

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

## Notat til Bestillerforum

<b>Til:</b>	Bestillerforum
<b>Fra:</b>	Statens Legemiddelverk
<b>Dato:</b>	12.12.2022

### Beslutning i Bestillerforum 27.09.2021

ID2021\_108 Sotorasib (Lumykras) til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med KRAS G12C-mutasjon. Det er bestilt (27.09.21) en hurtig metodevurdering med en kostnad-per-QALY vurdering (C-løp) hvor det oppgis at innsendt analyse bør baseres på data fra den pågående fase III-studien for sotorasib i den aktuelle indikasjonen.

### Bakgrunn for saken

Legemiddelverket viser til beslutning i sak 126-22 i møte i Bestillerforum for nye metoder 20.06.2022: *Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere sakene i køen med henblikk på alvorlighetsgrad av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingsalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjenningprosessen i EMA (det europeiske legemiddelverket). Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklete metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.*

Sotorasib fikk 06.01.22 betinget markedsføringstillatelse i EU basert på CodeBreak 100 som er en enkelarmet, åpen, multisenter fase II studie. Den pågående fase III studien (CodeBreak 200, [NCT04303780](#)) er en mulitsenter, randomisert, åpen, kontrollert studie som sammenligner sotorasib med docetaxel i samme indikasjon som den innsendte analysen (1). Studiedataene er planlagt tilgjengeliggjort/innsendt til EMA for vurdering i mars 2023 (2).

Bestillingen fra Bestillerforum var tydelig på at innsendt helseøkonomiske analyse bør baseres på data fra den pågående fase III-studien for sotorasib til den aktuelle indikasjonen. Firma har allikevel valgt å sende inn en hurtig metodevurdering med en kostnad-per-QALY vurdering (C-løp) basert på CodeBreak 100, der relativ effekt er beregnet fra en uankret indirekte sammenlikning (MAIC<sup>1</sup>) med docetaxel som komparatorarm.

En uankret MAIC er forbundet med stor usikkerhet og fare for skjevhet i resultatene da en slik analyse krever at alle prognostiske og effektmodifiserende faktorer er justert for, noe som i praksis er vanskelig. Legemiddelverket vurderer at en metodevurdering av innsendte data basert på den uankrede indirekte sammenlikningen av sotorasib og docetaxel vil gi stor usikkerhet rundt størrelsen på relativ effekt og dermed med høy sannsynlighet stor beslutningsusikkerhet. Basert på føringer i bestillingsordlyden og kapasitetsutfordringer på Legemiddelverket vurderes det som hensiktsmessig å avvente grundigere metodevurdering i påvente av mer robuste fase III data der relativ effekt mellom sotorasib og docetaxel kan etableres basert på randomiserte data. Data fra den pågående fase III studien vil kunne være utgangspunkt for en kostnad-per-QALY analyse med

---

<sup>1</sup> Matching adjusted indirect comparison

reduisert usikkerhet sammenlignet med en indirekte analyse basert på fase II studien og en ekstern kontrollarm.

**Tabellen baserer seg på EMA European Public Assessment Report (2)**

<b>Handelsnavn</b>	Lumykras
<b>Virkestoff</b>	sotorasib
<b>ATC-kode</b>	L01XX73
<b>Legemiddelfirma</b>	Amgen AB Norway
<b>Bestilling</b>	ID2021_108 Sotorasib til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med KRAS G12C-mutasjon.
<b>Godkjent indikasjon</b>	LUMYKRAS er indisert som monoterapi for behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med KRAS G12C-mutasjon og progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling.
<b>Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder</b>	-
<b>MT legemiddel</b>	06.01.2022
<b>Virkningsmekanisme</b>	Sotorasib er en selektiv KRAS G12C -hemmer, som gir kovalent og irreversibel binding med det unike cysteinet for KRAS G12C. Inaktivering av KRAS G12C med sotorasib blokkerer tumorcellenes signalering og overlevelse, hemmer cellevekst og fremmer apoptose selektivt i tumorer som inneholder KRAS G12C, en onkogen driver av tumorgenese.
<b>Dosering og administrasjonsmåte</b>	Anbefalt dose er 960 mg sotorasib (åtte tabletter på 120 mg) oralt en gang daglig. Behandling bør fortsette så lenge pasienten ikke viser tegn på sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
<b>Klinisk effekt</b>	<p>Sikkerhet og effekt av sotorasib er studert i en enkelarmet, åpen multisenter fase II studie (CodeBreak 100) i pasienter med lokalavansert eller metastatisk KRAS G12C mutert NSCLC som hadde sykdomsprogresjon etter tidligere behandling.</p> <p>Totalt 126 pasienter ble inkludert i studien og behandlet med Lumykras frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Median behandlingsvarighet var 5,5 måneder. 48 % av pasientene ble behandlet i <math>\geq 6</math> måneder og 33 % av pasientene ble behandlet i <math>\geq 9</math> måneder.</p> <p>Median alder i studien var 64 år; 50 % kvinner; 82 % hvite, 15 % asiatiske, 2 % svarte; 70 % ECOG PS 1; 96 % hadde stadium IV-sykdom; 99 % med ikke-skvamøs histologi, 81 % tidligere røykere, 12 % nåværende røykere, 5 % hadde aldri røkt. 43 % av studiepopulasjonen hadde mottatt en tidligere linje med behandling, 35 % 2 tidligere linjer med behandling, 22 % mottok 3 tidligere linjer med behandling, 91 % hadde blitt behandlet med anti-PD-1/PD-L1 immunterapi, 90 % hadde fått platinabasert kjemoterapi; 81 % både platinabasert kjemoterapi og anti-PD-1/PD-L1. Områdene for kjent ekstra-torakal metastase omfattet 48 % bein, 21 % hjerne og 21 % lever.</p> <p>Primærendepunktet i studien var objektiv responsrate (ORR) vurdert av en blindet uavhengig sentral komite (BIRC) i henhold til RECIST v1.1. Responsvarighet (DOR) og total overlevelse (OS) var sentrale sekundærendepunkter.</p>

	<p>Tabellen oppsummerer effektresultater for CodeBreak 100 for pasienter med KRAS G12C mutert NSCLC.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Effektparametere</th> <th>LUMYKRAS N = 124</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>ORR, % (95 % KI)<sup>a,c</sup></b></td> <td>37,1 (28,6, 46,2)</td> </tr> <tr> <td>Fullstendig respons (CR), %</td> <td>2,4</td> </tr> <tr> <td>Delvis respons (PR), %</td> <td>34,7</td> </tr> <tr> <td><b>DOR<sup>a,d</sup></b></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Antall respondenter</td> <td>46</td> </tr> <tr> <td>Median<sup>b</sup>, måneder (område)</td> <td>11,1 (6,9, 15,0)</td> </tr> <tr> <td>Sensorert, %</td> <td>39,0</td> </tr> <tr> <td>Pasienter med varighet <math>\geq</math> 6 måneder, %</td> <td>63,0</td> </tr> </tbody> </table> <p>KI = konfidensintervall; DOR = responsvarighet; ORR = objektiv responsrate;  <sup>a</sup> Responsrelatert effektresultat  <sup>b</sup> Beregnet ved bruk av Kaplan-Meier-metoden  <sup>c</sup> Basert på datakutt 1. desember 2020  <sup>d</sup> Basert på datakutt 20. juni 2021</p> <p>Kaplan-Meier estimatet for overlevelse ved 12 måneder var 51.4 % (95 % KI: 41.9, 60.1). Median oppfølgingstid var 12.2 (95 % KI: 12.0, 12.5) måneder.</p>	Effektparametere	LUMYKRAS N = 124	<b>ORR, % (95 % KI)<sup>a,c</sup></b>	37,1 (28,6, 46,2)	Fullstendig respons (CR), %	2,4	Delvis respons (PR), %	34,7	<b>DOR<sup>a,d</sup></b>		Antall respondenter	46	Median <sup>b</sup> , måneder (område)	11,1 (6,9, 15,0)	Sensorert, %	39,0	Pasienter med varighet $\geq$ 6 måneder, %	63,0
Effektparametere	LUMYKRAS N = 124																		
<b>ORR, % (95 % KI)<sup>a,c</sup></b>	37,1 (28,6, 46,2)																		
Fullstendig respons (CR), %	2,4																		
Delvis respons (PR), %	34,7																		
<b>DOR<sup>a,d</sup></b>																			
Antall respondenter	46																		
Median <sup>b</sup> , måneder (område)	11,1 (6,9, 15,0)																		
Sensorert, %	39,0																		
Pasienter med varighet $\geq$ 6 måneder, %	63,0																		
<b>Bivirkninger</b>	<p>De vanligste bivirkningene var diaré (34 %), kvalme (25 %) og fatigue (21 %). De vanligste alvorlige (grad <math>\geq</math> 3) bivirkningene var økt ALAT (5 %), økt ASAT (4 %) og diaré (4 %). De mest vanlige bivirkningene som førte til permanent seponering av behandlingen, var økt ALAT (1 %) og økt ASAT (1 %) og legemiddelindusert leverskade (DILI) (1 %). De vanligste bivirkningene som førte til doseendringer, var økt ALAT (6 %), diaré (6 %), økt ASAT (6 %), kvalme (3 %), økt alkalisk fosfatase i blodet (3 %) og oppkast (2 %).</p>																		
<b>Kostnader</b>	<p>Legemiddelkostnaden for en måneds/års behandling med sotorasib er hhv. 97 000/1 164 000 ved 100% doseintensitet, og basert på maksimal AUP inkludert mva. (3).</p> <p>En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av sotorasib til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil også fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.</p>																		

## Norsk klinisk praksis

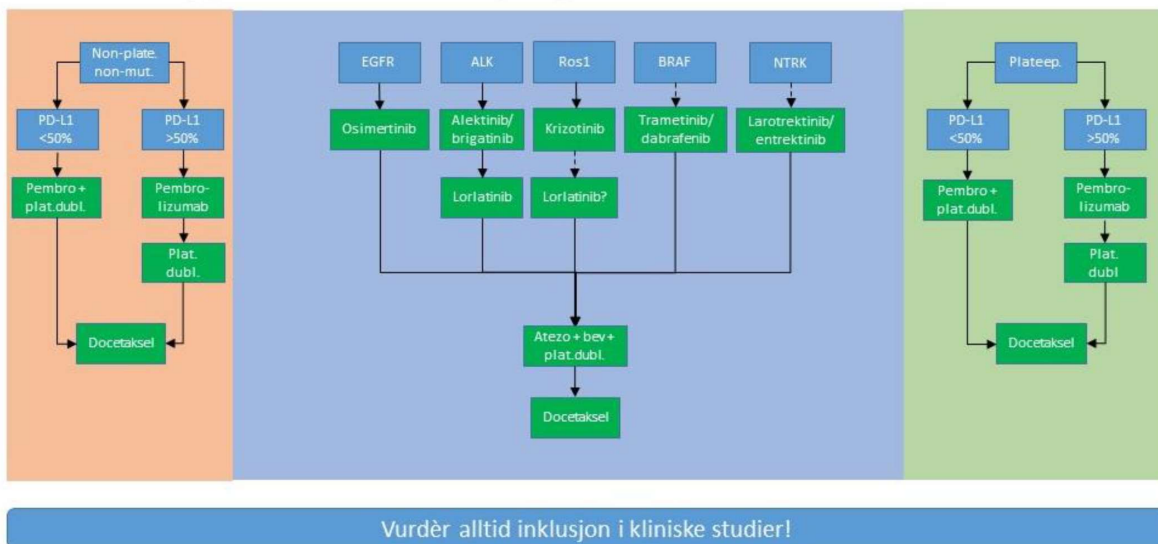
KRAS G12C er en av de mest vanlige KRAS mutasjonene i NSCLC med adenokarsinom, og utgjør omtrent 42 % av disse mutasjonene (2). To kliniske eksperter legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at KRAS G12C påvises i omtrent 150 pasienter årlig i norsk klinisk praksis. Det er usikkert hvor mange av disse igjen som vil være aktuell for behandling med sotorasib i den aktuelle indikasjonen.

I følge en norsk klinisk ekspert er median alder 65 år og ca 90 % av pasientene vil ha ECOG status 1, mens de resterende 10 % vil ha ECOG 2 etter førstelinjebehandling.

Et av inklusjonskriteriet i fase III studien CodeBreak 200 var progresjon etter tidligere behandling med platinum-basert kjemoterapi og immunterapi, enten sekvensielt eller i kombinasjon (4). Ifølge nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med lungekreft, mesoteliom og thymom (5) er immunterapi gitt som monoterapi eller immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi førstelinjebehandling for den relevante pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis (se figur under, behandlingsalgoritme for ikke plateepitel, ikke mutert). For pasienter som har respondert på immunterapi med eller uten kjemoterapi, og som så progredierer i en behandlingspause eller etter seponering vil det kunne være aktuelt med reintroduksjon av immunterapi, eventuelt i kombinasjon med kjemoterapi. Docetaxel vil også være aktuell behandling ved progresjon.

En norsk klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med oppgir docetaxel som andrelinjebehandling for denne pasientgruppen med forventet respons hos omtrent 10 %, men påpeker samtidig at denne behandlingen kommer med svært mange bivirkninger. En annen norsk klinisk ekspert påpeker at docetaxel gis i siste linje når alt annet er prøvd, inkludert reintroduksjon av immunoterapi i de tilfellene hvor det er aktuelt. Det er sannsynlig at docetaxel er relevant komparator for en hurtig metodevurdering, men Legemiddelverket bemerker at på nåværende tidspunkt er det ikke foretatt en inngående vurdering av riktig komparator for den helseøkonomiske analysen.

## Oppdatert behandlingsalgoritme, avansert NSCLC



I norsk klinisk praksis i dag undersøkes KRAS G12C mutasjoner som en del av NGS panelet. Det tilkommer derfor sannsynligvis ingen ekstra kostander for diagnostikk ved eventuell innføring av denne metoden.

Det finnes en pågående fase 2 studie i Norge for sotorasib (SOLUCOM) som inkluderer pasienter som omfattes av indikasjonen i denne bestillingen hvor seks sykehus fordelt på de fire helseregionene deltar (6, 7). Sannsynligvis vil ikke alle aktuelle pasienter bli ivaretatt gjennom inklusjon i SOLUCOM, både på grunn av geografi og oppad begrenset på totalt 100 studiedeltagere globalt.

### Metodevurderinger fra andre land

Under følger en oppsummering av vurderinger som er gjort i andre land som kan være relevant å sammenligne med. Legemiddelverket tar ikke stilling til utfall i disse metodevurderingen, men etterstreber en nøytral oppsummering for å belyse saken.

Legemiddelverket tar forbehold om at utredninger og beslutninger i andre land kan være ulike med andre føringer og ikke nødvendigvis overførbare til norske forhold.

#### England og Wales

NICE har levert en HTA der IKER presenteres og Lumykras er anbefalt for bruk gjennom Cancer Drugs Fund under forutsetning av at betingelsene i en «managed access agreement» er oppfylt (8). Dette begrunner de med at basert på tilgjengelige data så er det sannsynlig at sotorasib vil øke tiden til tilbakefall av kreften samt øke overlevelse for denne pasientpopulasjonen. Samtidig så påpeker de at den kliniske evidensen er usikker og det er behov for mer data for å adressere usikkerheten før sotorasib kan anbefales for standard bruk i klinisk praksis.

### Sverige

Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV) har beregnet IKER og besluttet at Lumykras skal «inngå i högkostnadsskyddet med begränsad subvention» (9). Hvorvidt dette gir tilgang for alle aktuelle pasienter vet vi ikke. I sin metodevurdering belyser TLV usikkerhet knyttet til den helseøkonomiske analysen og beregning av IKER, men konkluderer med at sotorasib har en effektfordel over docetaxsel.

### Skottland

The Scottish Medicines Consortium (SMC) har ikke beregnet IKER, men aksepterer en midlertidig innføring som betyr at Lumykras er akseptert for bruk i klinikken med forbehold om løpende evaluering og revurdering etter ytterligere bevis for mereffekt, i dette tilfellet fase III data (10). Bruk av Lumykras forutsetter av vilkårene i et såkalt «patient access scheme» oppfylles.

### Danmark

Medicinerådet har beregnet IKER, men anbefaler ikke innføring av sotorasib i aktuell indikasjon (11). Medicinerådet bemerker at uten en randomisert studie så er datagrunnlaget svært usikkert, og konkluderer derfor med at det er usikkert om sotorasib kan forlenge pasientenes levetid sammenlignet med dagens standardbehandling docetaxsel.

## **Anbefaling til Bestillerforum**

Legemiddelverket anser at en grundigere utredning av metoden ikke vil opplyse saken ytterligere med dokumentasjonen som er tilgjengelig i dag. Bestillingsordlyden var tydelig på at den helseøkonomiske analysen burde baseres på data fra den pågående fase III studien. Det vurderes som hensiktsmessig å avvente grundigere metodevurdering i påvente av mer robuste data for relativ effekt mellom sotorasib og docetaxsel som forventes å foreligge i 2023, og i lys av dagens situasjon med mange saker i kø og beslutningen fra Bestillerforum i sak 126-22, anbefaler Legemiddelverket at oppdraget i bestilling ID2021\_108 kvitteres ut med dette notatet.

Legemiddelverket anbefaler at bestillingen også oppdateres til å være i tråd med godkjent indikasjon:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for sotorasib som monoterapi for behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med KRAS G12C-mutasjon og progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.

## **Referanser**

1. ClinicalTrials.gov. Hentet fra <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303780?cond=codebreak200&draw=2&rank=1>
2. European Medicines Agency. Lumykras – European Public Assessment Report 2022. Hentet fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lumykras-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lumykras-epar-public-assessment-report_en.pdf)
3. Legemiddelverket. Legemiddelsøk. Hentet fra [Legemiddelvisning - Legemiddelverket \(legemiddelsok.no\)](https://legemiddelvisning.legemiddelverket.no)
4. The Asco Post. A Goodman (2022). Sotorasib: A New Standard of Care for Second- or Third-Line Treatment of KRAS G12C–Mutated NSCLC?
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram for for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med lungekreft, mesoteliom og thymom. Hentet fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram>

6. ClinicalTrials.gov. Hentet fra <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05311709?term=solucom&cond=NSCLC&draw=2&rank=1>
7. Behandling med sotorasib ved lungekreft (SOLUCOM), Vestre Viken HF. Hentet fra <https://vestreviken.no/kliniske-studier/behandling-med-sotorasib-ved-lungekreft-solucom#>
8. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal Sotorasib for previously treated KRAS G12C mutated, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Hentet fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta781/evidence/committee-papers-pdf-11014968349>
9. Tandvårds och Läkemedelsförmånsverket. Lumykras (sotorasib). Hentet fra: [https://www.tlv.se/download/18.c8a52c6182e9506a5c19ebd/1661936812020/bes220825\\_lumykras\\_141\\_2022\\_underlag.pdf](https://www.tlv.se/download/18.c8a52c6182e9506a5c19ebd/1661936812020/bes220825_lumykras_141_2022_underlag.pdf)
10. Scottish Medicines Consortium. Sotorasib 120mg film-coated tablets (Lumykras®). Hentet fra: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6733/sotorasib-lumykras-final-feb-2022-amended-220222-for-website.pdf>
11. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. sotorasib til andenlinjebehandling af uhelbredelig ikkesmåcellet lungekræft med KRAS G12C-mutation. Hentet fra: <https://medicinraadet.dk/media/wv3h0kpp/medicin%C3%A5dets-anbefaling-vedr-sotorasib-til-nsclc-med-kras-g12c-vers-1-0-xy.pdf>

Statens legemiddelverk, 12.12.2022

Elisabeth Bryn,  
Enhetsleder

Anne Jorunn Stokka,  
Randi Krontveit,  
Saksbehandlere