

Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner

Lumykras (sotorasib)

Utvärderad indikation

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.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Begränsning

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.

Villkor

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

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
PRODUKT	Lumykras (sotorasib), filmdragerad tablett, L01XX73
FÖRETAGETS PROGNOSTISERADE ÅRLIGA FÖRSÄLJNING	[-----] kronor
TREPARTSÖVERLÄGGNING	Nej
SISTA BESLUTSDAG	2022-09-12

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR				
PRODUKT	STYRKA	FÖRPACKNINGSTORLEK	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Lumykras, filmdragerad tablett	120 mg	240 tabletter	58 953,75	60 000,00

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Helene Plank (medicinsk utredare), Stefan Odeberg (senior hälsoekonom) och Minna Klintz Syrén (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.

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

Diarienummer: 141/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
 Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
 Telefon: 08 568 420 50
 www.tlv.se

TLV:S SLUTSATSER	
RELEVANT JÄMFÖRELSEALTERNATIV	TLV bedömer att docetaxel i monoterapi utgör det relevanta jämförelsealternativet. Majoriteten av patienterna med KRAS G12C-mutation behandlas med kombinationen immunterapi och platinumbaserad kemoterapi i första linjen. Behandlingsrekommendationen vid sjukdomsprogression efter denna behandling är pemetrexed eller docetaxel i monoterapi. Pemetrexed ingår i första linjens behandling hos majoriteten av patienterna och som regel används inte samma behandling i andra linjen som vid första linjen. För merparten av patienterna med KRAS G12C-mutation återstår därmed docetaxel som behandlingsalternativ i andra linjen.
BESKRIVNING AV HÄLSOEKONOMISK ANALYS	Kostnadseffektanalys, patientgrupp enligt indikation.
EFFEKT OCH SÄKERHET I RELATION TILL JÄMFÖRELSEALTERNATIV	En indirekt jämförelse i form av en MAIC är gjord mellan sotorasib (CodeBreak 100) och docetaxel monoterapi (SELECT-1) Den indirekta jämförelsen visar på längre PFS och OS för sotorasib jämfört med docetaxel: PFS: HR [-----] OS: HR [-----] PFS och OS från den indirekta jämförelsen extrapoleras. Vid år 3 antas att effekten på total överlevnad är lika stor mellan de två behandlingarna.
HÄLSORELATERAD LIVSKVALITET	EQ-5D ingick som effektmått i CodeBreak 100. Livskvalitetsvikter: progressionsfri 0,73; efter progression 0,67.
VIKTIGASTE KOSTNADER	Läkemedelskostnaden för Lumykras är 61 000 kronor per månad vid rekommenderad dos. Motsvarande för docetaxel är under 1 000 kronor per månad. För docetaxel tillkommer kostnad för intravenös administrering var tredje vecka.
OSÄKERHETER I ANALYSEN SOM ÄR AV BETYDELSE FÖR BESLUTET	Den relativa effekten bygger på en indirekt jämförelse baserad på en oförankrad MAIC, vilket är förenat med svagheter. Det finns osäkerheter i effekten på kort och lång sikt (extrapolering).
RESULTAT AV TLV:S ANALYSER	Företagets analys med endast två relevanta ändringar innebär en kostnad per vunnet QALY om 1 miljon kronor. Med alternativa analyser kan kostnaden både vara högre eller lägre. Om osäkerheten framför allt pekar uppåt eller nedåt är svårt att avgöra.
SJUKDOMENS SVÅRIGHETSGRAD	TLV bedömer svårighetsgraden för sjukdomen som mycket hög då tillståndet är förknippat med fortskridande och kort medianöverlevnad.
SAMMANVÄGD BEDÖMNING	Trots osäkerheter förknippade med den indirekta jämförelsen bedömer TLV baserat på befintligt underlag att sotorasib har en effektfördel jämfört med docetaxel avseende PFS och OS. Kostnaden per vunnet QALY bedöms vara i nivå med den kostnad per QALY som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Lumykras skall ingå i läkemedelsförmånerna. Eftersom studier pågår för ytterligare indikationer begränsas subventionen till nuvarande godkända indikation.

Innehåll

1	KRAS G12C-muterad icke småcellig lungcancer (NSCLC)	1
2	Sjukdomens svårighetsgrad	2
3	Läkemedlet	2
3.1	Indikation [18]	2
3.2	Verkningsmekanism [18].....	2
3.3	Dosering/administrering [18]	2
4	Jämförelsealternativ	3
4.1	Aktuella behandlingsrekommendationer	3
4.2	Relevant jämförelsealternativ	5
5	Beskrivning av hälsoekonomisk analys	6
6	Relativ effekt och säkerhet	6
6.1	CodeBreak 100	7
6.1.1	Metod	7
6.1.2	Effekt	7
6.1.3	Biverkningar.....	8
6.2	SELECT-1	9
6.3	Indirekt jämförelse - MAIC.....	9
6.3.1	Studiedesign och patientkaraktäristika	9
6.3.2	Metod MAIC.....	11
6.3.3	Resultat MAIC.....	12
6.4	Modellering av effektmått i den hälsoekonomiska analysen.....	15
7	Hälsorelaterad livskvalitet	17
8	Kostnader	17
8.1	Kostnader för läkemedlet.....	17
8.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande.....	18
9	Resultat av hälsoekonomisk analys	19
9.1	Företagets grundscenario.....	19
9.1.1	Antaganden i företagets grundscenario	19
9.1.2	Resultatet i företagets grundscenario	19
9.1.3	Företagets känslighetsanalyser	19
9.2	TLV:s analys.....	20
9.2.1	Viktiga antaganden i TLV:s analys.....	20
9.2.2	Resultat i TLV:s analys.....	20
9.2.3	Osäkerhet i resultaten	23
10	Regler och praxis	24
10.1	Den etiska plattformen	24
10.2	Författningstext m.m.	24
10.3	Praxis.....	24
11	Hälsoekonomisk utvärdering från myndigheter i andra länder	24
12	Referenser	26

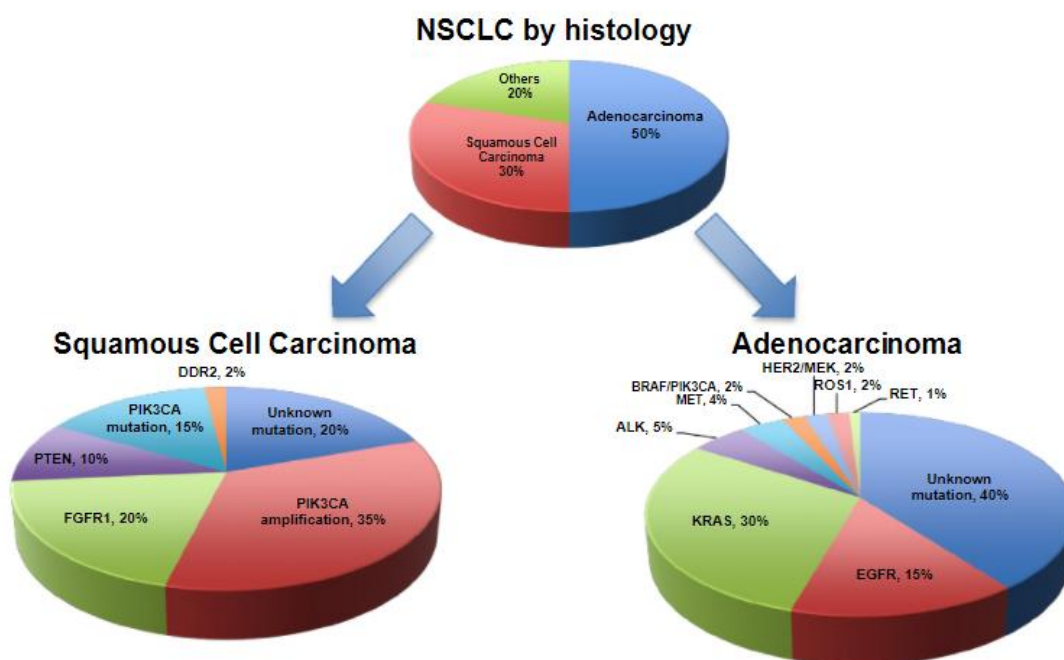
1 KRAS G12C-muterad icke småcellig lungcancer (NSCLC)

I Sverige diagnostiseras omkring 4 200 personer med lungcancer varje år [1]. Prognosen vid lungcancer är generellt dålig med en förväntad relativ 5-årsöverlevnad efter diagnos på cirka 20 procent i Sverige [1]. Hos cirka 70 procent av alla personer med lungcancer är sjukdomen långt framskriden redan vid diagnos, vilket är förenat med snabbt fortskridande sjukdomsförlopp [2]. Vid avancerad icke småcellig lungcancer (stadium IIIB och IV) är 5-års-överlevnaden 5,2 procent [3].

Histologiskt kan lungcancer delas in i två huvudgrupper; småcellig (SCLC; small cell lung cancer) och icke-småcellig lungcancer (NSCLC; non small cell lung cancer). NSCLC är den vanligast förekommande formen och utgör ungefär 80 procent av alla lungcancerfall [4]. Vidare sker ytterligare klassificering i subgrupperna; skivepitelcellscancer och adenokarcinom (icke-skivepitelcancer), där adenokarcinom är den vanligast förekommande formen.

Sjukdomen är molekylärt heterogen och det finns flera olika onkogen driver-mutationer d.v.s. molekylära förändringar som driver cancercellernas tillväxt. Nedanstående figur (Figur 1) illustrerar den histologiska och molekylära bilden över NSCLC [5].

Figur 1. NSCLC utifrån histologi och mutationer [5]



”Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog” (KRAS) är den vanligast förekommande onkogen förändringen i NSCLC och finns bland omkring 20-40 procent av personer med lungadenocarcinom [6]. I en real word evidence (RWE)-studie från Sverige hittades KRAS-mutation hos 32 procent av patienterna diagnostiserade med NSCLC [7]. KRAS-mutationer består i sin tur av olika subtyper. KRAS G12C-mutationen är den vanligaste och förekommer i omkring 35-43 procent av KRAS-muterad NSCLC [8, 9]. Detta motsvarar 11-13 procent av alla NSCLC-fall [8, 10]. I den svenska RWE-studien var denna andel 14 procent motsvarande 450 diagnostiserade patienter (stadium I-IV) per år [7]. Majoriteten av patienterna med KRAS G12C-mutation har adenocarcinom och återfinns enbart hos ytterst få patienter med skivepitelcancer [11].

2 Sjukdomens svårighetsgrad

Avancerad NSCLC är en symtomatisk sjukdom och majoriteten av patienterna har symtom som andnöd, hosta, smärta och trötthet [12, 13]. Dessa symtom försämrar patienternas hälsorelaterade livskvalitet (HRQoL) avsevärt.

Patienter med avancerad KRAS G12C-muterad NSCLC har dålig prognos. Den prognostiska betydelsen av KRAS-mutation, inklusive KRAS G12C-mutation vid NSCLC är dock inte helt fastställd. [9, 14]. 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 [15, 16]. Andra studier visar på att prognosen är densamma som för patienter med avancerad NSCLC överlag [17]. [-----]

Patienter med KRAS G12C-muterad avancerad NSCLC som progredierar i sin sjukdom har i dagsläget begränsade behandlingsalternativ.

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden för avancerad NSCLC med KRAS G12C-mutation som mycket hög då tillståndet är fortskridande (progredierande), saknar bot och leder till en förkortad livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet. Behandlingen är palliativ och syftar till att förlänga livet.

3 Läkemedlet

Lumykras innehåller den aktiva substansen sotorasib. Den tillhör läkemedelsgruppen anti-neoplastiska medel.

I januari 2022 erhöll Lumykras marknadsföringsgodkännande från Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) för behandling av avancerad KRAS G12C-muterad NSCLC. Godkännandet är villkorat¹ [17].

3.1 Indikation [18]

Lumykras som monoterapi är avsett 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.

3.2 Verkningsmekanism [18]

Sotorasib är en selektiv KRAS G12C-hämmare som binder kovalent och irreversibelt till KRAS G12C:s unika cystein. Sotorasibs inaktivering av KRAS G12C blockerar tumörcellernas signalering och överlevnad, hämmar celltillväxten och främjar apoptos (celldöd) selektivt i tumörer med KRAS G12C.

3.3 Dosering/administrering [18]

Rekommenderad dos är 960 mg sotorasib (åtta 120 mg-tabletter) en gång dagligen vid samma tid varje dag.

Dosen ska justeras baserat på toxicitet. Om toxicitet inträffar är högst två dosreduktioner tillåtna.

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

- Dosreduktion 1: 480 mg (fyra 120-mg-tabletter) en gång dagligen
- Dosreduktion 2: 240 mg (två 120-mg-tabletter) en gång dagligen

Lumykras måste sättas ut om inte patienten tolererar minimidosen på 240 mg en gång dagligen.

Behandling med Lumykras rekommenderas till sjukdomsprogression eller tills oacceptabel toxicitet uppträder.

4 Jämförelsealternativ

4.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Den senaste versionen av det nationella vårdprogrammet för lungcancer uppdaterades 2021 [19]. De nationella behandlingsrekommendationerna är generellt överensstämmande med de europeiska som European Society for Medical Oncology (ESMO) har publicerat.

Nuvarande läkemedelsterapier vid avancerad NSCLC omfattas av målinriktad terapi, immunmodulerande terapi och konventionell cytostatikabehandling. Behandlingsvalet vid NSCLC styrs av flera faktorer, däribland histologisk typ (skivepitelcancer/ icke-skivepitelcancer), förekomst och nivån av behandlingsprediktiva mutationer och PD-L1-uttryck på tumörcellerna samt patientens funktionsstatus (ECOG). Målet med behandlingen är att kontrollera eller förbättra symtomen och patientens HRQoL, fördröja progression och förlänga överlevnaden samt minimera biverkningarna till följd av behandlingen. I den primära utredningen av patienter med NSCLC rekommenderas molekyllärologisk analys av ALK-, BRAF-, EGFR-, RET-, ROS1- och NTRK-status, samt immunhistokemisk analys av PD-L1-uttryck i tumören.

Testning för KRAS-mutationer inklusive KRAS G12C görs idag rutinmässigt i Sverige genom NGS-paneler för de allra flesta patienter. Dock saknas specifik målinriktad behandling för patienter med KRAS-mutation och dessa patienter behandlas med immunterapi och kemoterapi i enlighet med rådande behandlingsrekommendationer för patienter utan behandlingsprediktiva mutationer vid avancerad NSCLC. Tabellerna nedan (Tabell 1 och Tabell 2) sammanfattar behandlingsrekommendationer vid första respektive andra linjens behandling av stadium IV NSCLC utan behandlingsprediktiva mutationer och kan sammanfattas enligt:

- Vid *avsaknad av behandlingsprediktiva tumör-genetiska markörer* rekommenderas kombinationsbehandling med immunterapi (pembrolizumab, atezolizumab eller ipilimumab + nivolumab) och platinumbaserad cytostatika. Rekommendationen gäller i första hand patienter med PS 0 eller 1, men kan övervägas i selekterade fall med PS 2.
- Patienter med *högt PD-L1-uttryck* ($\geq 50\%$) rekommenderas monoterapi med pembrolizumab eller atezolizumab. För atezolizumab gäller även indikationen vid PD-L1-uttryck $\geq 10\%$ i tumörinfiltrerande immunceller.
- Patienter med *PS 2, eller med ökad risk för komplikationer vid immunterapi*, bör erbjudas konventionell cytostatikabehandling med en platinumkombination. Rimliga behandlingsalternativ är cisplatin/karboplatin + pemetrexed vid icke-skivepitelcancer, och cisplatin/karboplatin + vinorelbin oavsett histologisk subtyp.
- Vid tumörprogression *efter kombinationsbehandling med immunterapi och cytostatika* kan monoterapi med docetaxel eller pemetrexed övervägas.
- Vid tumörprogression *efter primär immunterapi* med pembrolizumab eller atezolizumab (utan cytostatika) rekommenderas cytostatikabehandling med en platinumkombination.
- Vid tumörprogression *efter primär cytostatikabehandling* rekommenderas i första hand monoterapi med en PD-1- eller PD-L1-hämmare, i andra hand med docetaxel eller pemetrexed.

Tabell 1. Första linjens behandling av stadium IV NSCLC utan behandlingsprediktiva mutationer

Behandling	Icke-skivepitel	Skivepitel
Kombinationsbehandling med immunterapi och platinumkombination^a	Induktionsbehandling: pembrolizumab + platinum + pemetrexed Underhållsbehandling: pembrolizumab + pemetrexed Induktionsbehandling: atezolizumab + karboplatin + nab-paklitaxel Underhållsbehandling: atezolizumab Induktionsbehandling: atezolizumab + karboplatin + bevacizumab paklitaxel Underhållsbehandling: atezolizumab + bevacizumab Induktionsbehandling: ipilimumab + nivolumab + platinumbaserad cytotatika Underhållsbehandling: ipilimumab + nivolumab	Induktionsbehandling: pembrolizumab + karboplatin + paklitaxel / nab-paklitaxel Underhållsbehandling: pembrolizumab Induktionsbehandling: ipilimumab + nivolumab + platinumbaserad cytotatika Underhållsbehandling: ipilimumab + nivolumab
Immunterapi i monoterapi	pembrolizumab ^d atezolizumab ^e	pembrolizumab ^d atezolizumab ^e
Cytostatikabehandling med platinumkombination^{b,c}	platinumbaserad cytotatika + pemetrexed platinumbaserad cytotatika + vinorelbin	platinumbaserad cytotatika + vinorelbin

- a) Avser i första hand patienter med PS 0-1, men kan övervägas i selekterade fall med PS2
 b) Avser i första hand patienter i PS 2 eller med ökad risk för komplikationer vid immunterapi.
 c) Finns ingen standardregim. Kombination av cisplatin/karboplatin och något av preparaten vinorelbin, docetaxel, paklitaxel, gemcitabin eller karboplatin i kombination med nab-paklitaxel.
 d) Vid PD-L1-uttryck $\geq 50\%$
 e) Vid PD-L1- uttryck $\geq 50\%$ och $\geq 10\%$

Tabell 2. Andra linjens behandling av stadium IV NSCLC utan behandlingsprediktiva mutationer

Behandling	Icke-skivepitel	Skivepitel
<i>Tumörprogression efter kombinationsbehandling med immunterapi och platinumkombination:</i> Cytostatika i monoterapi^a	docetaxel ^d pemetrexed	docetaxel ^d
<i>Tumörprogress efter primär immunterapi med pembrolizumab eller atezolizumab:</i> Cytostatikabehandling med en platinumkombination^b	cisplatin/karboplatin + pemetrexed cisplatin/karboplatin + vinorelbin	cisplatin/karboplatin + vinorelbin
<i>Tumörprogress efter primär cytotatikabehandling med en platinumkombination:</i> I första hand PD-1- eller PD-L1-hämmare i monoterapi^c I andra hand cytotatika i monoterapi	pembrolizumab ^e atezolizumab ^f nivolumab ^e docetaxel ^d pemetrexed	pembrolizumab ^e atezolizumab ^f nivolumab ^g docetaxel ^d

- a) Förutsätter att patienten fortfarande är i PS 0-2.
 b) Finns ingen standardregim. Kombination av cisplatin/karboplatin och något av preparaten vinorelbin, docetaxel, paklitaxel, gemcitabin eller karboplatin i kombination med nab-paklitaxel.
 c) Gäller främst patienter i PS 0-1 men kan övervägas hos selekterade patienter i PS 2.
 d) Om relapsbehandling ges med docetaxel och patienten är i PS 0–1 kan man överväga tillägg av nintedanib eller ramucirumab. Nintedanib är en angiokinashämmare, medan ramucirumab är en monoklonal antikropp mot VEGF. Ses dock ej som standardbehandling.
 e) Vid PD-L1-uttryck $\geq 1\%$
 f) Vid PD-L1- uttryck $\geq 1\%$ och $< 1\%$, eller om PD-L1 ej kunnat bestämmas
 g) Oavsett PD-L1-uttryck

4.2 Relevant jämförelsealternativ

Företaget anser att docetaxel i monoterapi är det relevanta jämförelsealternativet, baserat på de svenska behandlingsrekommendationerna, information från klinisk expertis samt att den pågående CodeBreak 200-studien är en direkt jämförande studie mellan sotorasib och docetaxel.

Företaget utvecklar sin bedömning enligt följande. Enligt de senaste behandlingsrekommendationerna vid behandling av avancerad NSCLC i första linjen är förstahandsvalet kombinationsterapi av immunterapi och platinumbaserad cytostatika samt ett ytterligare cytostatikum. Enligt klinisk expertis är den vanligaste kombinationen pembrolizumab kombinerat med platinumbaserad kemoterapi och pemetrexed. Behandlingsrekommendationerna för andra linjens behandling vid recidiv efter denna behandlingsregim involverar monoterapi med docetaxel eller pemetrexed. Eftersom majoriteten av patienterna har fått pemetrexed i första linjen, och behandling med samma läkemedel igen inte rekommenderas, är docetaxel monoterapi det återstående behandlingsalternativet i andra linjen för de flesta patienter med tumörprogress.

Företaget hänvisar även till att European network for Health Technology Assessment (EU-netHTA) har bekräftat att docetaxel är den nuvarande standardbehandlingen för de flesta patienterna med tidigare behandlad KRAS G12C-mutation vid avancerad NSCLC samt att EMA har bekräftat docetaxel i monoterapi som jämförelsealternativ i CodeBreak 200-studien.

Företagets sammantagna bedömning är att majoriteten av patienterna med KRAS G12C-mutation behandlas med immunterapi (pembrolizumab) och platinumbaserad kemoterapi i första linjen följt av docetaxel i andra linjen, och att docetaxel är relevant jämförelsealternativ till sotorasib.

TLV:s diskussion

Behandlingsvalet vid andra linjen styrs i stor utsträckning av vilken behandling patienten erhållit i först linjen. På basis av vad som anges i det nationella vårdprogrammet och utifrån den kunskap som TLV:s expert har bidragit med är TLV:s förståelse att immunterapi i kombination med kemoterapi är förstahandsvalet för majoriteten av patienterna, att pemetrexed ingår i denna behandlingskombination samt att samma läkemedel som regel inte ges till patienter i andra linjen om de erhållit behandlingen i första linjen. Därmed är det rimligt att utgå från att docetaxel i dagsläget är huvudalternativet i andra linjens behandling för den indikation som denna ansökan avser.

Selekterade patienter med avancerad NSCLC och som har progredierat efter första linjens behandling, har fått kombinationsbehandling med docetaxel och nintedanib eller ramucirumab i andra linjen [19]. Ingen av dessa behandlingar anses dock vara standardbehandling i Sverige och används mycket sällan i klinisk praxis [19], varför TLV inte bedömer att någon av dessa kombinationer utgör kliniskt relevanta behandlingsalternativ.

Enligt TLV:s allmänna råd² och praxis bör jämförelser göras med det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen. TLV:s bedömning är att docetaxel uppfyller alla dessa kriterier.

TLV:s bedömning: TLV bedömer liksom företaget att docetaxel utgör det relevanta jämförelsealternativet till Lumykras vid behandling av avancerad NSCLC med KRAS G12C-mutation vid progression efter minst en tidigare linje av systemisk behandling.

² Se TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar punkt 3.

5 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Det hälsoekonomiska underlaget består av en kostnadseffektanalys där docetaxel är jämförelsealternativ.

Patientgruppen som omfattas av analysen motsvarar patientgruppen enligt godkänd indikation med de bakgrundskaraktäristika som beskrivs i tabell 4.

Kostnadseffektanalysen är en partition-survival-modell med tre tillstånd; progressionsfri, progression och död. Inledningsvis är patienterna progressionsfria på antingen Lumykras eller docetaxel. Kliniska studiedata från en matchad indirekt jämförelse (MAIC) avgör i vilken takt patienterna progredierar eller avlider. Progression innebär sämre hälsa och högre icke-farmakologiska kostnader. Behandling med Lumykras eller docetaxel avbryts vid progression eller tidigare vid toxicitet. Efterföljande behandling ges i omfattning baserad på synpunkter från kliniska experter.

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.

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s kliniska expert är patienterna som kan få behandling med Lumykras troligen något äldre än i den kliniska studien. TLV:s kliniska expert anger även att det är brukligt att behandla patienter med symtom motsvarande ECOG 2.

6 Relativ effekt och säkerhet

Det finns för närvarande inga resultat från direkta jämförande studier mellan Lumykras (sotorasib) och docetaxel vid behandling av avancerad (stadium IIIB – IV) NSCLC och progression efter minst en tidigare linje av systemisk behandling tillgängliga. Företaget har därför valt att analysera den relativa effekten av sotorasib jämfört med docetaxel genom indirekta jämförelser (ITC) baserat på en oförankrad matchad justerad indirekt jämförelse (MAIC). Det gör det möjligt att bedöma effektfördelar mellan behandlingar när en gemensam komparator saknas, genom att justera för skillnader mellan populationerna [20].

Data i MAIC-analysen härrör från studierna:

- CodeBreaK 100-studien [21] (fas-II-delen) för sotorasib
- SELECT-1-studien [22] för docetaxel

SELECT-1 identifierades utifrån en systematisk litteratursökning (SLR) bl.a. utifrån sökkriterier som inkluderade patienter med KRAS G12-mutation och NSCLC. Enligt företaget bedömdes SELECT-1 innehålla de mest robusta PFS- och OS-data för att användas vid en ITC mellan docetaxel och sotorasib.

Nedan följer en beskrivning av CodeBreaK 100 (sektion 5.1) respektive SELECT-1 (sektion 5.2) följt av ITC:n mellan sotorasib och docetaxel (sektion 5.3).

6.1 CodeBreak 100

6.1.1 Metod

CodeBreak 100 (NCT03600883) är fas II-delen i den pågående fas I/II CodeBreak 100-studien (Studie 20170543). Studien är en enarmad, öppen, multicenterstudie vars syfte är att studera effekten av sotorasib i monoterapi hos patienter med KRAS G12C-muterad avancerad NSCLC, kolorektalcancer (CRC) och andra solida tumörer. Denna utgör även det huvudsakliga underlaget till det villkorade godkännandet från EMA.

De huvudsakliga inklusionskriterierna i studien var avancerad NSCLC med KRAS G12C-mutation molekylärt verifierad, sjukdomsprogression under eller efter ≥ 1 tidigare behandlingslinje, ≥ 1 tidigare behandlingslinje med en PD-1/PD-L1-hämmare och/eller platinumbaserad kombinationskemoterapi och målriktad behandling vid förekomst av onkoga drivermutationer (EGFR, ALK, ROS1) samt Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS 0-1.

Patienterna erhöll en daglig dos på 960 mg sotorasib och behandlingen pågick fram till sjukdomsprogression, död, intolerans eller återkallande av samtycke. Totalt inkluderades 126 patienter.

Den primära effektparametern var total responsfrekvens (ORR), definierad som andel patienter med komplett (CR) eller partiell respons (PR), verifierat genom datortomografi (DT) och magnetröntgen (MR) och bedömd av oberoende granskningskommitté (BICR) baserat på RECIST 1.1. Även en blindad bedömning av ett externt radiologiskt centrallaboratorium baserat på RECIST 1.1-kriterierna gjordes.

Sekundära effektparametrar inkluderade responsduration (DOR), tid till respons (TTR), sjukdomskontrollfrekvens (DCR)³, progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS).

Effekt och- säkerhetsdata som ingår i det kliniska underlaget och MAIC-analysen härrör från brytdatum 15 mars 2021 och patientrapporterade resultat (PRO) härrör från brytdatum 1 september 2020. Medianuppföljningstiden för PFS var [----] månader och för OS 15,3 månader.

6.1.2 Effekt

Av de totalt 126 patienterna med avancerad NSCLC som inkluderades i fas 2-delen av CodeBreak 100, exkluderades 2 patienter från effektanalyserna eftersom de inte hade minst en mätbar lesion vid baslinjen, bedömd utifrån BICR per RECIST 1.1. Således omfattades den fullständiga analyspopulationen som användes för att utvärdera effekten av 124 patienter. De hade fått minst en dos sotorasib och hade minst en mätbar lesion vid baslinjen.

ORR var 37,1 procent (95% KI 28,6-46,2); 4 patienter (3,2%) uppnådde CR och 42 patienter (33,9%) uppnådde PR. DOR var 11,1 månader (95% KI 6,9, NE) och TTR var 1,4 månader (95% KI 1,2-10,1). DCR var 80,6 procent (95% KI 72,6-87,2) och 43,5 procent av patienterna hade SD.

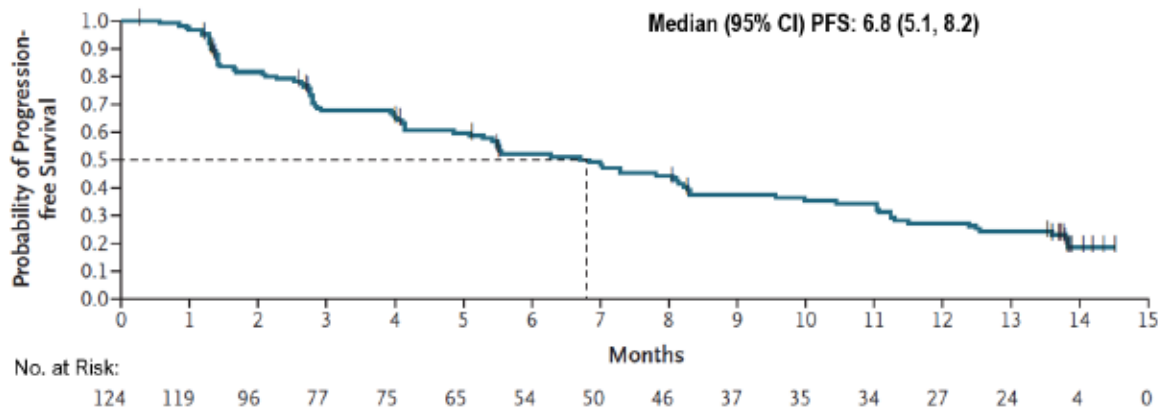
Median PFS uppmättes till 6,8 månader (95% KI 5,1-8,2) och KM-estimatet vid 6- och 12-månader var 52,2% (95% KI 42,6-60,9) respektive [-----]. Median OS uppmättes till 12,5 månader (10,0-NE) och KM-estimatet vid 6- och 12-månader var [-----] respektive [-----]. Kaplan-Meier (KM)-kurvor för PFS och OS redovisas i figurerna nedan (Figur 2 och Figur 3).

Enligt företaget visar resultaten från CodeBreak 100 på ett snabbt, bestående och kliniskt signifikant svar med sotorasib för patienter med KRAS G12C-muterad avancerad NSCLC.

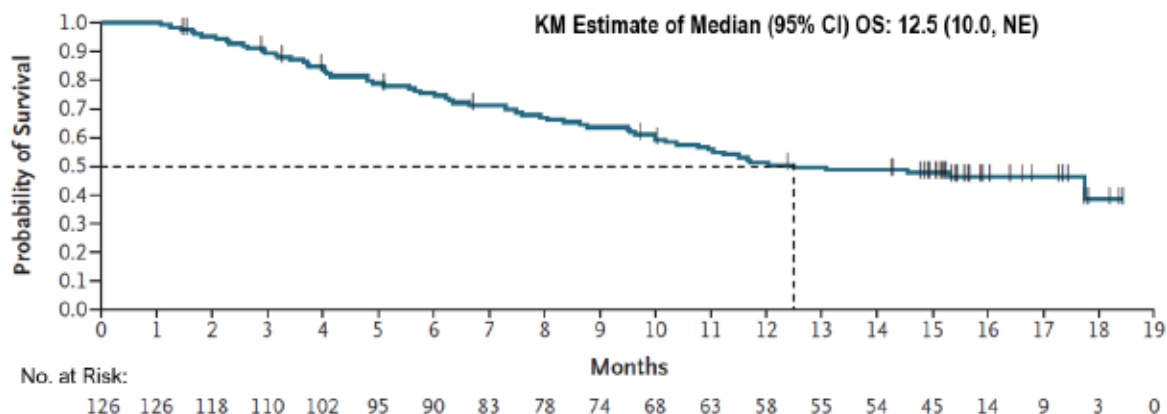
³ DCR: Andel patienter med CR, PR eller stabil sjukdom (SD),

Vid brytdatumet 15 mars 2021 hade 103 patienter (81,7%) avbrutit behandlingen med sotorasib. 83 av patienterna (65,9%) avbröt behandlingen på grund av sjukdomsprogression vilket var den primära orsaken till att behandlingen avbröts. Vid brytdatumet stod 23 patienter (18,3%) kvar på behandlingen.

Figur 2. KM-kurva över PFS



Figur 3. KM-kurva över OS



6.1.3 Biverkningar

Säkerhetsdata från fas II-delen av CodeBreaK 100 baserades på data från populationen som hade erhållit minst en dos sotorasib (N=126).

Biverkningar som bedömdes vara relaterade till behandlingen (TRAE) rapporterades hos 88 patienter (69,8%). 26 patienter (20,6 %) hade grad ≥ 3 svårighetsgrad TRAE, och av dessa hade 1 patient (0,8 %) grad 4 TRAE. TRAEs ledde till dosjustering av sotorasib hos 28 patienter (22,2 %) och utsättning av sotorasib hos 9 patienter (7,1 %). Det fanns inga dödsfall orsakade av TRAEs.

De vanligaste TRAEs var diarré (31,7 %), illamående (19,0 %), förhöjda ALAT och ASAT (15,1 % vardera), trötthet (11,1 %) och kräkningar (7,9 %), av vilka nästan alla var av mild till måttlig svårighetsgrad.

EMA:s bedömning av säkerhetsprofilen

Helhetsbedömningen utifrån fas I/II-data är att sotorasib tolereras väl med främst gastrointestinala biverkningar, allmänpåverkan samt förhöjda leverenzymmer och med en låg andel biverkningar som leder till behandlingsavbrott. Levertoxicitet identifieras som en risk. Om än oftast milda till måttliga förhöjningar av leverenzymmer krävs monitorering, dossänkning eller tillfälligt avbrott eller användning av steroider. Rutinmässiga riskminimeringsåtgärder har

också anvisats för att mildra de oönskade effekterna av pneumonit. Biverkningsprofilen bedöms totalt som kliniskt hanterbar och kommer att fortsätta att utvärderas i samband med fortsatta studier.

6.2 SELECT-1

SELECT-1 var en randomiserad, dubbelblind, fas III-studie med docetaxel och selumetinib (n=254) i ena armen och docetaxel (n=256) i den andra armen. I studien inkluderades patienter med avancerad NSCLC och med KRAS-mutation.

Median PFS var 2,8 månader och OS 7,9 månader för docetaxel.

6.3 Indirekt jämförelse - MAIC

I MAIC-analysen jämfördes sotorasib och docetaxel monoterapi baserat på PFS och OS i CodeBreak 100 och SELECT-1. I CodeBreak 100 bedömdes PFS både av en oberoende granskningskommitté och av prövare medan enbart den senare bedömningsmetoden användes i SELECT-1. Avseende PFS användes prövarbedömd PFS i och med att det bäst linjerade med bedömningsmetoden av PFS i SELECT-1.

Ett första steg i en MAIC är att jämföra studiernas kompatibilitet avseende studiedesign, patientkaraktäristika och mätmetoder för effektmått, för att bedöma om studierna lämpar sig att utgöra underlag i en indirekt jämförelse samt vilka variabler som kan och lämpar sig att justeras för att uppnå en robust analys.

6.3.1 Studiedesign och patientkaraktäristika

Studiedesign

I tabellen nedan (Tabell 3) sammanfattas studiedesignen i CodeBreak 100 respektive SELECT-1.

Tabell 3. Översikt över CodeBreak 100 och SELECT-1 studiedesign

	Sotorasib (CodeBreak 100)	Docetaxel (SELECT-1)
Fas	<ul style="list-style-type: none"> • II 	<ul style="list-style-type: none"> • III
Blindning	<ul style="list-style-type: none"> • Öppen, enkelarmad 	<ul style="list-style-type: none"> • Dubbelblind, RCT
Läkemedel	<ul style="list-style-type: none"> • Sotorasib (n=126) 	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel + selumetinib (n=254) versus • Docetaxel (n=256)
Inklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> • Kvinnor/män >18 år • Avancerad NSCLC, histologiskt bekräftad • KRAS G12C-mutation, bekräftad genom tumörbiopsi central testning • ECOG PS 0-1 	<ul style="list-style-type: none"> • Kvinnor/män >18 år • Avancerad NSCLC, histologiskt bekräftad • KRAS-mutation, bekräftad genom cobas-KRAS mutation test • WHO PS 0 – 1
Exklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> • Aktiva hjärnmetastaser från icke-hjärntumörer • Ingen cancerbehandling inklusive kemoterapi, immunterapi, målriktad terapi, retinoidterapi inom 28 dagar innan dag 1 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktiva hjärnmetastaser • Blandad småcellig och NSCLC-histologi • >1 tidigare cancerbehandling mot avancerad eller metastaserande NSCLC • Sjukdomsprogression på underhållsbehandling • Tidigare behandling med MEK-hämmare och docetaxel
Primärt effektmått	ORR ^a (centralt bedömd)	PFS (prövarbedömd)
Sekundära effektmått	PFS (centralt bedömd)	OS

	PFS (prövarbedömd) OS	
--	--------------------------	--

ORR= Objektiv responsfrekvens, OS=Total överlevnad, PFS=Progressionsfri överlevnad, MEK=mitogenaktiverande proteinkinasa, WHO=World Health Organization

a) RECIST 1.1, bekräftad via datortomografi (DT) eller magnetröntgen (MR)

CodeBreaK 100 är en öppen enkelarmad fas II-studie medan SELECT-1 är en dubbelblind randomiserad placebo-kontrollerad fas-III studie. Båda studierna inkluderade patienter med verifierad avancerad NSCLC (stadium IIIB – IV), patienter med ECOG 0-1 och patienter som hade progredierat på tidigare systemisk behandling. Både CodeBreaK 100 och SELECT-1 utslöt patienter med aktiva hjärnmetastaser. PFS och OS utgjorde primärt eller sekundärt effektmått.

De huvudsakliga skillnaderna mellan CodeBreaK 100 och SELECT-1 avseende inklusions- och exklusionskriterierna var:

- CodeBreaK 100 inkluderade patienter med en till tre tidigare behandlingsregimer medan SELECT-1 inkluderade patienter med en tidigare behandlingsregim.
- CodeBreaK 100 inkluderade specifikt patienter med KRAS G12C-mutation medan SELECT-1 enrullade patienter med olika typer av KRAS-mutationer inklusive KRAS G12C.
- CodeBreaK 100 inkluderade patienter med stabila hjärnmetastaser medan detta var ett exklusionskriterium i SELECT-1.

Patientkaraktäristika

Patientkaraktäristika vid baslinjen för CodeBreaK 100 och SELECT-1 redovisas i tabellen nedan (Tabell 4).

Tabell 4. Patientkaraktäristika vid baslinjen i CodeBreaK 100 och SELECT-1

Baseline characteristics ^a	Sotorasib (CodeBreaK 100) N = 126	Docetaxel (SELECT-1) N = 256
Age (mean)	62,9	60,9
Sex (% female)	50%	43%
Brain metastases (%)	21%	NR ^b
ECOG (% PS 1 [vs PS 0])	70%	59%
Race (% white)	82% ^c	95%
% KRAS-G12C	100%	42% ^d
Anti-PD-(L)1 in prior line(s)	91%	0%
Number of prior lines (% with 1/2/3 prior lines)	43%/35%/22%	100%/0%/0%
Metastatic disease stage at baseline (% IIIB [vs IV])	97%	96%
Histology (% Non-squamous)	99%	95%
Smoking status (% ever smoker)	93% ^e	92%
Other targetable mutations (EGFR, ALK, BRAF, ROS-1)	3%	NR ^f
PD-L1 protein expression level (< % [vs. ≥ %])	48%	58%

Key: ECOG, European Co-operative Oncology Group.
Note:
a all reported baseline characteristics in SELECT-1 and other key characteristics.
b not reported for SELECT-1. Both studies had exclusion criteria for active brain metastases. In CodeBreaK 100, subjects who had brain metastases resected or had received radiation therapy ending at least 4 weeks prior to study day 1 were eligible if they met all of the following criteria: a) residual neurological symptoms grade ≤ 2; b) on stable doses of dexamethasone, if applicable; and c) follow-up MRI performed within 30 days showed no new lesions appearing.
c 15 percentage points of the 18% remaining correspond to Asian patients.
d the rest of the population has KRAS mutations other than G12C.
e 2 percentage points of the remaining 7% are missing data.
f probably very low due to KRAS mutant.

Patientpopulationerna i de två studierna var generellt jämförbara avseende patientkaraktäristika såsom ålder, sjukdomsstadium och histologi. Det var något högre andel män och patienter av vit etnicitet i SELECT-1 jämfört med i CodeBreaK 100; 57 procent versus 50 procent respektive 95 procent versus 82 procent. En högre andel av patienterna hade högre funktions-

status (ECOG=1) i CodeBreak 100 jämfört med SELECT-1; 70 procent versus 59 procent. Utöver dessa fanns det skillnader bl.a. som följd av olika inklusions-och exklusionskriterier i studierna.

6.3.2 Metod MAIC

En viktad analysmetod som MAIC kräver matchning av prognostiska patientkaraktärstika för att generera robusta resultat. Vid en MAIC tas hänsyn till heterogenitet mellan studierna genom att justera populationsegenskaperna så att de överensstämmer med varandra i den mån det är möjligt. Det krävs en avvägning mellan att uppnå ett resultat som är så opartiskt som möjligt och ett resultat som är så precist som möjligt. Att justera för många variabler skulle resultera i en lägre bias, men också i en lägre precision. Därför begränsades antalet variabler som justerades till de med högst sannolikhet att minimera bias.

Baserat på litteratur, information från kliniska experter och tidigare MAIC-analyser identifierades 21 potentiella prognostiska faktorer (Tabell 5). Dessa utgjorde utgångspunkten i den vidare selektionen av vilka kovariater som lämpade sig att justera i MAIC-analysen.

Tabell 5. Identifierade potentiella kovariater

Category	Covariate
Very important	Baseline ECOG (0, 1) *
	Presence of brain metastases (Y, N)
	Metastatic at baseline (Y, N) *
	PD-L1 protein expression (<5%, >5%)
	Presence of at least one of the following mutations/alterations: EGFR, ALK, BRAF, ROS-1 (Y, N)
Somewhat important	Age *
	Smoking status (history of smoking vs no history of smoking) *
	Body mass index (BMI)
	Presence of liver metastases (Y, N)
	Presence of bone metastases (Y, N)
	Number of sites of metastasis (0, 1, 2, 3 or more)
	Number of prior lines of therapies (1, 2, 3)
	Type of therapies administered in prior lines
	Time from prior line initiation to the index date (<3 months, 3 - 6 months, >6 months)
	Albumin at baseline
	Serum LDH
	Liver function (ALT, AST) at baseline
	Renal function (eGFR) at baseline
Additional covariates reported in other MAIC [23,24,25]	Sex (F; M)
	Race/Ethnicity (White; Others)
	Histology at baseline (Non-squamous; squamous)
Key: ALT, alanine transaminase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; ECOG, Eastern Co-operative Oncology Group; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDH, lactic acid dehydrogenase.	
Note: *, Covariates in bold were reported in the SELECT-1 trial and therefore potentially available for adjustment.	

Det var inte möjligt att matcha patientpopulationerna avseende KRAS G12C-mutation, hjärnmetastaser, tidigare behandlingslinjer och PD-L1-uttryck.

Det var inte möjligt att matcha utifrån KRAS G12C-mutationsstatus, eftersom alla CodeBreak 100-patienter hade KRAS G12C-mutation, och i docetaxel-armen i SELECT-1 fanns inga tillgängliga data på patientnivå. Dock bedömdes det inte som sannolikt att detta skulle komma att bidra med någon signifikant bias.

Justering för hjärnmetastaser var inte möjlig, eftersom dessa inte var rapporterade i SELECT-1. Att inte justera för denna faktor bedömdes enligt företaget antingen som konservativt eller ha en minimal inverkan på den relativa effekten.

CodeBreaK 100 inkluderade patienter med en till tre tidigare behandlingslinjer medan SELECT-1 inkluderade patienter med en tidigare behandlingslinje. Att justera för tidigare behandlingslinjer skulle innebära att den effektiva urvalsstorleken i CodeBreaK reducerades med 57 procent, vilket skulle påverka precisionen i resultaten. Därför exkluderas tidigare behandlingslinjer som variabel i MAIC-analysen.

CodeBreaK 100 inkluderade patienter som tidigare behandlats med PD-(L)1-hämmare, medan SELECT-1 inte gjorde det. Att matcha populationerna utifrån tidigare behandling med PD-(L)1-hämmare skulle reducera den effektiva urvalsstorleken i CodeBreaK 100 med 91 procent och var därför inte genomförbart. PD-L1-uttryck vid baslinjen exkluderas dock som variabel i MAIC-analysen då det är en prognostisk faktor som är relevant för behandling med PD-(L)1-hämmare och inte vid behandling med sotorasib eller docetaxel.

De kovariater som selekterades ut att ingå i MAIC-analysen presenteras i tabell 6. Valet gjordes utifrån data som fanns att tillgå från SELECT-1, kovariaternas prognostiska betydelse för patienter som behandlas med sotorasib eller docetaxel, samt avvägningen mellan matchning och bevarandet av den effektiva urvalsstorleken (ESS).

Tabell 6. Kovariater relevanta för matchning i MAIC-analyserna

Covariates	All variables pre-specified as important	All available variables
ECOG (% PS 1 [vs PS 0])	X	X
Age (mean)	X	X
Metastatic disease stage at baseline (% IIIB [vs IV])	X	X
Smoking status (% ever smoker)	X	X
PD-L1 expression level		X
Gender (% female)		X
Histology (% Non-squamous)		X
Race (% white)		X

6.3.3 Resultat MAIC

Två MAIC-analyser genomfördes:

- en grundanalys som inkluderade de fyra kovariaterna (Tabell 6)
- en känslighetsanalys som inkluderade alla de åtta kovariaterna (Tabell 6)

I grundscenariot användes "alla kovariater förutspecificerade som viktiga" (4 st), eftersom den effektiva urvalsstorleken för "alla kovariater tillgängliga för justering" (8 st) var betydligt mindre och skulle ha resulterat i större osäkerhet och mindre precision i skattningen av den relativa effekten. I tabellen nedan (Tabell 7) redovisas resultatet som hasardkvoter (HR) och med 95% konfidensintervall (KI) för den justerade grundanalysen, den justerade känslighetsanalysen samt som referens en icke justerad analys.

Den indirekta jämförelsen visar på en längre PFS och OS med sotorasib jämfört med docetaxel med en HR på [-----] för PFS och en HR på [-----] för OS i grundscenariot. I känslighetsanalysen minskar HR ytterligare.

Företaget anger att resultaten är rimliga och konservativa då patienterna i CodeBreaK100 hade erhållit fler behandlingslinjer och en högre andel hade hjärnmetastaser vid baslinjen jämfört med SELECT-1-populationen.

Tabell 7. MAIC HR-estimer för sotorasib vs. docetaxel

Analyses	N (OS - PFS)	ESS (OS - PFS)	HR for OS (95% CI)	HR for PFS (95% CI)
Unadjusted	126	126	[-----] [-----]	[-----] [-----]
MAIC Model: "all variables of prognostic importance" (base-case)	123	108,8	[-----] [-----]	[-----] [-----]
MAIC Model: "all available covariates"	99	53,3	[-----] [-----]	[-----] [-----]

Key: CI, confidence interval; ESS, effective sample size; HR, hazard ratio; MAIC, matching-adjusted indirect comparison; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Baslinjekarakteristika efter matchning var välbalanserade avseende de fyra kovariater som ingick i MAIC-analysen. En jämförelse av prognostiska variabler före och efter matchning redovisas i tabell 8.

Tabell 8. Patientkaraktäristika efter matchning

	As reported for docetaxel	Pre-matching for sotorasib	Post-matching (Base case) ^a for sotorasib
Covariates	SELECT-1	CodeBreak 100	CodeBreak 100
Age (mean)	60,9	62,9	[-----]
ECOG (% PS 1 [vs PS 0])	59%	70%	[-----]
Metastatic disease stage at baseline (% IIIB [vs IV])	96%	96%	[-----]
Smoking status (% ever smoker)	92%	93% ^b	[-----]

Key: ECOG, European Co-operative Oncology Group; PD-(L1), programmed death ligand 1; PS, performance status.
Note:
a, when adjusting for four covariates
b, 2 percentage points of the remaining 7% are missing data.

Efter matchning skedde [-----] medan för OS förbättrades resultatet något; median OS för sotorasib uppnås inte. Figur 4 och 5 visar KM-kurvorna för OS och PFS före respektive efter matchning.

Figur 4. KM kurvor över OS för sotorasib (CodeBreak 100) och docetaxel (SELECT-1) justerad (A) respektive ojusterad (B) MAIC

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

Figur 5. KM kurvor över PFS för sotorasib (CodeBreak 100) och docetaxel (SELECT-1) justerad (A) respektive ojusterad (B) MAIC

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

TLV:s diskussion

Den indirekta jämförelsen i form av en MAIC-analys visar på en effektfördel för sotorasib i förhållande till docetaxel avseende PFS och OS.

Den indirekta jämförelsen som är oförankrad, d.v.s. det saknas en gemensam komparator, är dock behäftad med ett antal svagheter. En indirekt jämförelse introducerar osäkerheter i jämförelse med en direkt jämförande studie, och en oförankrad indirekt jämförelse som denna kan introducera ytterligare osäkerheter i jämförelse med en förankrad indirekt jämförelse, vilket även företaget anger. Osäkerheten i en indirekt jämförelse minskar om parametrar såsom patientkaraktäristika, studiedesign och inklusions-/exklusionskriterier är jämförbara mellan studierna. Skillnader i potentiellt relevanta prognostiska faktorer kan resultera i bias. I de fall det föreligger större skillnader mellan studierna som ingår i en indirekt jämförelse behöver man justera för dessa för att minska osäkerheten vid bedömning av den relativa effekten. CodeBreaK100 och SELECT-1 var överlag jämförbara avseende patientkaraktäristika vid baslinjen, såsom ålder, sjukdomsstadium och histologi. Majoriteten av patienterna hade ECOG/WHO funktionsstadium 1.

Det fanns dock vissa skillnader mellan studierna; KRAS G12C-mutationsstatus, antalet tidigare behandlingslinjer och förekomst av hjärnmetastaser var de faktorer för vilka de största obalanserna förelåg. Medan ingen justering gjordes avseende dessa skillnader i baslinjekaraktäristika, justerades för ECOG-status, metastatisk sjukdom, ålder och rönkningshistorik i grundscenariot i MAIC-analysen. Efter matchning var patientkaraktäristika väl balanserade.

Angående *KRAS G12C-mutation*, anger företaget att det sannolikt inte medför någon bias i resultatet att inte justera för denna faktor. Företaget har hänvisat till att PFS och OS är desamma oavsett KRAS-mutation när dessa patienter behandlas med icke målstyrda terapier. I SELECT-1 hade 42 procent av patienterna KRAS G12C-mutation och övriga andra KRAS-mutationer. Skulle man selektera ut denna grupp skulle osäkerheten öka.

Icke-aktiva *hjärnmetastaser* rapporterades inte i SELECT-1, varför det inte var möjligt att matcha för denna faktor. Företaget anger dock att man antar att SELECT-1 inte inkluderade en högre andel patienter med inaktiva hjärnmetastaser än i CodeBreaK-100, och att en icke justering därför blir till fördel för docetaxel. TLV menar att det inte går att uttala sig om detta, och att det inte går att veta hur resultatet påverkas av att inte matcha för denna faktor.

Avseende *tidigare behandlingslinjer* skulle en matchning innebära att patientunderlaget minskade med 57 procent i CodeBreaK 100, och därmed en ökning av osäkerheten. Hur stor påverkan detta har på resultatet är svårt att avgöra.

TLV:s bedömning: Enligt den indirekta jämförelsen har sotorasib en effektfördel jämfört med det relevanta jämförelsealternativet docetaxel avseende PFS och OS. Den indirekta jämförelsen är dock behäftad med osäkerheter.

6.4 Modellering av effektmått i den hälsoekonomiska analysen

Den matchade, justerade datan från CodeBreaK 100 och SELECT-1 extrapoleras efter respektive studies tidshorisont utifrån ett livstidsperspektiv. För PFS liksom för OS extrapoleras båda behandlingsarmarna i samma modell, vilket innebär att olika statistiska fördelningar mellan behandlingarna inte kan antas. För både PFS och OS sker extrapoleringen i en log-normal modell. Skälet till det är att det för OS ger bäst statistisk passform och att företaget bedömer att utfallet är kliniskt rimligt. För PFS ger log-normal näst bäst passform, men föredras av företaget med argumentet att det skapar konsekvens med extrapolering av OS.

Enligt företaget har kliniska experter som företaget tillfrågat bedömt att andelen överlevande i extrapoleringarna för docetaxel är kliniskt rimliga vid år 5 och att en liten andel även kan leva efter tio år. Enligt företaget bedömde samma kliniska experter att de extrapoleringar som ger sämre resultat bedömdes visa för kort överlevnad. En svensk klinisk expert som företaget har tillfrågat har dock angett att den modellerade överlevnaden för docetaxel vid år 5 och 10 kan vara överdriven i företagens grundscenario.

Figur 6. Total överlevnad (OS) i företagens grundscenario. Kaplan-Meierestimat och modellering

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

Figur 7. Progressionsfri överlevnad (PFS) i företags hälsoekonomiska modell. Kaplan-Meierestimat och modellering.

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

TLV:s diskussion

Företaget har ett antal modelleringar av PFS med vissa skiftningar i resultaten. Det är mycket svårt att avgöra vad som är den lämpligaste prognosen. TLV gör ett antal känslighetsanalyser där det inte går att avgöra vilken som är mest relevant.

Uppdatering av CodeBreaK 100 med 24,5 månaders uppföljningstid i median för Lumykras visar vid år 2 något bättre resultat än den ojusterade modellerade. På grund av en liten skillnad finns det därför inte anledning att göra om modelleringen med mest aktuell data.

Under hela tidshorizonten (>10 år) antar företaget att det finns en behandlingseffekt genom att momentan hasard (ej kumulativ) i varje cykel antas vara lägre för patienter behandlade med Lumykras än för patienter behandlade med docetaxel, trots att median behandlingstid med Lumykras endast är cirka sju månader och knappt någon behandlas längre än tre år och att progression på Lumykras är nära korrelerad med behandlingstid.

TLV:s bedömning: Utifrån underlaget finns det inte anledning att anta att sannolikheten att avlida är lägre efter tre år om behandling har givits med Lumykras jämfört med om behandling har givits med docetaxel.

För både PFS och OS är det mycket svårt att avgöra vilken extrapolering som är mest lämpad.

7 Hälsorelaterad livskvalitet

EQ-5D-data inhämtades i CodeBreaK 100 före behandlingsinitiering, 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 använder i den hälsoekonomiska analysen en statistisk modell som utifrån data från CodeBREAK 100 estimerar patientens hälsorelaterade livskvalitet vid olika tidsavstånd till död med nedanstående resultat.

Tabell 9 Hälsorelaterad livskvalitet i företagets hälsoekonomiska modell

Tid till död	Hälsorelaterad livskvalitet
>6 månader	0,76
>3 månader, <6 månader	0,72
<3 månader	0,64

Även förlust av hälsorelaterad livskvalitet till följd av biverkningar av grad 3 eller 4 ingår i analysen.

Företaget har även gjort en analys där de använder den mer beprövade metoden att patienternas hälsorelaterade livskvalitet är kopplad till deras hälsotillstånd i modellen, d.v.s. före eller efter progression. Med denna metod är hälsorelaterad livskvalitet 0,73 före progression och 0,67 efter progression.

TLV:s diskussion

Företagets föredragna metod att mäta hälsorelaterad livskvalitet innebär att patienterna redan vid behandlingsstart har sämre hälsorelaterad livskvalitet i docetaxelarmen än i Lumykrasarmen, eftersom fler i docetaxelarmen är modellerade att dö inom sex månader. Detta bryter mot en grundläggande princip att i startskedet av modellanalys ska patienterna vara så lika som möjligt.

Företaget framhåller en artikel där risk för bias framhölls vid användning av nyttovikter baserade på hälsotillstånd [26]. Detta handlade dock om immunterapi vid melanom där pseudo-progression kan förekomma.

TLV:s bedömning:

Till skillnad mot företaget beräknar TLV nyttovikter baserade på hälsotillstånd, vilket är i enlighet med TLV:s praxis.

8 Kostnader

8.1 Kostnader för läkemedlet

Vid rekommenderad dos är kostnaden för Lumykras 60 875 kronor per månad. Behandlingen antas, utifrån CodeBreaK 100, pågå enligt figur 8. Modelleringen är gjord så att behandlingslängd är [-----].

Figur 8. Lumykras. Behandlingslängd och progressionsfri överlevnad i CodeBreak 100. Modellerad behandlingslängd.

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

Läkemedelskostnaden för docetaxel i modellen är 800 kronor per månad vid rekommenderad dos.

Dosintensiteten som används i modellen är 89 procent för Lumykras och 90 procent för docetaxel.

8.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Docetaxel administreras var tredje vecka. En administreringskostnad om 7 509 kr per administrering ingår i företagets modell [27].

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 [28]. 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 10).

Tabell 10. 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

9 Resultat av hälsoekonomisk analys

9.1 Företagets grundscenario

9.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- För docetaxel extrapoleras PFS och OS från kliniska studien SELECT-1 under patientens livstid.
- För Lumykras justeras data för PFS och OS från CodeBREAK100 utifrån bakgrundskaraktäristika i SELECT-1 och extrapoleras under patientens livstid.
- Hälsorelaterad livskvalitet enligt time-to-death-metoden.
- TTD för Lumykras är [-----].

9.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Tabell 11. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Lumykras	Docetaxel	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	495 857	3 224	492 634
Administreringskostnader	0	45 253	-45 253
Övriga sjukvårdskostnader	182 940	157 354	25 585
Kostnader, totalt	678 797	205 830	472 967
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	0,77	0,37	0,40
Levnadsår (odiskonterade)	2,25	1,36	0,90
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	1,53	0,93	0,60
Kostnad per vunnet levnadsår			602 167
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			792 147

9.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Tabell 12. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (grundantagande inom patientes)		Skillnad i kostnader mellan Lumykras och docetaxel	Skillnad i QALYs mellan Lumykras och docetaxel	Kostnad/QALY
Företagets grundscenario		472 967	0,60	792 147
Effektduration (livslängd, men avtar en del efter behandling)	2 år	465 485	0,45	1 045 440
	5 år	470 932	0,55	850 300
	Likadan hela livet	486 492	0,89	546 189
MAIC (justering för prespecificerade bakgrundskaraktäristika)	Justering för samtliga bakgrundskaraktäristika	481 180	0,76	633 400
	Ingen justering, dvs naiv jämförelse	468 947	0,52	907 507
Statistisk metod vid extrapolering av PFS (restricted)	Unrestricted	515 293	0,60	863 684
Statistisk fördelning vid extrapolering av PFS och OS (log-normal, bäst passform)	Näst bäst passform, generaliserad gamma	490 867	0,63	778 429
	Tredje bäst passform, log-logistisk	508 832	0,57	888 833

Hälsorelaterad livskvalitet (time-to-death-baserade)	Tillståndsbaserade	472 967	0,55	858 646
Kassation (inkluderat)	Exkluderat	443 931	0,60	744 073
Lägre läkemedelskostnad på grund av dosintensitet (beaktat)	Ej beaktat	530 890	0,60	889 826
Tidshorisont (20 år)	15 år	471 728	0,58	814 565
	10 år	468 499	0,54	870 110

9.2 TLV:s analys

9.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s analys

De antagande som har gjorts i TLV:s grundberäkning som skiljer sig från företagets är följande.

- Samma sannolikhet att avlida från år 3 oavsett tidigare behandling.
- Livskvalitetsvikter baserade på tillstånd i stället för tid till död.

TLV har med utgångspunkt i dessa grundantaganden varierat modellering av PFS och OS.

9.2.2 Resultat i TLV:s analys

Tabell 13. TLV:s resultat utifrån ändringar enligt ovan*

	Lumykras	Docetaxel	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	495 857	3 224	492 634
Övriga sjukvårdskostnader	178 358	202 607	-24 248
Kostnader, totalt	674 216	205 830	468 386
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	0,77	0,37	0,40
Levnadsår (odiskonterade)	2,09	1,36	0,73
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	1,35	0,88	0,47
Kostnad per vunnet levnadsår			706 601
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			999 315

*Resultat i företagets analys ändrat dels för att det är samma sannolikhet att avlida från år 3 oavsett tidigare behandling, dels för att livskvalitetsvikter är baserade på tillstånd i stället för tid-till-död. Diskonterat där inte annat uppges, SEK

Endast genom att justera företagets grundscenario på ovan redovisade två punkter leder till en kostnad per vunnet QALY om 999 000, vilket är mycket högt.

Nedan görs alternativa scenarion med olika antaganden för modellering av PFS och OS. Även dessa utgår från de två punkterna presenterade i 9.2.1.

Tabell 14. Variationer av modellering av PFS och OS från grundscenario

		Skillnad i kostnader mellan Lumykras och docetaxel	Skillnad i QALYs mellan Lumykras och docetaxel	Kostnad/QALY
Statistisk fördelning vid extrapolering av PFS (log-normal i företagets grundscenario)	Exponential	475 535	0,47	1 012 560
	Gompertz	482 334	0,47	1 025 335
	Weibull	454 598	0,47	979 999
	Generaliserad gamma	484 453	0,47	1 033 362
	Log-logistisk	505 547	0,47	1 071 479
	Generaliserad gamma	470 305	0,50	932 275

Statistisk fördelning vid extrapolering av OS (log-normal i företagets grundscenario)	Log-logistisk	468 438	0,50	934 816
Statistisk fördelning vid extrapolering av PFS och OS (log-normal i företagets grundscenario)	Generaliserad gamma	486 690	0,50	964 504
	Log-logistisk	507 721	0,50	1 005 743

Kostnad per vunnet QALY varierar i ett relativt snävt intervall när modellering av PFS varierar. Kostnad per vunnet QALY är i samtliga fall mycket hög. I figur 9 varierar de olika modelleringarna av PFS samtidigt som Kaplan-Meier från MAIC visas. Det är omöjligt att avgöra vilken av modelleringarna som är rimligare än de andra.

Figur 9. Olika modelleringar av PFS

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

Modelleringarna som utgår från exponential-, Gompertz- eller Weibullfördelning resulterar i överlevnad som är påtagligt kortare än den som bedömdes som rimlig av de av företaget kontaktade kliniska experter. Därför är de uteslutna från tabell 14.

Figur 10. Olika modelleringar av OS

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

Utgångspunkten för beräkningarna är extrapolering med log-normal fördelning i både PFS och OS. Om både PFS och OS ändras samtidigt ges de resultat som presenteras längst ned i tabell 14. Endast generaliserad gamma och log-logistisk fördelning bedömdes av TLV vara relevant för både PFS och OS.

Känslighetsanalyserna i tabell 15 utgår från analysen i tabell 13.

Tabell 15. Variationer av modellering av PFS och OS

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostnader mellan Lumykras och docetaxel	Skillnad i QALYs mellan Lumykras och docetaxel	Kostnad/QALY
Effektduration (3 år)	2 år	465 485	0,42	1 113 329
	5 år	470 932	0,51	917 350
	Likadan hela livet	486 645	0,81	600 567
MAIC (justering för prespecificerade bakgrundskaraktistika)	Justering för samtliga bakgrundskaraktistika	474 702	0,58	821 079
Behandlingslängd [----- -----]	Studiedata över tid till avslutad behandling extrapolerad med log-normal fördelning	477 818	0,47	1 019 438

TLV:s bedömning: Företagets analys med endast två relevanta ändringar innebär en kostnad per vunnet QALY om 1 miljon kronor. Med alternativa analyser kan kostnaden både vara högre eller lägre. Om osäkerheten framför allt pekar uppåt eller nedåt är svårt att avgöra.

Kostnaden per vunnet QALY bedöms vara i nivå med den kostnad per QALY som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

9.2.3 Osäkerhet i resultaten

Tabell 16. Sammanfattning över osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Kvalitativ bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Medelhög	Hälsotillstånden är de vanliga vid utvärdering av cancerläkemedel. TLV:s kliniska expert bedömer att patienterna som kan få behandling med Lumykras troligen är något äldre än i den kliniska studien och att även patienter med symtom motsvarande ECOG 2 kan få behandling.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
Relativ effekt	Hög	Indirekt jämförelse och en oförankrad sådan är förenad med osäkerheter i den relativa effekten.
Extrapolering av relativ effekt	Medelhög	Mogna OS-data och relativt kort överlevnad innebär att utrymmet för felestimat är mindre.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	Medelhög	
4. Osäkerhet i förslag till beslut	Mycket hög	Precisionen i skattad kostnad per vunnet QALY är medelhög men samtidigt inte långt från vad som betraktas vara för högt för behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

10 Regler och praxis

10.1 Den etiska plattformen

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

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

10.2 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.

10.3 Praxis

Tukysa (dnr 3694/2021)

I april 2022 beslutade TLV att Tukysa, tabletter, skulle ingå i läkemedelsförmånerna. Tukysa är godkänd i kombination med trastuzumab och kapecitabin för patienter med HER2-positiv, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som tidigare provat minst två andra behandlingar mot HER2-positiv cancer. Osäkerheten i företagets hälsoekonomiska analys bedömdes som hög och berodde främst på osäkerheter gällande relativ effekt och Tukysas långvariga behandlingseffekt. Efter träffad sidoöverenskommelse minskade kostnaden för användning av Tukysa och kostnaden per vunnet QALY uppgick till 995 000 kr i TLV:s grundscenario. TLV genomförde ett antal känslighetsanalyser där kostnaden per vunnen QALY varierade mellan 800 000 och 1,2 miljoner kronor. Sammantaget bedömde TLV att kostnaden för användning av Tukysa var rimliga.

11 Hälsoekonomisk utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE i England rekommenderar Lumykras för användning inom Cancer Drugs fund under förutsättning att en ”managed access agreement” följs. Motiveringen till rekommendationen är följande:

”Current treatment for previously treated KRAS G12C mutation-positive, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer includes docetaxel or docetaxel plus nintedanib. Sotorasib is a targeted treatment for the KRAS G12C mutation.

Sotorasib has only been indirectly compared with current treatment. The results suggest that, after platinum-based chemotherapy, sotorasib increases the time before the cancer gets worse and how long people live compared with current treatment.

Sotorasib likely meets NICE's criteria to be a life-extending treatment at the end of life. But there is uncertainty in the clinical evidence. Sotorasib has the potential to be cost effective, but more evidence is needed to address the uncertainties before it can be recommended for routine use.

The evidence on sotorasib is promising. But, more data is being collected from the primary clinical trial and from an ongoing randomised controlled trial comparing sotorasib with docetaxel. Collecting additional data through the Cancer Drugs Fund may resolve some uncertainty in the clinical evidence. So, sotorasib is recommended for use in the Cancer Drugs Fund.”

SMC i Skottland accepterar Lumykras för användning tidsbegränsat i väntan på ny utvärdering. Det förutsätter att villkoren i ett Patient Access scheme uppfylls.

12 Referenser

- [1] <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/lungcancer/vardprogram/epidemiologi/>
- [2] <https://viss.nu/kunskapsstod/omvardnadsprogram/lungcancer---omvardnad>
- [3] SEER, 2019. <https://seer.cancer.gov/>
- [4] Swedish National Quality Register for Lung Cancer (NLCR)
- [5] Chan B and Hughes B. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res.* 2015 Feb;4(1):36-54
- [6] Adderley H, Blackhall F and Lindsay R. KRAS-mutant non-small cell lung cancer: Converging small molecules and immune checkpoint inhibition. *EBioMedicine.* 2019 Mar; 41: 711–716.
- [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] Sebastian M, Eberhardt W, Hoffknecht P, Metzenmacher M, Wehler T, Kokowski K 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.
- [9] Ghimessy A, Radeczky P, Laszlo V, Hegedus B, Renyi-Vamos F, Fillinger J et al. Current therapy of KRAS-mutant lung cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2020; 39: 1159–1177.
- [10] David S Hong et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med.* 2020; 383:1207-1217.
- [11] Xie M, Xu X and Fan Y, KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: An Emerging Promisingly Treatable Subgroup. *Front. Oncol.* 2021 May; 03.
- [12] Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M and Szymanska Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 1023-8.
- [13] Iyer S, Roughly A, Rider A and Taylor-Stokes G. 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.
- [14] Román M, Baraibar I, López I, Nadal E, Rolfo C, Vicent S 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.
- [15] Mascaux C, Iannino N, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Dusart M 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 Jan; 17:92(1): 131-9.
- [16] Meng D, Yuan M, Li X, Chen L, Yang J, Zhao X 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 Jul; 81(1): 1-10.
- [17] EMA, "Lumykras: EPAR - Public assessment report," 706135/2020.
- [18] EMA, "Lumykras: EPAR - Produktresumé", 2022-01-06
- [19] Regionala cancercentrum i samverkan Lungcancer, Nationellt vårdprogram 2021-08-25
- [20] Signorovitch, J.E., et al., Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics.* 2010. 28(10): p. 935-45.
- [21] Skoulidis, F., et al., Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med.* 2021. 384(25): p. 2371-2381.
- [22] Jänne, P.A., et al., Selumetinib plus docetaxel compared with docetaxel alone and progression-free survival in patients with KRAS-mutant advanced non-small cell lung cancer: the SELECT-1 randomized clinical trial. *JAMA.* 2017. 317(18): p. 1844-1853.
- [23] Chu, P., et al., Matching-adjusted indirect comparison: entrectinib versus crizotinib in ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer. *J Comp Eff Res.* 2020. 9(12): p. 861-876.

- [24] Reckamp, K., et al., Comparative efficacy of brigatinib versus ceritinib and alectinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Curr Med Res Opin.* 2019. 35(4): p. 569-576.
- [25] Halmos, B., et al., A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Pembrolizumab + Chemotherapy vs. Nivolumab + Ipilimumab as First-Line Therapies in Patients with PD-L1 TPS $\geq 1\%$ Metastatic NSCLC. *Cancers (Basel).* 2020. 12(12).
- [25] Hatswell, A.J., et al., Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. *Health and quality of life outcomes.* 2014. 12(1): p. 1-9.
- [27] Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2021. DTO16 "Läkemedels-tillförsel, intravenös" + H451 "Cytostatikaberedning"
- [28] Dnr. 2250/2015, 2395/2016, 914/2019