

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Lazcluze (lazertinib)

Utvärderad indikation

Lazcluze i kombination med amivantamab vid första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med EGFR exon 19-deletion eller substitutionsmutation L858R i exon 21.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut Bifall.

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Lazcluze (lazertinib), filmdragerade tabletter, L01EB09.
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Patienter med NSCLC med EGFR exon 19-deletion eller substitutionsmutation L858R i exon 21. Årligen uppskattas omkring 180 patienter ha en EGFR exon 19-deletion eller substitutionsmutation L858R i exon 21.
Företagets prognostiserade försäljning	[----- ----- ----- -----]
Trepartsöverläggning	Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i förmånslagen, har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna.
Sista beslutsdag	-

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Lazcluze	80 mg	Blister, 56 tabletter.	52 933,29	54 233,29
Lazcluze	240 mg	Blister, 28 tabletter.	52 933,29	54 233,29

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofi Eriksson (medicinsk utredare), Ida Ahlin (hälsoekonom) och Mathilda Cedergren (jurist).

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

Kliniska experter: Georgios Tsakonas, överläkare i onkologi vid Karolinska Universitetssjukhuset. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	TLV bedömer att tillståndets svårighetsgrad är mycket hög.
Relevant jämförelsealternativ	Liksom företaget bedömer TLV att Tagrisso (osimertinib) i monoterapi är ett relevant jämförelsealternativ till behandling med Lazcluze (lazertinib) i kombination med amivantamab (Rybrevant). Därutöver anser TLV att kombinationsbehandling med Tagrisso och kemoterapi i form av platinabaserade läkemedel och pemetrexed är ett relevant jämförelsealternativ till Lazcluze och Rybrevant.
Relativ effekt och säkerhet	TLV bedömer att evidensen för en kliniskt betydelsefull behandlingseffekt av lazertinib i kombination med amivantamab är god då resultat bygger på en randomiserad klinisk fas III-studie (MARIPOSA) där effekten av och säkerheten hos lazertinib kombinerat med amivantamab har utvärderats och jämförts med osimertinib i monoterapi. Studien visar att första linjens behandling med lazertinib kombinerat med amivantamab är effektivare än osimertinib i monoterapi när det gäller att förlänga tiden tills sjukdomen förvärras (progressionsfri överlevnad). Studien visar också att patienterna som fick kombinationsbehandlingen levde längre totalt sett än de som behandlades med osimertinib i monoterapi. Företaget har på TLV:s begäran kompletterat ansökan med naiva och indirekta jämförelser av effekt och säkerhet mellan lazertinib i kombination med amivantamab och osimertinib i kombination med platinabaserade läkemedel och pemetrexed. Analyserna baseras på data från studierna MARIPOSA och FLAURA-2. TLV bedömer utifrån företagets underlag att det inte finns någon tydlig evidens för att någon av behandlingskombinationerna är överlägsen den andra vad gäller progressionsfri- eller total överlevnad. TLV betraktar därför effekten av behandlingarna som jämförbar i den hälsoekonomiska analysen.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har lämnat in en kostnadsnyttoanalys där kostnader och effekt för behandling med Lazcluze i kombination med Rybrevant jämförs mot Tagrisso i monoterapi och som består av en partitioned survival model. På TLV:s begäran har företaget även kommit in med en hälsoekonomisk analys i form av en kostnadsjämförelse mellan Lazcluze i kombination med Rybrevant och Tagrisso i kombination med kemoterapi.
Modellering av klinisk effekt	Effektmått i kostnadsnyttoanalysen är progressionsfri och total överlevnad. Kliniska data i form av Kaplan Meierkurvor kommer från studien MARIPOSA. Eftersom den analyserade tidshorisonten överstiger tiden som det finns studiedata extrapoleras data med parametriska fördelningar. Företaget antar en bestående effektfördel avseende total överlevnad för Lazcluze i kombination med Rybrevant över tid. När en stor andel patienter förvärrats i sin sjukdom och en liten andel patienter står på behandling begränsar TLV effektfördelen avseende total överlevnad för kombinationsbehandlingen Lazcluze och Rybrevant. I sin kostnadsjämförelse antar TLV jämförbar effekt och därmed modelleras inte klinisk effekt mellan Lazcluze i kombination med Rybrevant och Tagrisso i kombination med kemoterapi.
Hälsorelaterad livskvalitet	Data från MARIPOSA ligger till grund för de livskvalitetsvikter som tillämpas i kostnadsnyttoanalysen. Livskvalitetsvikterna är tillståndsspecifika. TLV justerar livskvalitetsvikterna efter patienternas ålder och kön i analysen. I kostnadsjämförelsen antas jämförbar effekt och därmed antas den hälsorelaterade livskvaliteten vara samma i båda behandlingsarmarna.
Viktigaste kostnaderna	De viktigaste kostnaderna i den hälsoekonomiska analysen är läkemedelskostnaderna för första linjens behandling. Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att kostnaderna för användning av Lazcluze minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget. Dessutom har sidoöverenskommelsen för Tagrisso och återbäringsavtalet för Rybrevant tillförts detta ärende.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	Det som främst bidrar till osäkerhet i kostnadsnyttoanalysen är den extrapolerade långsiktiga effektfördelen avseende total överlevnad. Det eftersom studien MARIPOSA har en relativt kort uppföljningstid jämfört med den tidshorisont som analyseras i modellen. TLV har begränsat den relativa effekten avseende total

	överlevnad, vilket minskar osäkerheten. TLV bedömer att kostnadsnyttoanalysen är förenad med medelhög osäkerhet. Kostnadsjämförelsen baseras på en indirekt jämförelse som är förenad med hög osäkerhet. Därutöver är antaganden om behandlingslängd osäkra. TLV antar att behandling med Lazcluze och Tagrisso pågår lika länge. För Lazcluze, Tagrisso och Rybrevant utgår TLV från den behandlingslängd som antas i kostnadsnyttoanalysen. För Lazcluze och Tagrisso använder TLV den behandlingslängd som skattats för Lazcluze. TLV bedömer att kostnadsjämförelsen är förenad med hög osäkerhet.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	I jämförelsen mellan Lazcluze i kombination med Rybrevant och Tagrisso i monoterapi är kostnaden per vunnet QALY 2,7 miljoner kronor (AUP). I kostnadsjämförelsen är skillnaden i totala kostnader 1,3 miljoner kronor (AUP) mellan Lazcluze i kombination med Rybrevant och Tagrisso i kombination med kemoterapi.
Sammanvägd bedömning	TLV bedömer att det finns en medelhög osäkerhet i kostnadsnyttoanalysen. Osäkerheterna grundar sig i antaganden om den långsiktiga relativa effekten avseende total överlevnad. TLV bedömer att osäkerheten i kostnadsjämförelsen är hög. Det beror på att analysen baseras på en indirekt jämförelse av effekt och säkerhet och att antaganden om behandlingslängd är osäkra. Inom ramen för en trepartsöverläggning har parterna enats om en sidoöverenskommelse. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen bedöms kostnaderna för Lazcluze i kombination med Rybrevant vara rimliga i förhållande till den nytta som behandlingen ger för patienter med NSCLC med EGFR exon 19-deletion eller substitutionsmutation L858R i exon 21. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

Innehåll

1	Företagets ansökan.....	1
2	Icke-småcellig lungcancer (NSCLC).....	1
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	1
3	Läkemedlet.....	2
3.1	Indikation.....	2
3.2	Verkningsmekanism	2
3.3	Dosering/administrering.....	2
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
5	Jämförelsealternativ	3
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	5
6.1	MARIPOSA	5
6.2	Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....	8
7	Hälsoekonomi	12
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	12
7.2	Effektmått i kostnadsnyttoanalysen	12
7.2.1	Klinisk effekt.....	12
7.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet.....	14
7.3	Kostnader i kostnadsnyttoanalysen.....	15
7.3.1	Kostnader för läkemedlet	15
7.3.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande	16
7.4	Kostnadsjämförelse mot Tagrisso i kombination med kemoterapi.....	17
8	Resultat av hälsoekonomisk analys.....	19
8.1	Företagets grundscenario.....	19
8.1.1	Antaganden i företagets analyser	19
8.1.2	Resultatet i företagets grundscenario	19
8.2	TLV:s grundscenario	19
8.2.1	Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario	19
8.2.2	Resultat i TLV:s grundscenario.....	20
8.2.3	TLV:s känslighetsanalyser.....	20
8.2.4	Osäkerhet i resultaten	21
8.3	Samlad bedömning av resultaten	21
9	Regler och praxis.....	22
9.1	Den etiska plattformen	22
9.2	Författningstext m.m.	22
10	Referenser.....	22
	Bilagor.....	24
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	24

1 Företagets ansökan

Janssen-Cilag AB (företaget) har ansökt om generell subvention för Lazcluze för att i kombination med amivantamab (Rybrevant) behandla vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som uppvisar specifika genetiska förändringar i genen EGFR, en exon 19-deletion eller substitutionsmutation L858R i exon 21.

Rybrevant är ett rekvisitionsläkemedel och administreras som intravenös infusion eller som subkutan formulering. TLV har gjort två hälsoekonomiska bedömningar av Rybrevant vid behandling av lungcancer (dnr 3354/2024 och 518/2022). Rådet för nya terapier (NT-rådet) rekommendation till regionerna, daterad i november 2025, är att Rybrevant i kombination med karboplatin och pemetrexed bör användas som första linjens behandling vid icke-småcellig lungcancer med mutation i exon 20. Vidare är NT-rådets rekommendation till regionerna att inte använda Rybrevant i monoterapi vid icke-småcellig lungcancer med mutation i EGFR exon 20 i andra linjens behandling. Det finns ett återbäringsavtal för Rybrevant.

2 Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

Under 2024 registrerades cirka 4 600 nya fall av lungcancer i det svenska lungcancerregistret [1]. Medianåldern vid insjuknande är cirka 70 år [2]. Den förväntade relativa 5-årsöverlevnaden vid lungcancer är omkring 28 procent i Sverige idag. Av det totala antalet lungcancerfall fall utgör 80 procent NSCLC.

Prognosen vid lungcancer beror på en rad kliniska och tumörrelaterade faktorer. En av de viktigaste kliniska prognosfaktorerna vid lungcancer är tumörstadium [2]. Andelen nyregistrerade NSCLC patienter med tumörstadium IV, dvs en spridd lungcancer, är ungefär 50 procent [1]. Vid långt framskriden sjukdom är patienterna inte lämpade för kurativ behandling med kirurgi [2]. Systemisk läkemedelsbehandling (målriktad terapi, immunterapi och cytostatika) kan dock ge förlängd överlevnad, symtomkontroll och förbättrad livskvalitet. Rapporterad 5-årsöverlevnad för patienter som har diagnostiserats med NSCLC, stadium IV, mellan åren 2020–2024 och som har en prestationsförmåga och funktionsstatus på 0–2 enligt ECOG/WHO-PS skalan¹, är cirka 15 procent [1].

Det finns flera olika onkogen drivande genetiska mutationer vid NSCLC, det vill säga förändringar som driver cancercellernas tillväxt. En av de vanligaste typerna av drivande mutation är de i genen för epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)[3-6]. Aktiverande mutationer i EGFR påvisas hos 10–15 procent av alla patienterna med NSCLC i Europa (r. EGFR-muterad NSCLC förekommer oftare hos icke-rökare, kvinnor och individer med asiatiskt ursprung. Det finns olika typer av EGFR-mutationer, där majoriteten utgörs av deletioner i exon 19 (exon 19del) och substitutionsmutation L858R i exon 21, så kallade klassiska EGFR mutationer [5, 7].

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Spridd eller lokalt avancerad lungcancer har en stor inverkan på både livslängd och hälsorelaterad livskvalitet. Cancern går oftast inte längre att bota utan behandlingen syftar till att bromsa sjukdomsutvecklingen och lindra smärta.

Patienter med NSCLC som har aktiverande EGFR-mutationer och behandlas med målinriktade terapier i form av EGFR-tyrosinkinashämmare i första linjen uppvisar ofta ett försämrat

¹ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/WHO performance score (PS), på svenska ofta kallat allmäntillstånd eller funktionsstatus, är en bedömning av patientens allmäntillstånd på en skala 0–5. ECOG score 0 innebär att patienten klarar normal aktivitet utan restriktioner. ECOG score 1 innebär vissa symtom men att patienten är fullt rörlig och kan utföra lättare arbete. ECOG score 2 innebär att patienten har symtom men är uppgående och kan sköta sig själv, men klarar inte av att arbeta. ECOG score 3 innebär att patienten har symtom, inte är sängbunden men tillbringar mer än 50 procent av tiden till sängs. ECOG 5 står för att patienten har avlidit.

behandlingssvar och sjukdomsprogress efter en tid [8]. Den rapporterade genomsnittliga överlevnaden efter behandlingsstart med tredje generationens tyrosinkinashämmare i första linjen är omkring tre år [9]. TLV har i tidigare utvärdering av läkemedel för behandling av spridd eller lokalt avancerad NSCLC bedömt svårighetsgraden för tillståndet som mycket hög. I aktuell utredning har det inte framkommit några skäl som ändrar den tidigare bedömningen.

TLV:s bedömning: TLV har tidigare bedömt (se dnr 2994/2018) svårighetsgraden för avancerad icke-småcellig lungcancer som mycket hög. TLV finner inte skäl att frånga sin tidigare bedömning av tillståndets svårighetsgrad.

3 Läkemedlet

Läkemedlet Lazcluze innehåller den aktiva substansen lazertinib. Baserat på rekommendation från europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) kommitté för humanläkemedel (CHMP) blev Lazcluze godkänt för försäljning i hela EU i januari 2025 [10]. Godkännandet för amivantamab (Rybrevant) ändrades i december 2024 till att inkludera behandling tillsammans med läkemedlet Lazcluze.

3.1 Indikation

Lazcluze i kombination med amivantamab är avsett för första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med EGFR exon 19-deletion eller substitutionsmutation L858R i exon 21.

3.2 Verkningsmekanism

Lazertinib är en tyrosinkinashämmare (TKI)[10, 11]. Lazertinib hämmar kinasaktiviteten hos EGFR och dess muterade former. Amivantamab är en immunglobulin-G1 (IgG1) -baserad bispesifik antikropp riktad mot receptorerna epidermal tillväxtfaktor (EGF) och mesenkymal epitelövergång (MET) med immuncellstyrande aktivitet. Amivantamab binder till de extracellulära domänerna på EGFR och MET och stör signalfunktionen hos receptorerna genom att blockera ligandbindning och öka nedbrytning av EGFR och MET. Antikroppen drar också till sig och aktiverar immunceller som kan döda cancerceller.

3.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen av Lazcluze är 240 mg (oralt) en gång dagligen [11]. Behandlingen med Lazcluze i kombination med Rybrevant rekommenderas fram till sjukdomsprogression eller tills att oacceptabla biverkningar uppstår. Det rekommenderas att Lazcluze administreras när som helst före amivantamab när det ges samma dag.

I aktuell utvärdering antas patienter få subkutan beredningsform av Rybrevant i olika styrkor [12].² Behandling med Rybrevant ges en gång i veckan från vecka 1 till 4. Rekommenderade doser av Rybrevant i kombination med lazertinib baseras på kroppsvikt. Vid start rekommenderas dosering (totalt 4 doser) av 1 600 mg (2 240 mg för patienter ≥80 kg). Från vecka 5 (andra behandlingscykeln) och framåt ges behandlingen var fjärde vecka och patienterna rekommenderas få 3 520 mg (4 640 mg, för patienter ≥80 kg).

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående information är hämtad från det nationella vårdprogrammet för lungcancer, version 9.0 från 2025-06-24, och remissversion från 2026 [2, 13].

² Läkemedlet Rybrevant, intravenösa beredningsformen, godkändes för försäljning i EU i december 2021. Subkutana formuleringar av Rybrevant godkändes under hösten 2025 och februari 2026. Företaget uppger att allt fler patienter framöver kommer att få Rybrevant subkutant i stället. TLV:s expert håller med om att det är sannolikt att vården kommer välja den subkutana beredningsformen av Rybrevant.

Behandling vid metastaserande sjukdom har ett palliativt syfte. Symptomkontroll och bevarad livskvalitet vägs in vid behandlingsbeslut. Systemisk behandling kan bidra till symptomkontroll och förlängd överlevnad. Läkemedelsbehandling vid avancerad NSCLC omfattas av målinriktad terapi, immunterapi och konventionell kemoterapi.³

Patienter med påvisade aktiverande mutationer i EGFR (undantaget insertionsmutationer i exon 20) och ett allmäntillstånd (prestationsförmåga och funktionsstatus [PS] ECOG⁴) mellan 0–3 rekommenderas målinriktad terapi med EGFR-tyrosinkinashämmare (EGFR-TKI) i första linjen.⁵ Förstahandsval är någon av 2:a eller 3:e generationens EGFR-TKI.⁶ Behandling med EGFR-TKI ges per oralt och dagligen så länge patienten bedöms ha klinisk nytta av behandlingen. Patienter som kan tolerera cytostatikabehandling och som är i gott allmäntillstånd (ECOG mellan 0 eller 1) och inte har någon samsjuklighet kan erbjudas kombinationsbehandling med osimertinib (Tagrisso)⁷ och cytostatika, karboplatin plus pemetrexed.⁸

Terapiresistens mot EGFR-TKI uppstår förr eller senare, oftast inom ett till två år från behandlingsstart. Vid tumörprogression under behandling med en EGFR-TKI rekommenderas ny biopsi av tumörvävnaden eller ett plasmaproov för kartläggning av resistensmekanismer och förnyad molekylärpatologisk analys, som kan vägleda valet av behandling. Vid tumörprogression under behandling med tidigare generationens EGFR-TKI och påvisad resistensmutation T790M i EGFR rekommenderas behandling med osimertinib. Vid tumörprogress under behandling med osimertinib bör cytostatikabehandling med en platinumbination övervägas. Vid tumörprogress utanför centrala nervsystemet (CNS) under behandling med osimertinib i första linjen finns det stöd för att fortsätta med osimertinib tillsammans med cytostatika (platinum plus pemetrexed) så länge sjukdomen inte förvärras ytterligare [13].

5 Jämförelsealternativ

Företaget anger i ansökan att Tagrisso i monoterapi utgör det relevanta jämförelsealternativet till Lazcluze i kombination med Rybrevant i första linjens behandling av patienter med NSCLC med EGFR exon 19-deletion eller substitutionsmutation L858R i exon 21. Företaget motiverar sitt val av jämförelsealternativ enligt följande. Tagrisso i monoterapi är idag standardbehandling för den aktuella patientgruppen och har den starkaste positionen i det nationella vårdprogrammet. Vidare är Tagrisso i monoterapi en beprövad behandling som medför få biverkningar. Det är också det mest kostnadseffektiva jämförelsealternativet som det finns evidens för. Behandling med Tagrisso som monoterapi har tidigare utvärderats av TLV och bedömts vara kostnadseffektiv. Det finns en direkt jämförande studie där patienter som har behandlats med Tagrisso har jämförts med patienter som fått Lazcluze tillsammans med amivantamab.

TLV:s diskussion

Behandling med Tagrisso rekommenderas i det nationella vårdprogrammet och TLV:s kliniska expert bekräftar att behandling med Tagrisso som första linjens behandling är förenligt med svensk klinisk praxis. Läkemedlet Tagrisso kan användas som ensam behandling eller tillsammans med kemoterapi.

³ I den primära utredningen av patienter med NSCLC rekommenderas molekylärpatologisk analys av generna EGFR-, ALK-, ROS1-, BRAF-, KRAS-, MET-, RET-, HER2- och NTRK, samt immunhistokemisk analys av PD-L1-uttryck i tumören

⁴ ECOG/WHO performance score (PS) är en bedömning av patientens allmäntillstånd på en skala 0–5. ECOG score 0 innebär att patienten klarar normal aktivitet utan restriktioner. ECOG score 1 innebär vissa symtom men att patienten är fullt rörlig och kan utföra lättare arbete. ECOG score 2 innebär att patienten har symtom men är uppegående och kan sköta sig själv, men klarar inte av att arbeta. ECOG score 3 innebär att patienten har symtom, inte är sängbunden men tillbringar mer än 50 procent av tiden till sängs.

⁵ Andelen patienter med NSCLC som genomgått mutationstest avseende EGFR var 78 procent under diagnosåren 2023–2024, men stor variation ses mellan sjukhusen i Sverige (NLCR).

⁶ afatinib, dakomitinib eller osimertinib

⁷ En 3:e generationens EGFR-TKI.

⁸ Pemetrexed och karboplatin ges som intravenös infusion på dag 1 i en 21 dagars behandlingscykel. Totalt ges 4 doser av karboplatin. Behandling med pemetrexed ges till sjukdomsprogression eller till att oacceptabla biverkningar uppstår.

TLV instämmer med företaget i att Tagrisso i monoterapi utgör ett relevant jämförelsealternativ till behandling med Lazcluze i kombination med amivantamab. Kliniska experter som företaget och TLV har tillfrågat har uppgett att Tagrisso i monoterapi är förenligt med svensk klinisk praxis. TLV:s expert uppger att patienter som har sämre allmäntillstånd (ECOG ≥ 2), eller som är äldre än 75 år, får Tagrisso i monoterapi. Likaså får patienter som har andra sjukdomar som påverkar möjligheten att använda cytostatika, till exempel avancerad kronisk obstruktiv lungsjukdom, hjärtsvikt och njursvikt, Tagrisso i monoterapi. Patienter som får Tagrisso i monoterapi idag och som enligt expert kan bli aktuella för behandling med Lazcluze och Rybrevant är till exempel patienter som inte tolererar cytostatikabehandling på grund av nedsatt njurfunktion eller som har hög risk för benmärgstoxicitet. Därutöver kan patienter som tidigare inte tolererat platinabaserade läkemedel vid tidigare så kallad adjuvant kemoterapi vara aktuella för kombinationsbehandlingen. Rybrevant har en annan biverkningsprofil jämfört med cytostatika.

Därutöver anser TLV att Tagrisso i kombination med kemoterapi utgör ett relevant jämförelsealternativ till Lazcluze i kombination med amivantamab. Det finns en klinisk studie där effekt och säkerhet av Tagrisso i kombination med kemoterapi har utvärderats och de kliniska experter som företaget och TLV har kontaktat har uppgett att det finns patienter i Sverige som får denna kombinationsbehandling. Resultat från den klinisk studie där effekt och säkerhet av Tagrisso i kombination med kemoterapi har jämförts med Tagrisso som ensam behandling i första linjen talar för att kombinationsbehandlingen kan ge en överlevnadsfördel gentemot TKI i monoterapi. Samtidigt innebär tillägget av kemoterapi ökad risk för biverkningar. Enligt det nationella vårdprogrammet kan patienter i gott allmäntillstånd (PS ECOG 0 eller 1) erbjudas kombinationsbehandling med Tagrisso och kemoterapi. TLV:s kliniska expert beskriver att behandlingskombinationen är ett alternativ för yngre patienter med gott allmäntillstånd och som inte har någon påtaglig samsjuklighet. Patientgruppen som förväntas tåla Tagrisso kombinerat med kemoterapi uppges också kunna vara aktuell för behandling med Lazcluze i kombination med amivantamab.

Företaget framför å sin sida följande. Jämförelsen mot kombinationsbehandling med Tagrisso och kemoterapi medför osäkerheter och vilar på en svagare evidensgrund än en jämförelse mot Tagrisso i monoterapi. Kombinationsbehandling med Tagrisso och kemoterapi är inte det mest kliniskt relevanta och kostnadseffektiva jämförelsealternativet och Tagrisso i kombination med kemoterapi har dessutom en svagare position i nationella vårdprogrammet. Vidare medför kombinationen biverkningar av kemoterapi. Därutöver har kombinationsbehandlingen hittills haft ett begränsat genomslag i vården. Företaget uppger att patienter som erbjuds kombinationsbehandlingen tenderar att vara friskare och yngre, utan betydande samsjuklighet. Vårdprogrammet skiljer tydligt mellan den bredare population som bör erbjudas EGFR-TKI och den mer selekterade grupp som kan vara aktuell för kombination med platinumbaserad kemoterapi. Tagrisso i monoterapi används i större utsträckning. Patienter med avancerad EGFR-muterad lungcancer är en heterogen grupp. Behandlingsval i aktuell patientgrupp behöver vägas mot bland annat tolerabilitet och hur väl studiedata speglar klinisk vardag. Vidare följs inte alltid FLAURA 2-regimen strikt, vilket ytterligare ökar osäkerheten kring effekt och biverkningsprofil för behandlingskombinationen. Företaget anför också att TLV inte har utvärderat kombinationsbehandlingen och att det inte går att avgöra om det är ett kostnadseffektivt alternativ till Tagrisso i monoterapi.

TLV konstaterar att behandlingskombinationen Tagrisso och kemoterapi omfattas av det nationella vårdprogrammets rekommendationer och att den används i Sverige. Tagrisso ingår i läkemedelsförmånerna med generell subvention. TLV har utvärderat Tagrisso vid två indikationer för patienter med lungcancer. TLV har därvid funnit att användningen av läkemedlet är kostnadseffektivt med beaktande av innehållet i den sidoöverenskommelse som har slutits för Tagrisso. TLV:s sammantagna bedömning är därför att Tagrisso i kombination med kemoterapi är ett relevant jämförelsealternativ till Lazcluze i kombination med Rybrevant.

På TLV:s begäran har företaget även inkommit med jämförelser av effekt och säkerhet mellan Lazcluze i kombination med Rybrevant och Tagrisso i kombination med kemoterapi, samt med en hälsoekonomisk analys.

TLV:s bedömning:
Liksom företaget bedömer TLV att Tagrisso i monoterapi är ett relevant jämförelsealternativ till behandling med Lazcluze i kombination med amivantamab i första linjens behandling av avancerad NSCLC med aktiverande mutationer i EGFR. Därutöver anser TLV att kombinationsbehandling med Tagrisso och kemoterapi i form av platinabaserade läkemedel och pemetrexed är ett relevant jämförelsealternativ till Lazcluze och amivantamab eftersom behandling med Tagrisso kombinerat med kemoterapi omfattas av det nationella vårdprogrammets rekommendationer och denna behandling används i svensk klinisk praxis. Tagrisso ingår i läkemedelsförmånerna med generell subvention.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

Företagets kliniska underlag består bland annat av data från studierna MARIPOSA (NCT04487080), PALOMA-2 (NCT01740427) och PALOMA-3 (NCT05388669). Marknads-godkännande för läkemedlet Lazcluze, med den aktiva substansen lazertinib, baseras primärt på resultat från MARIPOSA (pivotal studie)[10]. I MARIPOSA-studien jämförs behandling med lazertinib i kombination med amivantamab med osimertinib i monoterapi [14-16]. I MA-RIPOSA-studien administrerades amivantamab via intravenös infusion. I studierna PALOMA-2 och PALOMA-3 utvärderas effekt och säkerhet av subkutan behandling med amivantamab i olika behandlingslinjer och i kombination med andra behandlingar [17, 18]. Eftersom det saknas kliniska studier som direkt jämför lazertinib i kombination med amivantamab med osimertinib i kombination med kemoterapi har företaget utvärderat den relativa effekten och säkerheten av kombinationsbehandlingarna genom naiva och indirekta jämförelser.

6.1 MARIPOSA

De hälsoekonomiska analyserna bygger i huvudsak på data från MARIPOSA.

Tabell 1 Sammanfattning av MARIPOSA (databrytpunkt 11 augusti 2023 och december 2024)

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
MARIPOSA Yang J.C. <i>et al.</i> 2025 och Cho B.C. <i>et al.</i> 2024 [15, 16]	Fas III-studie, randomiserad öppen/ dubbelblindad, tre-armad multicenter-studie.	Arm 1 (öppen): Lazertinib+ amivantamab n= 429 Arm 2 (blindad): Osimertinib i monoterapi n= 429 Arm 3 (blindad): Lazertinib i monoterapi n=216	Första linjens (1L) behandling av patienter (≥18 år) med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC med bekräftad EGFR exon 19-deletion eller substitutionsmutation L858R i exon 21.	Lazertinib i kombination med amivantamab visare bättre effekt än osimertinib i monoterapi. <i>Primärt effektmått</i> DCO: 11 augusti 2023. PFS BICR, median Lazertinib+ amivantamab: 23,7 mån Osimertinib: 16,6 mån HR: 0,70 (95%KI:0,58, 0,85) <i>Sekundärt effektmått</i> DCO: 4 december 2024. OS, median Lazertinib+ amivantamab: NR Osimertinib: 36,7 mån HR: 0,75 (95%KI:0,61, 0,92)

Förkortningar: EGFR= epidermal tillväxtfaktorreceptor, NSCLC= icke-småcellig lungcancer, DCO = Data Cut-off/databrytpunkt, PFS= Progressionsfri överlevnad, OS= total överlevnad, BICR= Blinded Independent Central Review/ Blindat, oberoende granskningsförfarande, HR=hasardkvot, n=antal, NR= not reached/ännu ej uppnådd, KI=konfidensintervall.

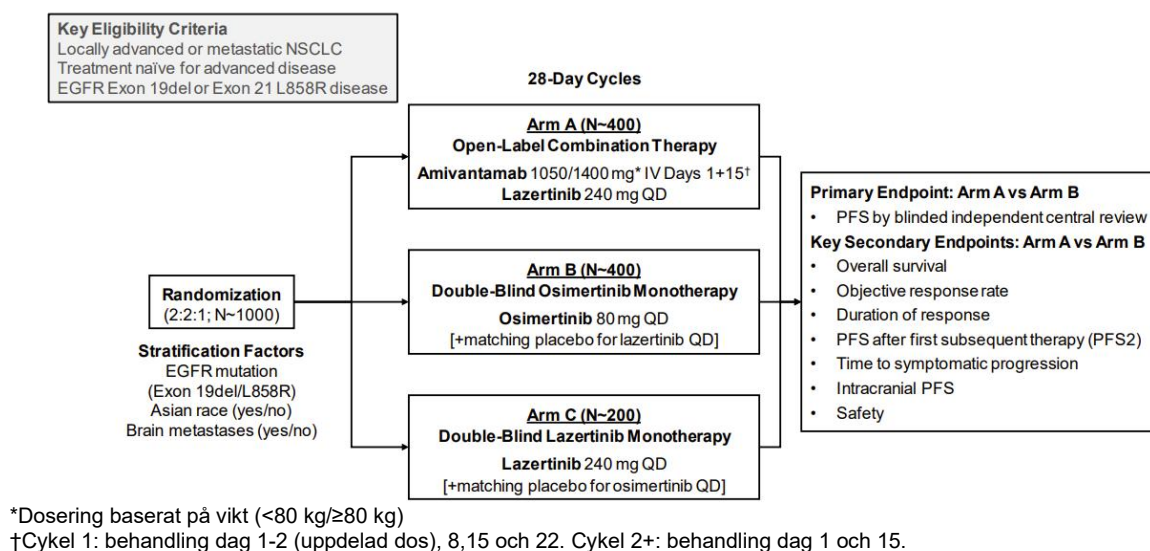
Metod

Patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC rekryterades till fas III-studien MARIPOSA mellan september 2020 och april 2022 [14-16]. Totalt randomiserades (i förhållande 2:2:1) 1074 patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC antingen till behandling

med lazertinib och amivantamab, enbart osimertinib eller lazertinib. Se figur 1 för en översikt-bild av studiedesign. Patienterna som inkluderades i studien hade inte fått någon tidigare behandling och bedömdes inte vara möjliga att bota med operation eller en kombination av cellgiftsbehandling och strålbehandling. Patienter i studien har bekräftats ha en cancer med en EGFR exon 19-deletion eller EGFR exon 21 L858R substitutionsmutation. Randomiseringen till behandlingsgrupper stratifierades baserat på EGFR-mutationstyp, etnicitet (asiatisk/icke-asiatisk) och närvaro av hjärnmetastaser (ja/ nej). Patienter i MARIPOSA-studien måste ha minst en tumör som går att mäta enligt gängse kriterier (definierade enligt [RECIST], version 1.1). Ytterligare tillämpade inklusionskriterier för patienter i studien är en prestationsförmåga och funktionsstatus (ECOG) på 0–1. Exkluderade från studien är patienter som tidigare fått systemisk behandling för lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC. Patienter i studien fick tidigare inte heller ha erhållit behandling med en EGFR-TKI.

Lazertinib och osimertinib administrerades oralt en gång dagligen. Amivantamab administrerades intravenöst en gång i veckan i 4 veckor och därefter varannan vecka från vecka 5. Studiegrupperna behandlade med enbart lazertinib eller osimertinib var dubbelblindade. Gruppen som fick lazertinib som monoterapi inkluderades för att möjliggöra en utvärdering av respektive läkemedels bidrag till kombinationsbehandlingens effekt.

Figur 1. Schematisk översikt av MARIPOSA [10].



Patienter i studien kunde fortsätta med TKI-behandling även efter sjukdomsprogression, om det var i linje med lokala rutiner och provare ansåg att patienterna fortfarande hade nytta av behandlingen. Detta baseras på att studier har visat att fortsatt behandling med målinriktad behandling efter sjukdomsprogress kan ge nytta för patienten [19, 20]. Omkring hälften av patienterna fortsatte behandlingen med EGFR-TKI efter sjukdomsprogression. Behandlingstid efter sjukdomsprogression var i median 3–4 månader [10].

Utfallsmått

Det primära effektmåttet i MARIPOSA-studien är progressionsfri överlevnad (PFS) och responsrelaterade effektmått utvärderades genom ett blindat oberoende centralt granskningsförfarande. Andra effektmått som inkluderades var bland annat total överlevnad (OS), objektiv responsfrekvens (objective response rate, ORR), tid till nästa behandling, intrakraniell PFS och tid till symtomatisk försämring (TTSP). Behandlingsrespons utvärderades med datortomografi och magnetresonanstomografi (MRI). I övrigt omfattar studien också incidentrapportering av biverkningar och patientrapporterad hälsorelaterad livskvalitet (NSCLC-SAQ, EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-5L).

Resultat

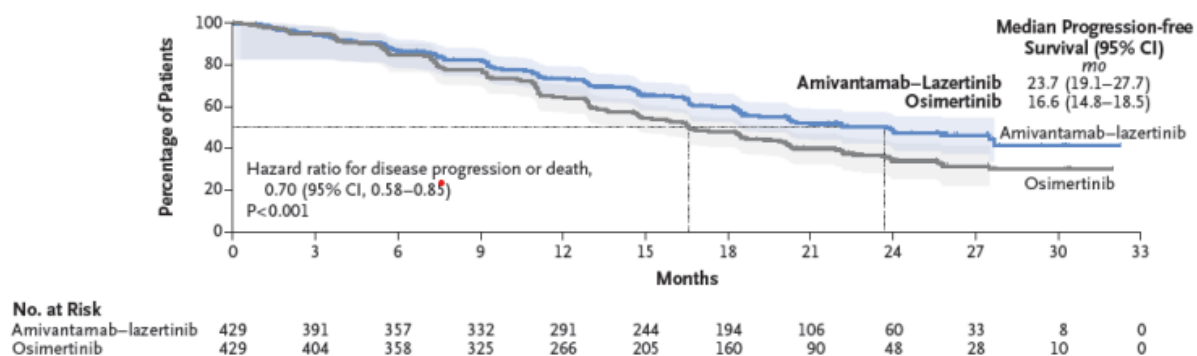
Baslinjekarakteristika

Ålder i median för patienter i MARIPOSA-studien var 63 år (åldersspann: 25–88 år). Demografi och baslinjeegenskaper var i stort välbalanserade mellan studiearmarna. Andel patienter i studien som var 65 år eller äldre var 45 procent. 11 procent var ≥ 75 år. Majoriteten av deltagarna i studien var kvinnor (62 %) och asiater (59 %). Adenocarcinom var den vanligaste histologiska subtypen. Vid baslinjen var ECOG PS 0 (34 procent) eller 1 (66 procent). Andelen patienter med hjärnmetastaser vid screening var omkring 40 procent.

Progressionsfri överlevnad

Progressionsfri överlevnad (PFS) definierades som tid från randomisering till tid för första dokumenterade sjukdomshändelse, progression eller död, oavsett orsak. Det primära effektmåttet utvärderades i hela studiepopulationen (Intent-to-treat (ITT)-populationen). Behandling med lazertinib i kombination med amivantamab resulterade i signifikant förbättring av PFS (HR: 0,7, 95% KI: 0,58, 0,85, $p < 0,001$) jämfört med osimertinib, se figur 2. PFS för patienter som behandlats med lazertinib i kombination med amivantamab var i median 23,7 månader. För patienter behandlade med osimertinib var PFS i median 16,6 månader [15]. Analysen bygger på data från den primära analysen med brytpunkt för datainsamling i augusti 2023. Deltagare som inte avlidit eller vars sjukdom inte förvärrats vid brytpunkt för datainsamling censurerades vid tidpunkten för det senaste uppföljningstillfället.

Figur 2. Kaplan-Meierkurvor för PFS över tid (månader) för patienter behandlade med lazertinib i kombination amivantamab respektive enbart osimertinib baserat på en uppföljningstid på 22 månader i median [15]. Under grafen redovisas antal individer fortfarande i riskzon.



I en explorativ analys jämfördes effekten av lazertinib med osimertinib [21]. Vid en median-uppföljningstid på 22 månader uppvisade patientgruppen som behandlades med lazertinib i monoterapi en PFS som i median var 18,5 månader, vilket är i nivå med observerad PFS för osimertinib (HR: 0,98, 95% KI: 0,79, 1,22, $p = 0,86$).

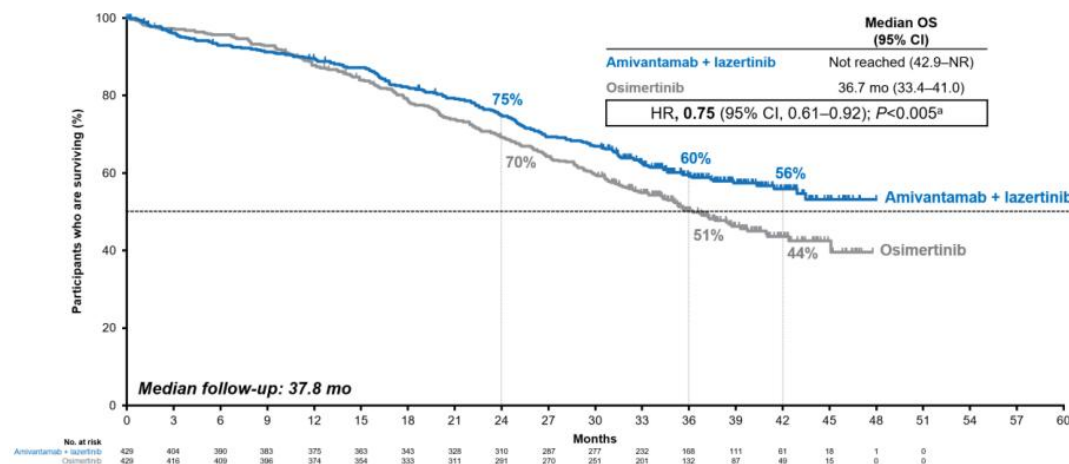
Total överlevnad

Total överlevnad (OS) definierades som tid från randomisering till död, oavsett orsak. Resultaten visar en total överlevnad till fördel för lazertinib i kombination med amivantamab (HR: 0,75 95%KI:0,61, 0,92, $p < 0,005$), se figur 3. Analysen bygger på data med brytpunkt för datainsamling december 2024 (final analys)[16]. Fram till tidpunkten för den finala analysen hade 390 dödsfall dokumenterats.⁹ Efter en medianuppföljningstid på 37,8 månader var medianöverlevnaden ännu inte uppnådd för patienter behandlade med lazertinib i kombination med amivantamab (95 %KI:42,9, NR). Median OS för patienter behandlade med osimertinib var 36,7 månader. Efter ungefär 18 månader börjar överlevnadskurvorna separera. Skillnaden i

⁹ lazertinib + amivantamab n=173 dödsfall och osimertinib n=217 dödsfall

OS mellan behandlingsgrupperna ökar över tid, men de senare delarna av Kaplan–Meierkurvorna baseras på data från få individer.

Figur 3. Kaplan-Meierkurvor för OS över tid (månader) för patienter behandlade med lazertinib i kombination amivantamab respektive enbart osimertinib baserat på en uppföljningstid på 37,8 månader i median [16]. Under grafen redovisas antal individer fortfarande i riskzon.



Biverkningar

Behandling med lazertinib i kombination med amivantamab gav upphov till fler allvarliga biverkningar (grad ≥ 3) jämfört med osimertinib i monoterapi, såsom venösa tromboemboliska händelser (VTE), infusionsrelaterad reaktion (IRR) och hudutslag. IRR, oavsett svårighetsgrad, rapporterades hos 63 procent av de patienter som fick lazertinib i kombination med intravenöst administrerat amivantamab. VTE, inklusive djup ventrombos och lungemboli, oavsett svårighetsgrad rapporterades hos 37 procent av de patienter som fick lazertinib i kombination med amivantamab och hos 9 respektive 12,5 procent av de patienter som fick osimertinib eller lazertinib. I MARIPOSA-studien ingick inte profylaktisk antikoagulationsbehandling i det ursprungliga studieprotokollet. Ändringen av studieprotokollet avseende profylaktisk antikoagulationsbehandling infördes i augusti 2022 [10]. Vid den tidpunkten hade alla patienter redan rekryterats till studien.

6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen

Behandling med subkutan formulering av amivantamab

I företagets underlag presenteras data från två studier, PALOMA-2 och PALOMA-3, där användningen av subkutan amivantamab utvärderats. PALOMA-2 är en fas-II multicenterstudie med flera kohorter innefattande patienter med avancerad NSCLC och mutation i EGFR-genen (exon 19-deletion eller exon 21 L858R substitutionsmutation)[18]. Kohort 1, 5 och 6 inkluderar patienter med avancerad NSCLC behandlade med subkutan amivantamab, i kombination med lazertinib, i första linjen. Företaget uppger att ORR rapporterad från PALOMA-2 av amivantamab givet som subkutan injektion en gång var fjärde vecka var likvärdig med effekten av amivantamab administrerat som intravenös infusion varannan vecka.¹⁰

I PALOMA-3, en randomiserad fas-III studie, undersöks huruvida effekt och säkerhet av behandling med subkutan amivantamab och intravenös amivantamab kan anses vara likvärdiga (non-inferiority studie)[17, 22]. Amivantamab gavs i kombination med lazertinib. Patienterna i studien hade tidigare behandlats med osimertinib och kemoterapi. Företaget uppger att inte-

¹⁰ Företaget har jämfört responsfrekvens (ORR) och frekvens av biverkningar rapporterad i PALOMA-2 med resultat från MARIPOSA-studien.

rimsresultat från PALOMA-3 visar på färre infusionsrelaterade reaktioner vid subkutan administrering och att amivantamab har en likvärdig effekt oavsett om läkemedlet ges intravenöst eller subkutant [17]. Cirka 80 procent av patienterna i PALOMA-3 fick profylaktisk anti-koagulantia vid inledande behandling. VTE-händelser (oavsett svårighetsgrad) rapporterades hos 9 procent av patienterna i den subkutana gruppen och hos 14 procent i den intravenösa gruppen.

Relativ effekt mellan lazertinib i kombination med amivantamab och osimertinib kombinerat med kemoterapi

Företaget har på TLV:s begäran kompletterat med jämförelser av effekt och säkerhet mellan lazertinib i kombination med amivantamab och osimertinib kombinerat med kemoterapi. Företaget har utvärderat kombinationsbehandlingarnas relativa effekt och säkerhet baserat på data från studierna MARIPOSA och FLAURA-2. Företaget framför att naiva och indirekta jämförelser ska tolkas med försiktighet eftersom det finns skillnader i hur studierna är utformade.

I fas-III studien FLAURA-2 randomiserades patienter (n=557) med avancerad NSCLC med EGFR exon 19-deletion eller EGFR exon 21 L858R substitutionsmutation till behandling i första linjen med osimertinib i monoterapi eller osimertinib i kombination med platinum och pemetrexed [9, 23]. Resultaten från FLAURA-2 visar på förlängd PFS vid kombinationsbehandling jämfört med osimertinib i monoterapi (HR: 0,62, 95%KI: 0,49, 0,79). Rapporterad OS var också bättre för patienter som erhållit kombinationsbehandling jämfört med patienter som fått osimertinib i monoterapi (HR: 0,77, 95 % KI: 0,61, 0,96, p=0,02). Median OS var 47,5 månader hos gruppen behandlade med osimertinib i kombination med kemoterapi jämfört med 37,6 månader för gruppen enbart behandlade med osimertinib.

Företaget beskriver flera skillnader mellan behandlingarna lazertinib i kombination med amivantamab och osimertinib kombinerat med kemoterapi, bland annat olikheter i verkningsmekanism och säkerhetsprofil. Båda behandlingskombinationerna är förknippade med fler biverkningar än osimertinib i monoterapi. Kemoterapi är en bredare och ospecifik behandling som exempelvis kan ge hematologiska biverkningar och njurtoxicitet. Vid behandling med lazertinib och amivantamab har en ökad risk för IRR och VTE händelser observerats.

I tabell 2 sammanfattas företagets naiva jämförelser av säkerhet och effekt för behandlingskombinationerna. Företaget framför att det finns fördelar avseende effekt med lazertinib och amivantamab jämfört med osimertinib i kombination med kemoterapi men att dessa är svåra att visa med de metoder som idag vanligen används vid indirekta jämförelser av behandlingseffekt. En skillnad som lyfts fram av företaget är att behandling med lazertinib och amivantamab minskar förekomsten av vissa förändringar i tumörcellerna kopplade till generna EGFR och MET som kan orsaka behandlingsresistens. Företaget uppger att tillägget av kemoterapi till osimertinib däremot inte tycks påverka utvecklingen av vissa resistensmekanismer kopplade till EGFR och MET. Företaget pekar också på att skillnaden i överlevnad mellan behandlingsgrupperna i MARIPOSA ökar över tid och att relativa behandlingseffekten för kombinationen amivantamab och lazertinib jämfört med kombinationen osimertinib och kemoterapi utvecklas över tid till fördel för amivantamab och lazertinib.

Företaget har tillgång till individnivådata för patienter i MARIPOSA och har viktat data mot prognosfaktorer och effektm modifierare motsvarande patientpopulation i FLAURA-2. Viktningen syftar till att, i den mån det går, göra populationerna mer jämförbara. Viktningen utgick från följande kovariater: ECOG, mutation, ålder, kön, rökning och histologisk subtyp. Eftersom studiepopulationerna i MARIPOSA och FLAURA-2 liknade varandra hade viktningen ingen större påverkan på hasardkvoterna eller Kaplan-Meierkurvorna redovisad från studien MARIPOSA. Företaget rapporterar att den viktad hasardkvot för PFS är [-----] och för OS [-----]. Rapporterad effektiv provstorlek (ESS) efter viktning är [-----].

Tabell 2. Summering av naiva jämförelse av effekt- och säkerhetsdata från FLAURA-2 och MARIPOSA

Studie:	FLAURA-2		MARIPOSA	
Behandling	osimertinib+kemoterapi	osimertinib	lazertinib+amivantamab	osimertinib
PFS median	25,5 mån (INV PFS) Uppföljningstid 19,5 mån	16,7 mån Uppföljningstid 26,5 mån	23,7 (BICER PFS) Uppföljningstid 22 mån	16,6 mån Uppföljningstid 22 mån
PFS HR	HR 0,62 (95%KI: 0,49, 0,79) p<0,001		HR: 0,70 (95%KI: 0,58, 0,85) p<0,001	
OS median	47,5 mån Uppföljningstid 51,2 mån	37,6 mån Uppföljningstid 51,3 mån	NR Uppföljningstid 37,8 mån	36,7 mån Uppföljningstid 37,8 mån
OS HR	HR: 0,77 (95%KI: 0,61, 0,96) p=0,02		HR: 0,76 (95%KI: 0,61, 0,92) p<0,005	
ORR	83%	76%	86%	85%
DOR	24,0 mån	15,3 mån	25,8 mån	16,8 mån
Säkerhet	TEAE (grad≥3): 75% SAE: 38%	TEAE (grad≥3): 43% SAE: 19%	TEAE (grad ≥3): 64% SAE: 49%	TEAE (grad ≥3): 27% SAE: 33%
<i>PFS och HR vid subgruppsanalyser</i>				
JA CNS metastaser	24,9 mån	13,8 mån	18,3 mån	13,0 mån
HR	0,47 (95%KI: 0,33, 0,66)		0,69 (95%KI: 0,53, 0,92)	
NEJ CNS metastaser	27,6 mån	21,0 mån	27,5 mån	19,9 mån
HR	0,75 (95%KI: 0,55, 1,03)		0,69 (95 % KI: 0,53, 0,89)	
HR Ex19del	0,60 (95%KI: 0,44, 0,83)		0,65 (95%KI: 0,51, 0,85)	
HR L858R	0,63 (95%KI: 0,44 0,90)		0,78 (95%KI: 0,59, 1,02)	

INV PFS = investigator-assessed/prövarbedömd progressionsfri överlevnad, OS= total överlevnad, mån= månader, NR= not reached/ännu ej uppnådd, SAE=Serious Adverse Event/Allvarlig incident, TEAE= Treatment Emergent Adverse Event/behandlingsrelaterad biverkning, HR= hasardkvot, CNS= centrala nervsystemet, DOR=duration of response/Responsduration, ITT= Intention-to-treat/ alla deltagare som randomiseras i en studie

TLV:s diskussion

EMA har bedömt att den effekt som observerats av kombinationsbehandlingen i den pivotala studien MARIPOSA är kliniskt relevant för den aktuella patientgruppen. Patienterna i MARIPOSA fick amivantamab intravenöst. Resultat från PALOMA-2 och PALOMA-3 visar att amivantamab har en likvärdig effekt oavsett om läkemedlet ges intravenöst eller subkutant. Företaget uppger att allt fler patienter framöver kommer att få amivantamab subkutant i stället. TLV:s expert håller med om att det är troligt att världen kommer välja den subkutana beredningsformen av amivantamab¹¹ framför den intravenösa.

I CHMP:s utvärderingsrapport av lazertinib lyfts att det är betydande ytterligare toxicitet vid kombinationsbehandling. De vanligaste biverkningarna bedöms dock vara reversibla. Vidare lyfts i rapporten att resultat från studien PALOMA-3 indikerar att profylaktisk antikoagulantia minskar risken för VTE-händelser.

TLV:s kliniska expert beskriver också att toxicitetprofil skiljer sig mycket mellan behandlingskombinationerna. Kemoterapi som tillägg till osimertinib ger mer benmärgstoxicitet och i viss grad njurtoxicitet. Amivantamab i kombination med lazertinib ger infusionsrelaterade reaktioner och hudbiverkningar såsom utslag och allvarlig paronyki i större utsträckning jämfört med kemoterapi och osimertinib. Den subkutana beredningen av amivantamab har en lindrigare toxicitetprofil gällande IRR.

Företagets naiva jämförelse av kombinationsbehandlingarnas effekt ger ingen tydlig evidens för att skillnader i exempelvis verkningsmekanism eller förvärvade resistensmekanismer medför förlängd PFS eller OS för kombinationsbehandlingen lazertinib och amivantamab jämfört med osimertinib och kemoterapi.

¹¹ Med dosering var fjärde vecka.

TLV:s bedömning:*Lazertinib i kombination med amivantamab vs osimertinib (monoterapi)*

Resultat från den direkt jämförande kliniska studien MARIPOSA visar att behandling med lazertinib kombinerat med amivantamab hos patienter med avancerad NSCLC som har aktiverande EGFR-mutationer ger en längre progressionsfri överlevnad och en bättre överlevnad jämfört med osimertinib i monoterapi. TLV bedömer att evidensen för en kliniskt betydelsefull behandlingseffekt av kombinationsbehandlingen är god då resultat bygger på en randomiserad klinisk fas III-studie. Osäkerheten i den kliniska evidensen av den relativa effekten mellan lazertinib kombinerat med amivantamab och osimertinib i monoterapi bedöms vara låg.

Lazertinib och amivantamab vs osimertinib i kombination med platinum och pemetrexed

Det finns ingen klinisk studie som direkt har jämfört effekten och säkerheten av lazertinib i kombination med amivantamab med osimertinib i kombination med kemoterapi. Företaget har kommit in med resultat från indirekt jämförelse av effekt och säkerhet mellan behandlingskombinationerna. TLV bedömer att det inte finns tydlig evidens för att någon av behandlingskombinationerna är överlägsen den andra vad gäller progressionsfri- eller total överlevnad och betraktar därför effekten av behandlingarna som jämförbar i den hälsoekonomiska analysen. Indirekta jämförelser är generellt förenade med höga osäkerheter och bör tolkas med försiktighet.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Behandling med Lazcluze i kombination med Rybrevant jämförs med två olika behandlingsalternativ. Dels Tagrisso i monoterapi för patienter som inte tolererar kemoterapi, dels Tagrisso i kombination med kemoterapi för patienter som tolererar kemoterapi.

Företaget har visat att Lazcluze i kombination med Rybrevant har bättre effekt än Tagrisso i monoterapi och redovisar därför en kostnadsnyttoanalys. Den hälsoekonomiska modellen är en partitioned survival-modell med tre hälsotillstånd: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död. Patientkaraktistika kommer från den kliniska studien MARIPOSA. Genomsnittsåldern vid behandlingsstart i modellen är 62 år. Den analyserade tidshorisonten är 30 år. Kostnader och effekt diskonteras med tre procent årligen.

I jämförelsen mellan Lazcluze i kombination med Rybrevant och Tagrisso i kombination med kemoterapi utgår företaget från jämförbar effekt och redovisar därför en kostnadsjämförelse. Kostnadsjämförelsen redovisas i avsnitt 7.4.

7.2 Effektmått i kostnadsnyttoanalysen

7.2.1 Klinisk effekt

Effektmåtten i den hälsoekonomiska analysen är PFS och OS. Kliniska data kommer från den direkt jämförande studien MARIPOSA. Brytpunkt för datainsamlingen är december 2024 för OS och augusti 2023 för PFS.

Eftersom modellens tidshorisont är längre än uppföljningstiden i studien extrapolerar företaget OS och PFS med parametriska fördelningar. OS extrapoleras med en Weibullfördelning, se figur 4. Weibullfördelningen har god statistisk och visuell passform till underliggande Kaplan Meierkurvor och bedöms av företaget ge en kliniskt rimlig överlevnadsutveckling över tid. Med denna fördelning ökar mortalitetsrisken över tid, vilket enligt företaget är rimligt då liknande trend observeras i MARIPOSA-studien. Företaget stödjer även sitt val av extrapoleringsfördelning för Tagrisso med en finsk observationsstudie av Knuuttila m.fl.[24]. Jämfört med resultaten i den studien ger Weibullfördelningen en OS som bedöms rimlig enligt företaget.

PFS extrapoleras med en gammafördelning i båda behandlingsarmarna, se figur 4. Företaget anser att gammafördelningen ger en kliniskt rimlig utveckling av progressionsfri överlevnad och uppvisar god visuell och statistisk passform till underliggande Kaplan Meierkurvor.

Figur 4. OS och PFS i företagets grundscenario

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

TLV:s diskussion

I företagets analys visar behandlingen med Lazcluze i kombination med Rybrevant en bestående effektfördel över tid avseende OS. Företaget motiverar detta antagande enligt följande. Dels ökar skillnaden mellan Kaplan Meierkurvorna i MARIPOSA-studien över tid. Dels pågår samtliga behandlingar till progression eller oacceptabel toxicitet, det vill säga ingen av behandlingarna har en förutbestämd stopptid. Dels finns det skillnader i resistensmönster, verkningsmekanismen och tumörbiologi mellan behandlingarna som med tiden kan få en ökad klinisk betydelse och som, enligt företaget, ger stöd för att anta att effekten av Lazcluze i kombination med Rybrevant blir beständig på lång sikt [25, 26].

TLV är eniga med företaget att kombinationen Lazcluze i kombination med Rybrevant ger en längre behandlingsrespons och därmed en förlängd överlevnad jämfört med Tagrisso i monoterapi. TLV bedömer dock att det är mindre troligt att behandling med Rybrevant ger en bestående effektfördel avseende överlevnaden efter att behandlingen har avslutats. Det är i linje med TLV:s tidigare bedömning av Rybrevant för en liknande patientgrupp (dnr 3354/2024).

TLV anser att det är osäkert att anta en så pass stor skillnad i överlevnad mellan behandlingsarmarna lång tid efter studiens slut som i företagets analys. Vid år sju har en stor andel patienter förvärrats i sin sjukdom och vid samma tidpunkt är det också en liten andel patienter som står på behandling. Med anledning av detta anser TLV att det är mindre sannolikt att det skulle finnas en skillnad i risk att avlida mellan armarna. TLV justerar så att mortalitetsrisken för Lazcluze i kombination med Rybrevant närmar sig den för Tagrisso i monoterapi från år sju och vid år tio antas mortalitetsrisken för Lazcluze i kombination med Rybrevant vara samma som för Tagrisso i monoterapi (HR=1). TLV:s OS-kurvor presenteras i figur 5.

TLV:s kliniska expert har uppskattat OS och PFS för båda behandlingsarmarna. Expertens skattningar visar längre PFS och OS än i företagets analys. Samtidigt är skillnaden mellan behandlingsarmarna mindre enligt expertens skattningar än i företagets analys. Företaget har även delat utlåtande från experter verksamma i Storbritannien med TLV. Uppskattningar avseende OS enligt dessa experter är i linje med företagets grundscenario men skillnaden i överlevnad mellan behandlingarna är något mindre över tid enligt experternas uppskattningar. Sammantaget visar detta på att de extrapolerade överlevnadskurvorna är osäkra. TLV har justerat den relativa skillnaden i total överlevnad på så sätt att skillnaden i överlevnad minskar, men överlevnaden kan vara underskattad i TLV:s analys.

Figur 5. OS i TLV:s grundscenario

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

TLV:s bedömning: TLV instämmer i företagets val av extrapoleringsfördelningar för både OS och PFS. Däremot anser TLV att det är osäkert att utgå från en bestående effektfördel avseende OS för Lazcluze i kombination med Rybrevant lång tid efter studiens uppföljningstid. Mot bakgrund av att en stor andel patienter har förvärrats i sin sjukdom och avbrutit behandlingen år sju börjar TLV justera mortalitetsrisken för Lazcluze i kombination med Rybrevant vid den tidpunkten. I TLV:s analys ökar mortalitetsrisken för Lazcluze i kombination med Rybrevant från år sju och år tio är den samma som den för Tagrisso i monoterapi (HR=1).

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvaliteten antas vara samma oavsett vilken behandling patienterna får. Livskvaliteten antas vara bättre i det progressionsfria tillståndet för att sedan försämrats när patienterna progredierar i sin sjukdom. Livskvalitetsvikterna som tillämpas i analysen är [----] för progressionsfri sjukdom och [----] för patienter som progredierat i sin sjukdom. I analysen inkluderas även avdrag från livskvaliteten till följd av uppkomna biverkningar.

Data över hälsorelaterad livskvalitet inhämtades i MARIPOSA-studien med instrumentet EQ-5D-5L. EQ-5D-5L-data har omvandlats till EQ-5D-3L med en metod av Hernandez Alava m.fl. [27] och livskvalitetsvikter har skapats med den brittiska tariffen.

TLV:s diskussion

Livskvalitetsvikten för patienter som är progressionsfria är i nivå med livskvaliteten i normalbefolkningen. Det kan tyda på att livskvalitetsvikten som tillämpas i analysen är något hög. Eftersom data kommer från den kliniska studien minskar dock osäkerheten.

TLV har övervägt att justera livskvalitetsvikten i det progressionsfria hälsotillståndet till att tillämpa behandlingsspecifika livskvalitetsvikter. Detta då rapporterad frekvens av biverkningar i MARIPOSA-studien var högre bland patienter behandlade med Lazcluze i kombination med Rybrevant jämfört med Tagrisso i monoterapi. Rapporterade biverkningar är framför allt förknippade med intravenös behandling med Rybrevant. Då TLV, med stöd av klinisk expert, antar att samtliga patienter erhåller Rybrevant i subkutan beredningsform utgår TLV från att livskvaliteten är samma oavsett behandlingsarm.

TLV:s bedömning: I enlighet med TLV:s praxis justerar TLV livskvalitetsvikterna efter den analyserade patientpopulationens ålder och kön. I övrigt görs inte några justeringar av de antagna livskvalitetsvikterna.

7.3 Kostnader i kostnadsnyttoanalysen

7.3.1 Kostnader för läkemedlet

Rekommenderad dos för Lazcluze och Rybrevant framgår i avsnitt 3.3. Den rekommenderade dosen av Tagrisso är 80 mg en gång om dagen.

Priserna för läkemedel som ges i första linjens behandling presenteras i tabell 3. Läkemedelskostnaden per vecka med Lazcluze i kombination med Rybrevant uppgår till 36 000 kronor (AUP) i induktionsfasen och 24 400 kronor (AUP) i underhållsfasen. Läkemedelskostnaden per vecka med Tagrisso uppgår till 13 200 kronor (AUP). Vid beräkning av läkemedelskostnaderna tar företaget hänsyn till dosminskning och behandlingsuppehåll.

Företaget inkluderar en kostnad om 7 363 kronor för administreringen av läkemedel som ges subkutant. Denna kostnad baseras på Södra sjukvårdsregionens prislista för året 2026.

Tabell 3. Läkemedelspriser, första linjens behandling

Läkemedel	Förpackningsstorlek	Styrka per enhet	Pris per förpackning (AUP)
Rybrevant subkutan formulering	1	1 600 mg	34 983 kr
	1	2 240 mg	46 628 kr
	1	2 400 mg	56 909 kr
	1	3 520 mg	69 465 kr
Lazcluze	56	80 mg	54 233,29 kr
Lazcluze	28	240 mg	54 233,29 kr
Tagrisso	30	40 mg	58 014,24 kr
Tagrisso	30	80 mg	58 014,24 kr

Samtliga behandlingar som ges i första linjen ska fortsätta fram till progression eller oacceptabel toxicitet. Företaget modellerar två separata TTDD¹²-kurvor för att uppskatta tiden på behandling med Lazcluze respektive Rybrevant, se figur 6. Genom att två separata kurvor modelleras tillåts patienter att avbryta behandling med Rybrevant och fortsätta behandling med Lazcluze. Exponentialfördelningen tillämpas för extrapolering av tid på behandling med Lazcluze respektive Rybrevant. För att extrapolera tiden på behandling med Tagrisso använder företaget en gammafördelning. Val av extrapoleringsfördelning baseras på statistisk passform och klinisk rimlighet.

Figur 6. Behandlingslängd för Lazcluze, Rybrevant och Tagrisso i företagets grundscenario

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

¹² Time to Treatment Discontinuation or Death/tid till behandlingsavbrott eller död

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Kostnader för vårdbesök och uppföljning inkluderas i företagets hälsoekonomiska analys. I företagets analys antas patienter i båda behandlingsarmarna ha samma behov av rutinvård och uppföljning. Samtliga kostnader för rutinvård och uppföljning baseras på priser i Södra sjukvårdsregionens prislista för året 2026. Dessa kostnader står för en liten andel av de totala kostnaderna i den hälsoekonomiska analysen.

Baserat på data från MARIPOSA antas [--] respektive [--] procent av patienterna få efterföljande behandling efter progression på Lazcluze i kombination med Rybrevant respektive Tagrisso i monoterapi. Oavsett behandling i första linjen får [--] procent av patienterna behandling i tredje linjen vilket baseras på studien MARIPOSA-2. Vilka behandlingar som ges i andra och tredje linjen samt fördelningen däremellan presenteras i tabell 4.

Tabell 4. Behandlingar i andra och tredje linjen. Företagets grundscenari

Efterföljande behandlingar	Fördelning mellan behandlingar i 2:a linjen		Fördelning mellan behandlingar i 3:e linjen
	Lazcluze+Rybrevant	Tagrisso i monoterapi	
Platinabaserad kemoterapi*	[--]	[--]	[--]
TKI**	[--]	[--]	[--]
Icke-platinabaserad kemoterapi***	[--]	[--]	[--]
Immunterapi ± kemoterapi ± VEGFi****	[--]	[--]	[--]
Källa	MARIPOSA	MARIPOSA	MARIPOSA-2

*Pemetrexed, Karboplatin, Cisplatin ** osimertinib ***Docetaxel **** atezolizumab, bevacizumab, karboplatin, paklitaxel

I studien MARIPOSA hade patienter som behandlades med Lazcluze i kombination med Rybrevant mer biverkningar av sin behandling jämfört med patienterna som behandlades med Tagrisso i monoterapi. I den hälsoekonomiska analysen inkluderar företaget därför högre biverkningsrelaterade kostnader för Lazcluze i kombination med Rybrevant jämfört med Tagrisso i monoterapi. Samtliga vårdkostnader som uppkommer till följd av biverkningar baseras på priser i Södra sjukvårdsregionens prislista för år 2026.

Kostnader för vård i livets slutskede inkluderas också i den hälsoekonomiska analysen.

TLV:s diskussion

Tid på behandling

Att modellera tid på behandling med en exponentialfördelning innebär att sannolikheten att avbryta behandling är konstant över hela tidshorisonten. TLV är tveksam till om detta är ett rimligt antagande vid modellering av behandlingens längd för Lazcluze och Rybrevant. Av NICE rapport framgår det att det kan vara rimligt att förvänta sig att risken att avbryta behandling är högre i början av den analyserade tidsperioden till följd av att patienter drabbas av biverkningar och därav avbryter behandling [28]. TLV har undersökt andra extrapoleringsfördelningar och konstaterar att det finns andra fördelningar som ger rimliga skattningar av tid på behandling, men skillnaderna mellan kurvorna är små. Eftersom det är små skillnader mellan kurvorna väljer TLV att tillämpa samma fördelningar som företaget. I känslighetsanalyser visar TLV hur kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår påverkas av att tillämpa andra extrapoleringsfördelningar.

Läkemedelskostnader

Inom ramen för detta ärende har trepartsöverläggningar ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att kostnaderna för

användning av Lazcluze minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

Vidare finns gällande avtal för Tagrisso och Rybrevant. TLV har tillfört sidoöverenskommelsen för Tagrisso och det gällande återbäringsavtalet för Rybrevant till detta ärende. Av dessa avtal framgår att företagen ska betala en återbäring till regionerna och vad som utgör kostnad efter återbäring. TLV bedömer att uppgiften om kostnad efter återbäring i avtalen omfattas av sekretess (enligt 30 kap. 23 § OSL). Eftersom Lazcluze och Rybrevant marknadsförs av samma företag är det endast uppgiften i sidoöverenskommelsen för Tagrisso som är aktuell för att inte kunna lämnas ut till ansökande företag på grund av sekretess (enligt 10 kap. 3 § OSL). Sökanden har således inte tagit del av denna uppgift.

Efterföljande behandling

TLV:s kliniska expert anser att de av företaget angivna andelarna som får behandling i andra och tredje linjen är rimliga. Den kliniska experten har däremot invändningar när det kommer till hur stor andel patienter som får olika behandlingsalternativ i andra och tredje linjen. Experten tror dessutom att andra linjens behandling kommer att vara samma oavsett behandling i första linjen. Att justera antaganden om efterföljande behandling i den hälsoekonomiska analysen utifrån expertens bedömning har en mindre påverkan på kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår.

TLV:s bedömning:

TLV har tillfört gällande sidoöverenskommelser för Lazcluze och Tagrisso samt återbäringsavtalet för Rybrevant. TLV:s hälsoekonomiska analys baseras på de faktiska kostnaderna för Lazcluze, Tagrisso och Rybrevant.

7.4 Kostnadsjämförelse mot Tagrisso i kombination med kemoterapi

Karboplatin administreras intravenöst med en area under koncentrationskurvan på 5 mg/ml per minut en gång var tredje vecka i upp till 12 veckor. Cisplatin administreras intravenöst med 75 mg/m² en gång var tredje vecka i upp till 12 veckor. Pemetrexed administreras intravenöst med 500 mg/m² en gång var tredje vecka till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstår. Kroppsytan antas vara 1,7 m², vilket baseras på patienternas kroppsyta i MARIPOSA.

Priser för karboplatin, cisplatin och pemetrexed presenteras i tabell 5. Läkemedelskostnaden för Pemetrexed är cirka 600 kronor per vecka och kostnaden för platinabaserad kemoterapi är cirka 700 kronor per vecka. Prisuppgifter och doseringsrekommendationer för övriga läkemedel framgår i avsnitt 7.3.1. Vid beräkning av läkemedelskostnaderna tar företaget hänsyn till dosminskning och behandlingsuppehåll.

Kostnader för administrering av läkemedel med intravenös beredningsform är 7 287 kronor och motsvarande kostnad för läkemedel med subkutan beredningsform är 5 860 kronor. Dessa kostnader baseras på Södra sjukvårdsregionens prislista för året 2025.

Tabell 5. Priser för kemoterapi

Läkemedel	Styrka per enhet	Pris per förpackning (AUP)
Pemetrexed (Accord)	500 mg	938 kr
Karboplatin (Accord)	450 mg	955 kr
Cisplatin (Ebewe)	50 mg	859 kr

För att beräkna behandlingskostnaderna utgår företaget från median behandlingslängd som rapporteras i MARIPOSA och FLAURA-2. Median behandlingslängd för Rybrevant är 16 månader och motsvarande för Lazcluze är 27 månader. Median behandlingslängd för Tagrisso är 31 månader och 8 månader för pemetrexed. Platinabaserad kemoterapi pågår i 4 cykler (12 veckor).

I företagets kostnadsjämförelse inkluderas kostnader som uppkommer till följd av biverkningar. Totala kostnaden för biverkningar är omkring 10 500 kronor vid behandling med Lazcluze i kombination med Rybrevant och 9 800 kronor vid behandling med Tagrisso i kombination med kemoterapi.

TLV:s diskussion

TLV anser att det är osäkert att, som företaget gör, utgå från att patienter behandlas olika länge med tyrosinkinashämmare beroende på om patienterna får Lazcluze eller Tagrisso och anser i stället att behandlingstiden med tyrosinkinashämmare kan antas vara densamma för båda alternativen. Det eftersom effekten av kombinationsbehandlingarna bedöms vara jämförbar och uppmätt progressionsfri överlevnad i studierna MARIPOSA och FLAURA-2 är ungefär lika lång för båda behandlingarna, se tabell 6.

Att utgå från median behandlingstid vid beräkning av behandlingskostnader riskerar att underskatta kostnaderna. För Lazcluze, Tagrisso och Rybrevant utgår TLV från den behandlingstid som antas i kostnadsnyttoanalysen (se figur 6). För Lazcluze och Tagrisso använder TLV den behandlingstid som skattats för Lazcluze. Kostnaderna diskonteras med tre procent årligen.

TLV har efterfrågat en modellerad kurva för behandlingstiden med pemetrexed men företaget har inte kommit in med en sådan. I stället utgår TLV från en genomsnittlig behandlingstid som företaget har beräknat baserat på median behandlingstid i studien FLAURA-2. Vad gäller karboplatin och cisplatin gör TLV ingen justering. Avsaknaden av modellerad behandlingstid för pemetrexed medför en osäkerhet i analysen men eftersom kostnaderna för kemoterapi är låga i förhållande till övriga behandlingskostnader har det en mindre betydelse för resultatet.

Biverkningskostnaderna som inkluderas i den hälsoekonomiska analysen utgör en liten del av de totala kostnaderna och har därmed en liten påverkan på resultatet. TLV har därför inte utrett dessa vidare.

Tabell 6. Median PFS och behandlingstid från kliniska studier samt genomsnittlig behandlingstid från kostnadsnyttoanalysen

	Median PFS	Median behandlingstid	Källa	Genomsnittlig behandlingstid från kostnadsnyttoanalysen
Lazcluze	23,7 månader	26,97 månader	MARIPOSA	[...] månader
Rybrevant	(19,1, 27,7)	16,10 månader		[...] månader
Tagrisso (+ kemoterapi)	25,5 månader (24,7, NC)	30,50 månader	FLAURA-2	-

TLV:s bedömning: I kostnadsjämförelsen antar TLV att behandling med Lazcluze och Tagrisso pågår lika länge. Till skillnad från företaget, som beräknar kostnaderna utifrån median behandlingstid som rapporteras i respektive studie, utgår TLV från behandlingstiderna från kostnadsnyttoanalysen. För Lazcluze och Tagrisso utgår TLV från den skattade behandlingstiden för Lazcluze. För pemetrexed utgår TLV från en genomsnittlig behandlingstid som företaget har beräknat. TLV justerar även priserna för pemetrexed, karboplatin och cisplatin eftersom dessa läkemedel upphandlas regionalt.

Avseende kostnader för intravenös och subkutan administrering av läkemedel tillämpar TLV Södra sjukvårdsregionens prislista för året 2026.

TLV har tillfört gällande sidoöverenskommelser för Lazcluze och Tagrisso samt återbäringsavtalet för Rybrevant. TLV:s hälsoekonomiska analys baseras på de faktiska kostnaderna för Lazcluze, Tagrisso och Rybrevant.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

Företagets och TLV:s resultat som redovisas i det här avsnittet baseras på AUP för Lazcluze, Rybrevant och Tagrisso. Resultaten inkluderar inte uppgifter om kostnad efter återbäring på grund av att dessa uppgifter omfattas av sekretess.

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets analyser

Följande antaganden görs i företagets kostnadsnyttoanalys:

- OS extrapoleras med Weibullfördelning i båda behandlingsarmarna.
- PFS extrapoleras med gammafördelning i båda behandlingsarmarna.
- Data över hälsorelaterad livskvalitet kommer från MARIPOSA-studien. Livskvalitetsvikterna är tillståndsspecifika.
- Tid på behandling med Lazcluze och Rybrevant extrapoleras med en exponentialfördelning. Gammafördelning tillämpas för Tagrisso.
- Kostnader för efterföljande behandling inkluderas i analysen. Antaganden om efterföljande behandling baseras på MARIPOSA och MARIPOSA-2.

Följande antaganden görs i företagets kostnadsjämförelse:

- Median behandlingstid tillämpas för att beräkna behandlingstiderna.

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Tabell 7. Resultat i företagets kostnadsnyttoanalys, diskonterat där inte annat uppges, SEK (AUP)

	Lazcluze och Rybrevant	Tagrisso i monoterapi	Skilnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	----	----	----
Övriga sjukvårdskostnader	----	----	----
Kostnader, totalt	----	----	1 962 462 kr
Levnadsår (odiskonterade)	----	----	----
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	----	----	0,95
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			2 069 101 kr

Tabell 8. Resultat i företagets kostnadsjämförelse, SEK (AUP)

	Lazcluze och Rybrevant	Tagrisso och kemoterapi	Skilnad (ökning/Minskning)
Läkemedelskostnader	----	----	----
Övriga sjukvårdskostnader	----	----	----
Totala behandlingstiderna	----	----	642 540 kr

8.2 TLV:s grundscenario

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

Följande antaganden görs i TLV:s kostnadsnyttoanalys:

- TLV justerar effektfördelen avseende OS för Lazcluze i kombination med Rybrevant. I TLV:s analys ökar mortalitetsrisken för Lazcluze i kombination med Rybrevant från år sju och år tio är den samma som den för Tagrisso i monoterapi (HR=1).
- Livskvalitetsvikterna justeras efter patienternas ålder och kön i modellen.

Följande antaganden görs i TLV:s kostnadsjämförelse:

- Behandling med Lazcluze och Tagrisso pågår lika länge.
- För Lazcluze, Tagrisso och Rybrevant utgår TLV från extrapolerade behandlingstider från kostnadsnyttoanalysen. För Lazcluze och Tagrisso utgår TLV från den skattade behandlingstiden för Lazcluze.

8.2.2 Resultat i TLV:s grundscenari

Tabell 9. Resultat i TLV:s kostnadsnyttoanalys, diskonterat där inte annat uppges, SEK (AUP).

	Lazcluze och Rybrevant	Tagrisso i monoterapi	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	----	----	----
Övriga sjukvårdskostnader	----	----	----
Kostnader, totalt	----	----	1 933 010 kr
Levnadsår (odiskonterade)	----	----	----
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	----	----	0,71
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			2 724 074 kr

Tabell 10. Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse, SEK (AUP).

	Lazcluze och Rybrevant	Tagrisso och kemoterapi	Skillnad (ökning/Minskning)
Läkemedelskostnader	----	----	----
Övriga sjukvårdskostnader	----	----	----
Totala behandlingsskostnader	----	----	1 258 703 kr

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Tabell 11. TLV:s känslighetsanalyser i kostnadsnyttoanalysen.

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenari		1 932 010 kr	0,71	2 724 074 kr
Effektfördel OS (Bestående effektfördel för Lazcluze + Rybrevant under hela tidsperioden)	Lazcluze + Rybrevant har samma mortalitetsrisk som Tagrisso i monoterapi år 7 (HR=1)	1 920 728 kr	0,63	3 045 969 kr
	Lazcluze + Rybrevant har samma mortalitetsrisk som Tagrisso i monoterapi år 8 (HR=1)	1 931 155 kr	0,96	2 792 250 kr
Livskvalitetsvikter (Tillståndsspecifika livskvalitetsvikter)	Behandlingsspecifika livskvalitetsvikter i PFS. [-----] för Lazcluze + Rybrevant och [-----] för Tagrisso samt ej justerat för ålder och kön	1 933 010 kr	0,66	2 918 466 kr
	Behandlingsspecifika livskvalitetsvikter i PFS exklusive avdrag för biverkningar samt ej justerat för ålder och kön	1 933 010 kr	0,67	2 896 146 kr
Extrapoleringsfördelning för TTDD (Exponentialfördelning för Lazcluze och Rybrevant, gammafördelning för Tagrisso)	Weibullfördelning för Lazcluze och Rybrevant	2 003 135 kr	0,71	2 822 897 kr
	Weibullfördelning för samtliga läkemedelsbehandlingar i 1L	2 025 133 kr	0,71	2 853 898 kr

8.2.4 Osäkerhet i resultaten

Effektmåtten som går in i kostnadsnyttoanalysen baseras på en direkt jämförande studie (MARIPOSA) som visar på statistiskt signifikanta skillnader i både PFS och OS. Det som främst bidrar till osäkerhet i kostnadsnyttoanalysen är den extrapolerade effektfördelen avseende total överlevnad. TLV justerar den relativa effekten vilket minskar osäkerheten. Ytterligare en parameter som påverkar osäkerheten är hur länge patienterna behandlas. Små förändringar i antagande om behandlingslängd har relativt stor påverkan på resultatet. TLV bedömer att osäkerheten i analysen är medelhög.

Kostnadsjämförelsen baseras på en indirekt jämförelse som är förenad med hög osäkerhet. Antagande om behandlingslängd för aktuella läkemedel är osäkra. TLV antar att behandling med Lazcluze och Tagrisso pågår lika länge. För Lazcluze, Tagrisso och Rybrevant utgår TLV från den behandlingslängd som antas i kostnadsnyttoanalysen. För Lazcluze och Tagrisso använder TLV den behandlingslängd som skattats för Lazcluze vid kombinationsbehandling med Rybrevant. TLV bedömer att osäkerheten i kostnadsjämförelsen är hög.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utrett kombinationen Lazcluze och Rybrevant för första linjens behandling av vuxna patienter med NSCLC med EGFR exon 19-deletion eller substitutionsmutation L858R i exon 21. TLV anser liksom företaget att Tagrisso i monoterapi är ett relevant jämförelsealternativ till Lazcluze i kombination med Rybrevant. Därutöver anser TLV att kombinationsbehandling med Tagrisso och kemoterapi (platinum och pemetrexed) är ett relevant jämförelsealternativ till Lazcluze i kombination med Rybrevant. Jämförelsen mellan Lazcluze i kombination med Rybrevant och Tagrisso i monoterapi baseras på en kostnadsnyttoanalys. Till grund för kostnadsnyttoanalysen är den direkt jämförande studien MARIPOSA som visar att kombinationsbehandlingen Lazcluze och Rybrevant är effektivare än Tagrisso i monoterapi. Jämförelsen mellan kombinationsbehandlingarna Lazcluze och Rybrevant respektive Tagrisso och kemoterapi utgörs av en kostnadsjämförelse, som baseras på en indirekt jämförelse.

Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelserna för Lazcluze respektive Tagrisso samt återbäringsavtalet för Rybrevant bedömer TLV att kostnaden för Lazcluze i kombination med Rybrevant är rimlig.

9 Regler och praxis

9.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

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

9.2 Författningstext m.m.

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

10 Referenser

- [1] RCC, "Lungcancer - Nationell kvalitetsrapport för 2024," 2025.
- [2] RCC, "Lungcancer, Nationellt vårdprogram 2025-06-24 Version: 9.0 " 2025.
- [3] B. Melosky *et al.*, "Worldwide Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis," *Mol Diagn Ther*, vol. 26, no. 1, pp. 7-18, Jan 2022, doi: 10.1007/s40291-021-00563-1.
- [4] B. Melosky *et al.*, "Targeting common EGFR mutations in non-small cell lung cancer: a review of global phase 3 trials of third-generation inhibitors," *J Natl Cancer Inst*, vol. 118, no. 5, pp. 789-810, May 1 2026, doi: 10.1093/jnci/djag008.
- [5] L. E. Hendriks *et al.*, "Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up," *Ann Oncol*, vol. 34, no. 4, pp. 339-357, Apr 2023, doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.009.
- [6] W. Pao and J. Chmielecki, "Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer," *Nat Rev Cancer*, vol. 10, no. 11, pp. 760-74, Nov 2010, doi: 10.1038/nrc2947.
- [7] F. Zhou *et al.*, "The changing treatment landscape of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer," *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 22, no. 2, pp. 95-116, Feb 2025, doi: 10.1038/s41571-024-00971-2.
- [8] J. C. Soria *et al.*, "Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer," *N Engl J Med*, vol. 378, no. 2, pp. 113-125, Jan 11 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
- [9] P. A. Janne *et al.*, "Survival with Osimertinib plus Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC," *N Engl J Med*, vol. 394, no. 1, pp. 27-38, Jan 1 2026, doi: 10.1056/NEJMoa2510308.
- [10] EMA, "Assessment report Lazcluze Procedure No. EMEA/H/C/006074/0000," 14 November 2024.
- [11] EMA, "Produktresumé Lazcluze," 26/03/2026 2026.
- [12] EMA, "Produktresumé Rybrevant," 29/10/2025 2025.
- [13] RCC, "Remissversion – Nationellt vårdprogram för Lungcancer 20260325".
- [14] B. C. Cho *et al.*, "MARIPOSA: phase 3 study of first-line amivantamab + lazertinib versus osimertinib in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer," *Future Oncol*, vol. 18, no. 6, pp. 639-647, Feb 2022, doi: 10.2217/fon-2021-0923.

- [15] B. C. Cho *et al.*, "Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC," *N Engl J Med*, vol. 391, no. 16, pp. 1486-1498, Oct 24 2024, doi: 10.1056/NEJMoa2403614.
- [16] J. C. Yang *et al.*, "Overall Survival with Amivantamab-Lazertinib in EGFR-Mutated Advanced NSCLC," *N Engl J Med*, vol. 393, no. 17, pp. 1681-1693, Oct 30 2025, doi: 10.1056/NEJMoa2503001.
- [17] N. B. Leighl *et al.*, "Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study," *J Clin Oncol*, vol. 42, no. 30, pp. 3593-3605, Oct 20 2024, doi: 10.1200/JCO.24.01001.
- [18] S. C. Scott *et al.*, "MA08.05 PALOMA-2: Subcutaneous Amivantamab Administered Every 4 Weeks Plus Lazertinib in First-Line EGFR-Mutated Advanced NSCLC," *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 20, no. 10, p. S89, 2025, doi: 10.1016/j.jtho.2025.09.161.
- [19] T. Patil *et al.*, "The efficacy of continuing osimertinib with platinum pemetrexed chemotherapy upon progression in patients with metastatic non-small cell lung cancer harboring sensitizing EGFR mutations," *Lung Cancer*, vol. 199, p. 108040, Jan 2025, doi: 10.1016/j.lungcan.2024.108040.
- [20] N. Peled *et al.*, "COMPEL: osimertinib plus platinum-based chemotherapy in patients with EGFR-mutated advanced NSCLC and progression on first-line osimertinib," *ESMO Open*, vol. 10, no. 10, p. 105807, Oct 2025, doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105807.
- [21] S. H. Lee *et al.*, "Lazertinib Versus Osimertinib in Previously Untreated EGFR-Mutant Advanced NSCLC: A Randomized, Double-Blind, Exploratory Analysis From MARIPOSA," *J Thorac Oncol*, vol. 20, no. 11, pp. 1655-1668, Nov 2025, doi: 10.1016/j.jtho.2025.06.030.
- [22] M. Alexander *et al.*, "Subcutaneous versus intravenous amivantamab, both in combination with lazertinib, in refractory EGFR-mutated non-small cell lung cancer: Patient satisfaction and resource utilization results from the PALOMA-3 study," *Eur J Cancer*, vol. 227, p. 115624, Sep 9 2025, doi: 10.1016/j.ejca.2025.115624.
- [23] D. Planchard *et al.*, "Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC," *N Engl J Med*, vol. 389, no. 21, pp. 1935-1948, Nov 23 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2306434.
- [24] A. Knuuttila *et al.*, "71P: FIN-EGFRprint: A retrospective observational study to investigate treatments and outcomes in patients with epidermal growth factor receptor-mutated (EGFRm) advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) in Finland," *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 20, no. 3, p. S54, 2025, doi: 10.1016/S1556-0864(25)00266-7.
- [25] H. Hayashi *et al.*, "PT1.03.06 Mechanisms of Acquired Resistance to First-Line Amivantamab Plus Lazertinib Vs Osimertinib: Updated Analysis from MARIPOSA," *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 20, no. 10, p. S592, 2025, doi: 10.1016/j.jtho.2025.09.1118.
- [26] C. Eng *et al.*, "Amivantamab treatment and intra-tumoral gene expression and immune cell changes in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC): Whole transcriptome RNA-sequencing analysis from the OrigAMI-1 study," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 43, no. 16_suppl, pp. 3550-3550, 2025, doi: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.3550.
- [27] M. Hernandez Alava, S. Pudney, and A. Wailoo, "Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: results from an English Population Study.," Policy Research Unit in Economic Evaluation of Health and Care Interventions. Universities of Sheffield and York., 2020, vol. Report 063.
- [28] NICE, "Amivantamab with lazertinib for untreated EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance TA1122, January 2026.."

Bilagor

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

8 § första stycket

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

9 §

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

15 §

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

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