga före eller efter progression. I det progressionsfria tillståndet förekommer skillnad mellan behandlingsarmarna enligt nedan. Någon formell signifikansanalys om skillnad mellan behandlingsarmarna i det progressionsfria tillståndet är inte gjord, men deras respektive konfidensintervall överlappar inte.

Tabell 15. Nyttovikter i den hälsoekonomiska modellen.

	Lumykras	docetaxel
Progressionsfritt	[---]	[---]
Progression	[---]	[---]

TLV:s bedömning: Att CodeBreaK 200 är en öppen studie och att ingen signifikansanalys är gjord gör det problematiskt att dra slutsatsen att en så stor skillnad mellan behandlingsarmarna existerar vad avser nyttovikt i det progressionsfria tillståndet. En mindre skillnad skulle innebära att kostnaden per vunnet QALY ökar. Eftersom kostnadseffektkvoten för Lumykras jämfört med docetaxel ändå är så hög spelar det för beslutet ingen roll om skillnaden skulle vara mindre.

7.1.2 Kostnader och resursutnyttjande

7.1.2.1 Läkemedelskostnader

Vid rekommenderad dos och nuvarande AUP (60 253,75 kr per förpackning) är kostnaden för Lumykras drygt 61 000 kronor per månad. Företaget har ansökt om en prissänkning (till 48 200 per förpackning), vilket innebär att månadskostnaden blir 48 900 kronor. Läkemedelskostnaden för docetaxel är i modellen 800 kronor per månad vid rekommenderad dos.

Dosintensiteten som används i modellen är [--] procent för Lumykras och [--] procent för docetaxel.

I vilken omfattning patienter står på behandling med respektive läkemedel modelleras som en andel av patienterna som i modellen är progressionsfria. Det empiriska underlaget kommer från CodeBreak 200.

Tabell 16. Patienter som behandlas relativt progressionsfria patienter.

Månad	Lumykras	docetaxel
0-1	[--]%	[--]%
1-12	[--]%	[--]%
12+	[--]%	[--]%

7.1.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Docetaxel administreras var tredje vecka. En administreringskostnad om 7 509 kr per administrering ingår i företagets modell.

Sjukvårdskostnad per vecka av att befinna sig i ett hälsotillstånd har företaget hämtat från TLV:s utvärderingar av Tecentriq, Lorviqua och Zykadia vid avancerad NSCLC. De värden som används är 381 kronor i progressionsfritt stadium och 786 kronor efter progression.

Kostnader för efterföljande behandling antas förekomma i omfattning enligt nedanstående tabell (Tabell 17) baserat på företagets kliniska experter.

Tabell 17. Efterföljande behandling i den hälsoekonomiska modellen.

	Andel efter Lumykras	Andel efter docetaxel	Kostnad för behandling, kronor
Karboplatin och pemetrexed	15 %	40 %	75 144
Docetaxel	45 %	0 %	32 264
Vinorelbin	10 %	10 %	33 048

7.1.3 Resultat

7.1.3.1 Företagets grundscenario

- För PFS extrapoleras Lumykras och docetaxel i en gemensam modell med log-logistisk fördelning utifrån Kaplan-Meier-estimat i CodeBreak 200.
- För Lumykras är OS extrapolerad med log-normal fördelning utifrån Kaplan-Meier-estimat i CodeBreak 200.
- För docetaxel justeras crossoverjusterad OS-data från CodeBreak 200 nedåt för att median-OS ska stämma med observationsdata från Nationella Lungcancerregistret. En konstant behandlingseffekt antas under hela tidshorizonten.
- Hälsorelaterad livskvalitet enligt CodeBreak 200 med olika nyttoväkt mellan behandlingsarmarna i progressionsfritt tillstånd.

Tabell 18. Resultat i företagets grundscenario när OS för Lumykras modelleras enligt CodeBreaK 200 och OS för docetaxel enligt data från Svenska Lungcancerregistret.

	Lumykras	Docetaxel	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad, Lumykras eller docetaxel	393 375	3 559	389 816
Administreringskostnader	0	50 468	-50 468
Kostnader för efterföljande läkemedel	28 742	33 064	-4 322
Övriga vårdkostnader	130 496	127 030	3 466
Kostnader, totalt	552 612	209 422	343 191
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	0,75	0,48	0,27
Levnadsår (odiskonterat)	1,66	1,05	0,60
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,17	0,73	0,44
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			783 909

7.1.3.2 Företagets känslighetsanalyser

Tabell 19. Företagets känslighetsanalys vid jämförelse med docetaxel.

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Effektdata för OS (CB200 för Lumykras och för docetaxel enligt data från Svenska Lungcancerregistret)	CB200 för båda. Cross-overjusterat för docetaxel.	334 398	0,28	1 202 513
	CB100 för Lumykras. Klinisk studie för docetaxel.	370 867	0,47	791 256

7.1.3.3 TLV:s analys

På sidan 24-25 motiverar TLV att data från CodeBreaK 200 är lämpligast att använda som effektdata i den hälsoekonomiska analysen. Med företagets antagande om att den numeriska skillnaden i sannolikheten att avlida från CodeBreaK 200 gäller både under och efter den tid som det finns Kaplan-Meierestimat är kostnaden per vunnet QALY enligt företagets beräkning 1 200 000 kronor. Utifrån OS-data från CodeBreaK 200 finns det inget som talar för att sannolikheten att avlida skulle vara till Lumykras fördel bortom månad fem. Utan företagets antagande att det finns en skillnad även bortom månad fem, och som kvarstår under hela tidshorisonten, blir kostnad per vunnet QALY mycket högre (se tabell nedan). I båda fallen är kostnaden per vunnet QALY på en nivå som är för hög, även för en sjukdom med mycket hög svårighetsgrad.

Tabell 20. Resultat i TLV:s scenario vid jämförelse med docetaxel.

	Lumykras	Docetaxel	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad, Lumykras eller docetaxel	393 375	3 569	389 806
Administreringskostnader	0	50 623	-50 623
Kostnader för efterföljande läkemedel	28 742	33 056	-4 315
Övriga vårdkostnader	130 496	137 240	-6 744
Kostnader, totalt	552 612	224 488	328 125
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	0,75	0,48	0,27
Levnadsår (odiskonterat)	1,66	1,49	0,16
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,17	1,01	0,16
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			2 047 864

Modellering enligt tabell 20 bygger på att det finns en effektskillnad avseende OS mellan Lumykras och docetaxel. Utan en sådan blir kostnad per QALY betydligt högre än i tabell 20.

7.2 Lumykras jämfört med bästa stödjande behandling (BSC)

Med anledning av den mycket höga kostnad per vunnet QALY som redovisas för Lumykras gentemot docetaxel analyseras kostnadseffektiviteten för Lumykras gentemot bästa stödjande behandling (BSC) för patienter som redan har behandlats med docetaxel eller där docetaxel inte är medicinskt lämpligt.

7.2.1 Effektmått

7.2.1.1 Klinisk effekt

Extrapolering av effektdata görs för Lumykras med log-normal fördelning för OS och log-logistisk fördelning för PFS på samma sätt som när docetaxel var jämförelsealternativ. Den indirekta effektjämförelsen mellan Lumykras och bästa stödjande behandling som redovisas i avsnitt 6.2.7 bildar grund för effektjämförelsen i den hälsoekonomiska modellen. De modellerade överlevnadskurvorna för PFS och OS får därmed nedanstående utseende. För Lumykras är det ingen skillnad gentemot den analys där Lumykras jämfördes mot docetaxel varken för PFS eller OS.

Figur 14. KM-estimat och modellering av PFS för Lumykras och BSC enligt företagets grundscenario.

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

Figur 15. KM-estimat och modellering av OS för Lumykras och BSC enligt företagets grundscenario.

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

TLV:s diskussion

En jämförelse BSC är motiverad av att det rör sig om en patientgrupp som inte är aktuell för docetaxel. Patienten kan redan ha progredierat på docetaxel och vara i en senare behandlingslinje eller patienten kan vara för sjuk för att behandlas med docetaxel. Sannolikt har därmed dessa patienter kortare överlevnad än patienterna som är lämpliga att behandla med docetaxel. Företaget invänder inte mot detta resonemang, men använder i grundscenariot ändå samma OS-kurva för Lumykras som för patienter som är aktuella att behandla med docetaxel. I en känslighetsanalys förkortar de median-OS i Lumykrasarmen med en månad och förkortar även överlevnad i BSC-armen i liten utsträckning. Att median-OS förkortas med en månad baseras på att de med ECOG PS 1 hade två månader kortare median-OS än de med ECOG PS 0 i CodeBreak 200. Företaget menar att de som inte var aktuella för docetaxel skulle kunna ha

ECOG PS 0 eller ECOG PS 1 i ungefär lika hög utsträckning, vilket är skälet till antagandet om en månad kortare median-OS än ITT-populationen i CodeBreaK 200. Resultat vid förkortning av median-OS med en månad redovisas i känslighetsanalys.

TLV välkomnar företagets försök till att justera överlevnaden i den hälsoekonomiska analysen jämfört med ITT-populationen för Lumykras. Följande invändningar bör dock resas mot justeringen.

- Förkortningen av OS baseras på data från CodeBreaK 200 där patienterna kunde randomiseras till docetaxel och därmed inte var olämpliga för docetaxel. Förkortningen av OS för Lumykras kan vara större än 1 månad, särskilt med tanke på att högre ECOG än 1 kan förekomma vid behandling med Lumykras.
- Även PFS kan vara kortare för patienter som inte är lämpliga för docetaxel.
- I företagets analys förkortas OS för BSC mindre (även relativt sett) än för Lumykras.
- Även behandlingslängd borde vara kortare i analysen.

De två första punkterna ovan kan öka kostnad per vunnet QALY medan de två sista punkterna tenderar att minska kostnad per vunnet QALY.

TLV gör scenarion där:

- median-OS för Lumykras minskar med 2,4 eller 6 månader eftersom det är svårt att bedöma hur mycket kortare median-OS som är lämpligt att modellera.
- median-OS i BSC-armen och även median-PFS och median-TTD i båda armarna minskar proportionellt sett lika mycket som minskningen i median-OS för Lumykras.

7.2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget använder samma nyttovikter som när Lumykras jämförs med docetaxel (se tabell 15). BSC antas ha samma nyttovikt som docetaxel i både progressionsfritt och progredierat tillstånd.

TLV:s diskussion

Företaget framför enklare administrering och mindre biverkningar som medicinska skäl för att ha högre nyttovikt i progressionsfritt tillstånd för Lumykras jämfört med docetaxel. Inget av dessa skäl är tillämpligt när Lumykras jämförs med BSC.

TLV:s bedömning: Även i progressionsfritt tillstånd används nyttovikt som är lika hög i de två armarna och är poolad data från CodeBreaK 200.

7.2.2 Resultat

7.2.2.1 Företagets grundscenario

- För PFS extrapoleras Lumykras och docetaxel i en gemensam modell med log-logistisk fördelning utifrån Kaplan-Meier-estimat i CodeBreaK 200.
- För Lumykras är OS extrapolerad med log-normal fördelning utifrån Kaplan-Meier-estimat i CodeBreaK 200.
- För OS för BSC används en indirekt jämförelse som kombinerar crossoverjusterade resultat mellan Lumykras och docetaxel från CodeBreaK 200 samt resultat från TAX 317 där docetaxel jämförs med BSC.
- Hälsorelaterad livskvalitet enligt CodeBreaK 200 med olika nyttovikt mellan behandlingsarmarna i progressionsfritt tillstånd. BSC antas ha samma nyttovikt i progressionsfritt tillstånd som docetaxel.

Tabell 21. Resultat i företagens grundscenario när Lumykras jämförs indirekt med BSC.

	Lumykras	BSC	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad, Lumykras eller docetaxel	393 375	0	393 375
Övriga vårdkostnader	129 832	98 276	31 556
Kostnader, totalt	523 207	98 276	424 931
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	0,75	0,24	0,51
Levnadsår (odiskonterat)	1,66	0,60	1,06
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,17	0,43	0,75
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			569 781

7.2.2.2 Företagens känslighetsanalyser

Tabell 22. Företagens känslighetsanalyser när Lumykras jämförs indirekt med BSC.

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Effektdata för OS (CB200 för Lumykras och BSC enligt indirekt jämförelse)	Median-OS en månad kortare för Lumykras och något kortare för BSC	414 254	0,58	716 491

7.2.2.3 TLV:s scenarion

- Scenarion där median-OS för Lumykras minskar med 2, 4 eller 6 månader samt att median-OS i BSC-armen och även median-PFS och median-TTD i båda armarna minskar proportionellt sett lika mycket som minskningen i median-OS för Lumykras.
- Ingen skillnad i hälsorelaterad livskvalitet i progressionsfritt tillstånd mellan behandlingsarmarna.

De tre olika scenarierna presenteras nedan först med aktuell OS-kurva och sedan med resultat. Som framgår påverkas inte kostnad per vunnet QALY i så hög utsträckning om det är sämre överlevnad till följd av att patienter ej lämpliga för docetaxel är i sämre skick. Vi vet inte i vilken utsträckning överlevnaden är sämre bland patienter ej lämpliga för docetaxel, men även antaganden om betydligt kortare medianöverlevnad (över 50%) leder inte enligt modelleringarna till en kostnad per vunnet QALY som är för hög vid mycket hög svårighetsgrad. Anledningen till det är att patienter i sämre skick även har kortare överlevnad vid BSC och att de har Lumykras under kortare tid. Dessa båda faktorer påverkar kostnaden per vunnet QALY nedåt.

Tabell 23. Resultat i TLV scenario när Lumykras jämförs indirekt med BSC. Median-OS för Lumykras är förkortad 2 månader samt att median-OS i BSC-armen och även median-PFS och median-TTD i båda armarna minskar proportionellt sett lika mycket.

	Lumykras	BSC	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad, Lumykras eller docetaxel	289 108	0	289 108
Övriga vårdkostnader	118 500	93 160	25 340
Kostnader, totalt	407 608	93 160	314 448
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	0,52	0,22	0,31
Levnadsår (odiskonterat)	1,20	0,47	0,73
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	0,86	0,34	0,51
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			611 005

Figur 16. OS i TLV scenario när Lumykras jämförs indirekt med BSC. Median-OS för Lumykras är förkortad 2 månader samt att median-OS i BSC-armen minskar proportionellt sett lika mycket.

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

Tabell 24. Resultat i TLV scenario när Lumykras jämförs indirekt med BSC. Median-OS för Lumykras är förkortad 4 månader samt att median-OS i BSC-armen och även median-PFS och median-TTD i båda armarna minskar proportionellt sett lika mycket.

	Lumykras	BSC	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad, Lumykras eller docetaxel	223 279	0	223 279
Övriga vårdkostnader	129 122	89 306	19 806
Kostnader, totalt	332 402	89 306	243 096
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	0,39	0,20	0,20
Levnadsår (odiskonterat)	0,87	0,37	0,50
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	0,63	0,27	0,36
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			676 805

Figur 17. OS i TLV scenario när Lumykras jämförs indirekt med BSC. Median-OS för Lumykras är förkortad 4 månader samt att median-OS i BSC-armen minskar proportionellt sett lika mycket.

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

Tabell 25. Resultat i TLV scenario när Lumykras jämförs indirekt med BSC. Median-OS för Lumykras är förkortad 6 månader samt att median-OS i BSC-armen och även median-PFS och median-TTD i båda armarna minskar proportionellt sett lika mycket.

	Lumykras	BSC	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad, Lumykras eller docetaxel	167 866	0	167 866
Övriga vårdkostnader	100 639	84 792	15 847
Kostnader, totalt	268 505	84 792	183 713
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	0,28	0,16	0,12
Levnadsår (odiskonterat)	0,60	0,26	0,34
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	0,44	0,20	0,24
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			762 018

Figur 18. OS i TLV scenario när Lumykras jämförs indirekt med BSC. Median-OS för Lumykras är förkortad 6 månader samt att median-OS i BSC-armen minskar proportionellt sett lika mycket.

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

7.2.2.4 TLV:s känslighetsanalys

Ovanstående analyser är gjorda utifrån företagets indirekta jämförelse mellan Lumykras och BSC. Den indirekta kedjan består i att Lumykras har en effektfördel gentemot docetaxel och docetaxel har en effektfördel gentemot BSC. Om inte Lumykras har en effektfördel gentemot docetaxel vad avser total överlevnaden blir en indirekt analys av Lumykras jämfört med BSC liktydig med docetaxel jämfört med BSC.

Tabell 26. TLV:s känslighetsanalyser när Lumykras jämförs indirekt med BSC och relativeffekten avseende OS mellan Lumykras och BSC antas vara samma som docetaxel versus BSC.

Känslighetsanalyser	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Hasardkvoter för OS i indirekt jämförelse mellan Lumykras och BSC är 0,484 i stället för som i ovanstående tabeller [---].			
Median-OS för Lumykras två månader kortare än ITT	310 845	0,45	692 007
Median-OS för Lumykras fyra månader kortare än ITT	240 292	0,31	777 816
Median-OS för Lumykras sex månader kortare än ITT	181 580	0,20	886 515

8 Regler och praxis

1.1 Den etiska plattformen

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *människovärdesprincipen* - att vården ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* - att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* - att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

1.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

9 Referenser

1. S. Ekman, Internetmedicin Lungcancer, 2019-05-19. Tillgänglig: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/onkologi/lungcancer/>
2. Regionala Cancercentrum (RCC), "Nationellt vårdprogram, lungcancer, Version 7.1", 2023-07-12
3. R. Rosell, N and Karachaliou, "Large-scale screening for somatic mutations in lung cancer", *Lancet*, 2016; 387(10026):1354-1356.
4. H. Adderly, F. Blackhall F and R. Lindsay. "KRAS-mutant non-small cell lung cancer: Converging small molecules and immune checkpoint inhibition." *EBioMedicine*, 2019 Mar; 41:711–716.
5. M. Sebastian, W. Eberhardt, P. Hoffknecht, M. Metzenmacher, T. Wehler, K. Kokowski et al., "KRAS G12C-mutated advanced non-small cell lung cancer: A real-world cohort from the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK0315)", *Lung Cancer*, 2021;154:51-61.
6. D. Hong, M. Fakih, J. Strickler, J. Desai, G. Durm, G. Shapiro et al., "KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors" *N Engl J Med*, 2020;383(13):1207-1217.
7. Amgen data on file [Swedish RWE study], Mutational pattern, clinical baseline characteristics, survival and treatment outcome in non-small-cell lung cancer (NSCLC): A Swedish Nation-Wide real-world study on patients diagnosed between 2016-2019. Preliminary findings. 2021.
8. D. Simanshu, D. Nissley and F. McCormick, "RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease. *Cell*, 2017;170(1):17-33.
9. M. Barbacid, "Ras Genes" *Annual rev Biochem*, 1987;56(1),779-827.
10. R. Jones, P. Sutton, J. Evans, R. Clifford, A. McAvoy, J. Lewis et al., "Specific mutations in KRAS codon 12 are associated with worse overall survival in patients with advanced and recurrent colorectal cancer" *Br J Cancer*, 2017;116(7):923-9.
11. M. Eden, S. Harrison, M. Griffin, M. Lambe, D. Pettersson, A. Gavin 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.
12. N. Duma, R. Santana-Davila and J. Molina, "Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment", *Mayo Clin Proc*, 2019;94(8):1623-1640.
13. G. O'Kane, P. Bradbury, R. Feld, N. Leighl, G. Liu, K-M. Pisters et al., "Uncommon EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer", *Lung Cancer*, 2017;109:137-144.
14. Regionala Cancercentrum (RCC), "Lungcancer - Nationell kvalitetsrapport för 2019", 2020
15. A. Ghimessy, P. Radeckzy, V. Laszlo, B. Hegedus, F. Renyi-Vamos, J. Fillinger et al., "Current therapy of KRAS-mutant lung cancer" *Cancer Metastasis Rev*, 2020;39:1159–1177.
16. M. Román, I. Baraibar, I. López, E. Nadal, C. Rolfo, S. Vicent et al., "KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target", *Mol Cancer*, 2018;17(1):33.
17. C. Mascaux, N. Iannino, B. Martin, M. Paesmans, T. Berghmans, M. Dusart et al., "The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis" *Br J Cancer*, 2005;17:92(1):131-9.
18. D. Meng, M. Yuan, X. Li, L. Chen, J. Yang, X. Zhao et al., "Prognostic value of K-RAS mutations in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis" *Lung Cancer*, 2013;81(1):1-10.
19. EMA, "Lumykras: EPAR - Public assessment report," 706135/2020.
20. W. Cui, F. Franchini, M. Alexander, A. Officer, H-L. Wong, M. IJerman et al., "Real world outcomes in KRAS G12C mutation positive non-small cell lung cancer" *Lung Cancer*, 2020;146:310-317.

21. W. Cui et al., "Assessing the significance of KRAS G12C mutation: Clinicopathologic features, treatments, and survival outcomes in a real-world KRAS mutant non-small cell lung cancer cohort", *J Clin Oncology (ASCO)*, 2020;38(15 suppl)
22. S. Aggarwal et al., "1339P Clinicopathological characteristics and treatment patterns observed in real-world care in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and KRAS G12C mutations in the Flatiron Health (FH)-Foundation Medicine (FMI) Clinico-Genomic Database (CGDB)" *Annals of Oncology*, 2020;31:S860.
23. S. Iyer, A. Roughly, A. Rider and G. Taylor-Stokes, "The symptom burden of non-small cell lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study", *Support Care Cancer*, 2014;22(1):181-187.
24. J. Polanski, B. Jankowska-Polanska, J. Rosinczuk, M. Chabowski, and A. Szymanska Chabowska, "Quality of life of patients with lung cancer", *Onco Targets Ther*, 2016;9:1023-8.
25. EMA, "Lumykras: EPAR - Produktresumé", 2022-01-06
26. TLV, "Underlag för beslut om subvention, Lumykras", dnr 141/2022.
27. A. de Langen, M. Johnson, J. Mazieres, A-M. Dingemans, G. Mountzios, M. Pless et al., "Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial", *Lancet*, 2023; 4;401(10378):733-746.
28. N. Latimer, K. Abrams, P. Lambert, M. Crowther, A. Wailoo, J. Morden et al., "Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomized controlled trials--an economic evaluation context: methods, limitations, and recommendations" *Med Decis Making*, 2014;34(3):387-402.
29. J. Robins and A. Tsiatis, "Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models" *Commun Statist - Theory Meth*, 1991;20(8):2609-2631.
30. J. Robins, "Information recovery and bias adjustment in proportional hazards regression analysis of randomized trials using surrogate markers. Proceedings of the Biopharmaceutical Section" *American Statistical Association*, 1993;24-33.
31. N. Aaronson, S. Ahmedzai, B. Bergman, M. Bullinger, A. Cull, N. Duez et al., "The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology", *J Natl Cancer Inst*, 1993;85(5):365-76.
32. B. Bergman, N. Aaronson, S. Ahmedzai, S. Kaasa and M. Sullivan, "The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life", *Eur J Cancer*, 1994;30A(5):635-42.
33. F. Skoulidis, B. Li, G. Dy, T. Price, G. Falchook, J. Wolf et al., "Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation", *N Engl J Med*, 2021;384(25):2371-2381.
34. Amgen data on file, Uppföljning CodeBreaK 100.
35. S. Novello, et al., "Abstract. 7MO Sotorasib in KRAS G12C-mutated advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC): overall survival (OS) data from the global expanded access program (EAP study-436)", *Advanced NSCLC*, 2023;18(4):S40-S41.
36. S. Novello et al., "Oral presentation. 7MO. Sotorasib in KRAS G12C-mutated advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC): overall survival (OS) data from the global expanded access program (EAP study-436)", *European Lung Cancer Congress, Copenhagen, Denmark*, 2023.
37. M. Awad et al., "Poster. #989P. Sotorasib in advanced KRAS p.G12C-mutated non-small cell lung cancer: safety and efficacy data from the global expanded access program", *European Society for Medical Oncology, Paris, France*, 2022.
38. Svenska Lungcancerregistret, Registerdata för patienter behandlade med sotorasib,

- [-----]
39. Svenska Lungcancerregistret, Registerdata för patienter behandlade med sotorasib, [-----]
Svenska Lungcancerregistret, Registerdata för patienter behandlade med standardbehandling i 2L, [-----]
 40. Flatiron, Registerdata för patienter behandlade med docetaxel i 2L+, 2021-03-31
 41. Läkemedelsregistret Socialstyrelsen, Registerdata för patienter behandlade med sotorasib, 2023-08-23
 42. F. Shepherd, J. Dancey, R. Ramlau, K. Mattson, R. Gralla, M. O'Rourke et al., "Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy", *J Clin Oncol*, 2000; 18(10):2095-103.

Bilagor

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

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

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

16 § Om Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket så beslutar med tillämpning av de i 15 § angivna villkoren, ska ett sådant läkemedel som godkänts enligt 5 § första stycket andra meningen läkemedelslagen (1992:859) eller omfattas av tillstånd enligt tredje stycket i samma paragraf ingå i läkemedelsförmånerna utan hinder av att inköpspris och försäljningspris inte har fastställts för läkemedlet.