

Medicinrådets anbefaling vedr. sotorasib til andenlinjebehandling af uhelbredelig ikke- småcellet lungekræft med KRAS G12C-mutation



Dokumentoplysninger

Godkendt 28. september 2022

Dokumentnummer 152736

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Sotorasib (Lumykras)

Indikation Sotorasib som monoterapi er indiceret til behandling af voksne med fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med KRAS G12C-mutation, som er progredieret efter mindst én tidligere systemisk behandling.

Lægemiddelfirma Amgen

ATC-kode L01XX73

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 15. juni 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 23. maj 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 19. august 2022

Rådets anbefaling 28. september 2022

Sagsbehandlingstid 128 dage (18 uger og 2 dage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende lungekræft



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** sotorasib til behandling af voksne med fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med KRAS G12C-mutation, som tidligere har gennemgået en eller flere systemiske behandlinger.

Medicinrådet vurderer, at det er usikkert, om sotorasib kan forlænge patienternes levetid sammenlignet med docetaxel, som er den nuværende standardbehandling. Der kan være alvorlige bivirkninger ved begge behandlinger, men typerne af bivirkninger er forskellige.

Sammenligningen af de to behandlinger baserer sig på et studie af sotorasib uden kontrolgruppe samt et separat studie af docetaxel. Patientpopulationerne i de to studier er dog kun delvist sammenlignelige, og datagrundlaget er derfor meget usikkert.

Behandling med sotorasib er dyrere end med docetaxel. Samlet set vurderer Medicinrådet derfor, at omkostningerne ikke er rimelige i forhold til effekten, særligt når usikkerheden om effekten og bivirkningerne tages i betragtning.

©Medicinrådet, 2022

Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 29. september 2022



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet sotorasib til behandling af patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med KRAS G12C¹-mutation, som er progredieret efter mindst én tidligere systemisk behandling.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Amgen.

Uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)

I Danmark blev der i 2020 givet livsforlængende onkologisk behandling til ca. 1100 patienter med uhelbredelig NSCLC med histologitypen adenokarcinom [1]. Det er overvejende i denne patientgruppe, at KRAS G12C-mutationen forekommer [2–4]. Medicinrådet estimerer, at ca. 150 af de ca. 1100 patienter, der årligt behandles for uhelbredelig NSCLC af histologitypen adenokarcinom, har en KRAS G12C-mutation. Af disse anslår Medicinrådet, at ca. 50-70 % (75-105 patienter) efter endt behandling i første linje vil have en helbredstilstand, der tillader yderligere behandling. Disse patienter er kandidater til behandling med sotorasib. Femårsoverlevelsen for den samlede patientgruppe med uhelbredelig NSCLC er 2-3 % (patienter diagnosticeret i 2015) [1].

Sotorasib

Sotorasib blokerer funktionen af proteinet udtrykt ved en KRAS G12C-mutation. Dette hæmmer proteinets medvirken i, at kræftsygdommen vokser og spreder sig. Sotorasib administreres oralt. Den anbefalede dosis er 960 mg én gang dagligt (8 stk. tabletter af 120 mg). Behandlingen gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Nuværende behandling i Danmark

Aktuelt har patienter med KRAS G12C-mutation samme behandlingsmuligheder, som øvrige patienter med uhelbredelig NSCLC, der ikke har en mutation, som tillader de nuværende tilgængelige målrettede behandlinger. Størstedelen af disse patienter (65-75 %) vil ved progression efter første behandlingslinje få tilbudt behandling med docetaxel. De resterende patienter vil typisk få tilbudt platinbaseret kemoterapi i anden linje.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af sotorasib er baseret på en uforankret *matching adjusted indirect comparison* (MAIC)-analyse samt en naive sammenligning mod docetaxel. Sammenligningerne er baseret på et single-arm studie (CodeBreak 100), der undersøger effekt og sikkerhed af sotorasib samt et randomiseret kontrolleret studie, der i dets komparatorarm undersøger effekt og sikkerhed af docetaxel + placebo (SELECT-1).

Resultaterne af MAIC-analysen, såvel som den naive sammenligning af resultater fra CodeBreak 100 og SELECT-1, er forbundet med væsentlig usikkerhed. Dette skyldes særligt, at der er forskelle på patientpopulationerne i de to studier, herunder forskelle i hvor mange systemiske behandlinger patienterne tidligere har modtaget, samt forskelle i præcist hvilken type KRAS-mutation patienterne har. I ansøgers MAIC-analyse har det

¹ KRAS [Kirsten rat-sarcoma virus] proto-oncogene.



ikke været muligt at justere for alle væsentlige forskelle i populationernes prognostiske variabler. Herudover er platinbaseret kemoterapi en relevant komparator for en mindre andel af patienterne. Denne behandling anvendes imidlertid ikke som komparator i ansøgningen og indgår derfor ikke i Medicinrådets vurderingsrapport. Platinbaseret kemoterapi anses som en mere effektiv andenlinjebehandling end docetaxel monoterapi, hvilket kan medvirke til, at ansøgningen overestimerer forskelle i effekt set i forhold til, hvad man vil forvente ved ibrugtagning af sotorasib i Danmark.

I Tabel 1 ses de justerede effekt- og sikkerhedsestimater fra MAIC-analysen samt den naive sammenligning af effekt- og sikkerhedsestimater fra CodeBreak 100 og SELECT-1.

Tabel 1. Oversigt over estimater for effekt og sikkerhed

	Sotorasib (CodeBreak 100)	Docetaxel (SELECT-1)	Forskel (absolut, relativ)
MAIC-analyse		N = 256	
Median OS			
Median PFS			
Naiv sammenligning	N = 126	N = 256	
Median OS	12,5 mdr. [95 % CI: 10,0; IN]	7,9 mdr. [IQR: 3,8; 20,1] ²	4,6 mdr.
Median PFS	6,8 mdr. [95 % CI: 5,1; 8,2]	2,8 mdr. [IQR: 1,4; 5,5] ²	4 mdr.
Resultater vedrørende sikkerhed (naiv sammenligning)	N = 126	N = 254 ⁴	Forskel (absolut, relativ)
Uønskede hændelser, grad ≥ 3, n (%)	77 (61,1)	115 (45,3)	16,1 %, RR: 1,35 [95 % CI: 1,11; 1,64]
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	69 (54,8)	82 (32,3)	22,5 %, RR: 1,70 [95 % CI: 1,34; 2,15]
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, n (%)	11 (8,7)	37 (14,5)	5,8 %, RR: 0,60 [95 % CI: 0,32; 1,14]

IN = Ikke nået. ¹ *Effective sample size* (ESS) er antallet efter vægtning af patienter i MAIC-analysen. ² Angiver interval mellem kvartiler (IQR), alle øvrige usikkerhedsestimater i tabellen er 95 % konfidensintervaller. ³ HR-estimat er baseret på naiv sammenligning af Kaplan-Meier-kurver (se afsnit 2.4). ⁴ Patienter, der har modtaget mindst én dosis (*as-treated population*).

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en *cost-utility analyse* baseret på en *partitioned survival model*, som anvendes til at estimere omkostningseffektiviteten af sotorasib til behandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med KRAS G12C-mutation. Modellen består af tre stadier: progressionsfri sygdom, progredieret sygdom og død.



Analysen tager udgangspunkt i effektdata for PFS og OS udregnet ved hjælp af ovennævnte MAIC-analyse, baseret på CodeBreak 100 og SELECT-1. Til at modellere helbredsrelateret livskvalitet benyttes rapporterede EQ-5D-5L-data indsamlet i CodeBreak 100-studiet vægtet med danske præferencevægte i modellens stadier; progressionsfri sygdom og progredieret sygdom. I modellen antages det, at der inden for samme stadie er ens livskvalitet uanset behandling.

Medicinrådet har vurderet den indsendte analyse og antagelserne for denne. På baggrund af Medicinrådets gennemgang er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler det mest sandsynlige forløb i dansk klinisk praksis. Dette inkluderer primært ændringer i fremskrivningerne af den samlede overlevelse samt behandlingens længde for docetaxel.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, som er præsenteret i Tabel 2, viser, at behandling med sotorasib vil resultere i en effektgevinst på 0,52 vundne QALY og inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med docetaxel. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostninger, mens QALY-gevinsten primært drives af patienternes forlængede tid i det progressionsfri stadie, hvor deres livskvalitet vurderes at være relativt høj og til dels også den længere forventede levetid.

Resultaterne er behæftet med usikkerhed, hvorfor der er udført en række følsomhedsanalyser. En væsentlig usikkerhed i analysen stammer fra MAIC-analysen, som ligger til grund for effektestimaterne. Hvis fremskrivningen af OS baseres på data fra den naive sammenligning, øges ICER-estimatet til [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne fra både MAIC-analysen og den naive sammenligning skal dog fortsat tolkes med forsigtighed set i lyset af den usikkerhed, der stammer fra forskelle i patientkarakteristika mellem de to studier. Hertil kommer usikkerhed omkring valget af den parametriske fordeling, hvormed særligt overlevelse fremskrives. Der er foretaget en følsomhedsanalyse med en mindre optimistisk, men klinisk plausibel fremskrivning, hvilket øger ICER-estimatet til [REDACTED] DKK pr. QALY.

Tilgangen til modellering af HRQoL er også behæftet med usikkerhed. Dette skyldes få besvarelser fra progredierede patienter og en antagelse om ens HRQoL uanset behandlingsarm. Usikkerheden er belyst kvantitativt for antagelsen om fald i HRQoL ved i.v.-behandling samt med en alternativ tilgang til modellering af HRQoL, som er baseret på 'tid til død' fremfor sygdomsprogression. Sidstnævnte tilgang er dog behæftet med større usikkerhed end HRQoL baseret på progressionsstatus, da der ses relativt få EQ-5D-5L-besvarelser umiddelbart inden dødsfald og er derfor ikke valgt i hovedanalysen. Følsomhedsanalysen, der benytter 'tid til død'-tilgangen, viser et mindre fald i ICER-estimatet til [REDACTED] DKK pr. QALY.

Tabel 2. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Sotorasib	Docetaxel	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	1,74	1,07	0,67
Totale QALY	1,33	0,81	0,52



	Sotorasib	Docetaxel	Forskel
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår (ICER)		Beregnet med AIP: 648.737 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] [REDACTED]	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 838.605 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED]	

Budgetkonsekvenser

Medicinerådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af sotorasib som mulig standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med docetaxel. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 45,8 mio. DKK. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 105 patienter om året fra år 1.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Uhelbredelig NSCLC med KRAS G12C-mutation	10
1.3	Sotorasib	11
1.4	Nuværende behandling	11
2.	Effekt og sikkerhed	12
2.1	Litteratursøgning.....	12
2.2	Kliniske studier.....	13
2.2.1	CodeBreak 100 (sotorasib) [3]	14
2.2.2	SELECT-1 (selumetinib + docetaxel versus placebo + docetaxel) [4]	14
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	15
2.3.1	Population.....	16
2.3.2	Intervention	18
2.3.3	Komparator	18
2.3.4	Effektmål.....	19
2.4	Sammenligning af effekt	20
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	20
2.4.2	Oversigt over effektestimater.....	23
2.4.3	Samlet overlevelse (OS)	24
2.4.3.1	MAIC-analyse	24
2.4.3.2	Naiv sammenligning	24
2.4.4	Progressionfri overlevelse (PFS).....	30
2.4.4.1	MAIC-analyse	30
2.4.4.2	Naiv sammenligning	30
2.4.5	Livskvalitet	35
2.4.5.1	EORTC-QLQ-C30.....	35
2.5	Sammenligning af sikkerhed	36
2.5.1	Fordeling af hændelsestyper	37
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	39
3.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	40
3.1	Analyseperspektiv.....	40
3.2	Model.....	41
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	43
3.4	Omkostninger	47
3.4.1	Lægemedelomkostninger	47
3.4.2	Hospitalsomkostninger	47
3.4.2.1	Administrationsomkostninger	47
3.4.2.2	Monitoreringsomkostninger.....	48
3.4.3	Bivirkningsomkostninger	48
3.4.4	Efterfølgende behandlinger	50
3.4.5	Patientomkostninger	50



3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	50
3.6	Resultater.....	51
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	51
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	52
4.	Budgetkonsekvenser	55
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	55
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	55
5.	Diskussion.....	56
6.	Referencer	58
7.	Sammensætning af fagudvalg.....	60
8.	Versionslog	62
9.	Bilag.....	63
9.1	Studiekarakteristika	63
9.2	Upubliceret registerundersøgelse vedrørende karakteristika for danske patienter med KRAS G12C-mutation	65
9.3	Oversigt over variable inkluderet i probabilistisk sensitivitetsanalyse	66

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 60.



Begreber og forkortelser

AIC:	<i>Akaike's information criterion</i>
ATC:	<i>Anatomical Therapeutic Chemical classification system</i>
BIC:	<i>Bayesian information criterion</i>
CI:	Konfidensinterval (<i>Confidence interval</i>)
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events version (National Cancer Institute)</i>
DoR:	Varighed af respons (<i>Duration of Response</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
ESS:	<i>Effektiv stikprøvestørrelse (Effective sample size)</i>
ECOG:	European Cooperative Oncology Group
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IR:	Ikke-rapporteret
ITT:	<i>Intention to treat</i>
IQR:	Interval mellem kvartiler (<i>Interquartile range</i>)
KRAS:	<i>KRAS [Kirsten rat-sarcoma virus] proto-oncogene</i>
MAIC:	Matching-adjusted indirect comparison
MedDRA:	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PD-1/-L1:	<i>Programmed death receptor 1/ligand 1</i>



PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression Free Survival</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SD:	Standardafvigelse (<i>Standard deviation</i>)

1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet sotorasib til behandling af patienter med lokalfremskreden eller metastatisk sygdom (herefter samlet under betegnelsen 'uhelbredelig') NSCLC med KRAS G12C-mutation i anden linje.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Amgen.

Amgen fik betinget markedsføringstilladelse i Europa den 6. januar 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Uhelbredelig NSCLC med KRAS G12C-mutation

På tværs af sygdomsstadier og histologytyper diagnosticeres ca. 4800 danskere årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [5,6]. Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % NSCLC [7], og af disse betragtes omtrent 2200 patienter som havende uhelbredelig sygdom.

Symptomer på lungekræft kan være hoste, åndenød og smerter i brystkassen. Hvis kræften spreder sig til andre organer (f.eks. andre strukturer i brystkassen, knogler eller hjerne), kan patienterne få symptomer fra disse i form af kvalme, opkast, smerter og kognitive problemer.

Behandlingsmålet for uhelbredelig NSCLC er symptomlindring og levetidsforlængelse. Patienter med uhelbredelig NSCLC kan få forskellige typer behandling afhængigt af tumorkarakteristika. Hvis tumoren har mutationer, som en behandling kan målrettes mod (i dansk praksis drejer det sig om aktiverende *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)-mutationer, *ROS proto-onkogene 1 receptor tyrosin kinase* (ROS1)-translokationer og anaplastisk lymfomkinase (ALK)-translokationer), er en targeteret behandling førstevalg. Ellers vælges behandlingen ud fra, om tumor er planocellulær eller ikke-



planocellulær samt mængden af overfladeproteinet *Programmed-Death-Ligand 1* (kaldet PD-L1-ekspression).

I Danmark blev der i 2020 givet livsforlængende onkologisk behandling til ca. 1100 patienter med uhelbredelig NSCLC med histologytypen adenokarcinom [1]. Det er overvejende i denne patientgruppe, at KRAS G12C-mutationen forekommer [2–4]. Medicinrådet estimerer, at ca. 150 af de 1100 patienter, der årligt behandles for uhelbredelig NSCLC af histologytypen adenokarcinom, har en KRAS G12C-mutation. Af disse anslår Medicinrådet, at 50-70 % (75-105 patienter), efter endt behandling i første linje, vil have en helbredstilstand, der tillader yderligere systemisk onkologisk behandling. Disse patienter er kandidater til behandling med sotorasib. Femårsoverlevelsen for den samlede patientgruppe med uhelbredelig NSCLC er 2-3 % (patienter diagnosticeret i 2015) [1].

1.3 Sotorasib

Sotorasib er et nyt lægemiddel med handelsnavnet Lumykras. Aktuelt har lægemidlet kun indikationen til uhelbredelig NSCLC med KRAS G12C-mutation, og sotorasib er det eneste godkendte lægemiddel specifikt til denne indikation.

Sotorasib har ATC-koden: L01XX73.

Den godkendte indikation er: *Sotorasib som monoterapi er indiceret til behandling af voksne med fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med KRAS G12C-mutation, som er progredieret efter mindst én tidligere systemisk behandling.*

Den anbefalede dosis er 960 mg peroralt én gang dagligt (8 stk. tabletter af 120 mg) på samme tidspunkt hver dag. Behandlingen gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

1.4 Nuværende behandling

Patienter med uhelbredelig NSCLC og KRAS G12C-mutation behandles aktuelt efter samme algoritme som tilsvarende patienter uden en mutation, der tillader de nuværende tilgængelige målrettede behandlinger.

I første linje tilbydes patienter med PD-L1-ekspression ≥ 50 % monoterapi med en checkpointhæmmer, mens patienter med PD-L1-ekspression < 50 % tilbydes pembrolizumab i kombination med carboplatin og pemetrexed. I anden linje tilbydes patienter med PD-L1 ≥ 50 % behandling med platinbaseret kemoterapi med eller uden vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed, mens patienter med PD-L1 < 50 % tilbydes andenlinjebehandling med docetaxel. Omtrent 2 ud af 3 patienter har PD-L1-ekspression < 50 % og vil således få tilbudt docetaxel i anden linje. Patienter, som ikke er egnede til immunterapi i første linje, vil typisk få platinbaseret kemoterapi i stedet evt. med pemetrexed vedligeholdelsesbehandling. For disse patienter betragtes docetaxel også som standardbehandling i anden linje (forudsat de fortsat er uegnede til immunterapi) [8]. Der ses et væsentligt frafald mellem behandlingslinjerne grundet forringet almen tilstand eller dødsfald. Medicinrådet vurderer, at 50-70 % af patienterne, der modtager førstelinjebehandling, vil have en helbredstilstand, der tillader yderligere systemisk onkologisk behandling.



Medicinrådet har udarbejdet en behandlingsvejledning og en lægemiddelrekommandation vedrørende førstelinjebehandling af uhelbredelig lungekræft. Der findes desuden nationale kliniske retningslinjer, som også inkluderer andenlinjebehandling. Ingen af disse vejledninger indeholder anbefalinger, der specifikt vedrører patienter med KRAS G12C- eller blot KRAS-mutation, da der indtil nu ikke har været målrettede behandlinger til denne patientgruppe.

Det er uklart, om patienter med KRAS-mutation, og i særdeleshed KRAS G12C-mutation, generelt har en anden prognose end patienter med KRAS *wild-type*. En metaanalyse af data fra tre randomiserede kliniske studier af Goulding *et al.* 2020 [9] fandt ingen dokumenteret betydning af KRAS-status på overlevelse (HR: 1,1 [0,88; 1,38]).

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Som led i udviklingsprogrammet for sotorasib er der gennemført et single-arm studie (CodeBreak 100) [3]. Ansøger har udført en systematisk søgning med henblik på at identificere studier, der tillader en sammenligning mellem sotorasib og docetaxel anvendt i \geq anden linje hos patienter med uhelbredelig NSCLC og KRAS-mutation. På baggrund af denne søgning identificeres og inkluderes to studier. Det ene er ansøgers eget studie (CodeBreak 100), mens det andet er et fase III-forsøg udført som led i udviklingsprogrammet for selumetinib (SELECT-1) [4], og hvor docetaxel gives kombineret med placebo i kontrolarmen.

Medicinrådet finder, at ansøgers litteratursøgning er tilfredsstillende.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
CodeBreak 100 [3] [NCT03600883]	Patienter med uhelbredelig NSCLC med KRAS G12C-mutation, som har modtaget én eller flere forudgående systemiske behandlinger	Sotorasib (<i>single-arm</i>)	-	OS, PFS, ORR, DoR, helbredsrelateret livskvalitet (EORTC-QLQ-C30 og EQ-5D-5L) samt sikkerhed, herunder uønskede hændelser grad ≥ 3 , alvorlige uønskede hændelser og behandlingsophør grundet uønskede hændelser	OS, PFS, behandlingsvarighed, dosisintensitet, uønskede hændelser grad ≥ 3 og helbredsrelateret livskvalitet
SELECT-1 [4] [NCT01933932]	Patienter med uhelbredelig NSCLC med KRAS-mutation, som har modtaget én forudgående systemisk behandling	Selumetinib + docetaxel	Placebo + docetaxel	OS, PFS, ORR, DoR samt sikkerhed, herunder uønskede hændelser grad ≥ 3 , alvorlige uønskede hændelser og behandlingsophør grundet uønskede hændelser	OS, PFS og uønskede hændelser grad ≥ 3

EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer, DoR = varighed af respons, ORR = objektiv responsrate, OS = samet overlevelse, PFS = progressionsfri overlevelse

Der er et pågående *head-to-head* fase III-studie (CodeBreak 200, NCT04303780), som sammenligner effekt og sikkerhed af sotorasib versus docetaxel randomiseret 1:1 hos 345 patienter med uhelbredelig NSCLC med KRAS G12C i anden linje. Jf. EMA's EPAR er markedsføringstilladelsen blandt andet betinget af, at der senest den 31. marts 2023 fremsendes effekt- og sikkerhedsestimater fra CodeBreak 200 [10].



2.2.1 CodeBreak 100 (sotorasib) [3]

CodeBreak 100 er et open-label, multicenter, single-arm, fase II-forsøg, som undersøgte effekt og sikkerhed af sotorasib i voksne patienter med uhelbredelig NSCLC med KRAS G12C-mutation. Patienterne i studiet skulle have progredieret efter mindst én tidligere systemisk behandling for uhelbredelig sygdom, som enten skulle være en PD-1/-L1-hæmmer og/eller platinbaseret kemoterapi.

Blandt eksklusionskriterier var tilstedeværelse af aktive hjernemetastaser, forudgående behandling, som ikke var afsluttet senest 28 dage inden første administration af sotorasib, mere end tre tidligere systemiske behandlinger samt strålebehandling mindre end to uger inden første administration af sotorasib.

Effektmål inkluderede OS, PFS, ORR, DoR samt sikkerhed, herunder uønskede hændelser grad ≥ 3 og behandlingsophør grundet uønskede hændelser. Der blev yderligere indsamlet data for livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 samt EQ-5D-5L.

Der henvises til gennemgang af patientkarakteristika i afsnit 2.3.1 og til oversigt over studiekarakteristika i bilag 9.1.

2.2.2 SELECT-1 (selumetinib + docetaxel versus placebo + docetaxel) [4]

SELECT-1 er et randomiseret, dobbelt-blindet, multicenter, fase III-forsøg, som undersøgte effekt og sikkerhed af selumetinib + docetaxel versus placebo + docetaxel i patienter med uhelbredelig NSCLC med KRAS-mutation. Det er udelukkende placebo + docetaxel-behandlingsarmen, der er anvendt i denne vurdering. I SELECT-1 blev i alt 510 patienter randomiseret 1:1 til intervention og komparator. Patienterne i studiet skulle have progredieret efter én tidligere systemisk behandling for uhelbredelig sygdom. I alt 43 % af patienterne i placebo + docetaxel-armen havde KRAS G12C-mutation.

Blandt eksklusionskriterier var blandet histologi (småcellet/ikke-småcellet), strålebehandling < 1 måned fra første administration af docetaxel, symptomatiske eller behandlingskrævende CNS-metastaser og mere end én forudgående systemisk behandling eller forudgående behandling med enten docetaxel eller en MEK-hæmmer.

Effektmål inkluderede OS, PFS, ORR, DoR samt sikkerhed, herunder uønskede hændelser grad ≥ 3 og behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Der henvises til gennemgang af patientkarakteristika i afsnit 2.3.1 og til oversigt over studiekarakteristika i bilag 9.1.

SELECT-1 var et negativt studie, og selumetinib har aldrig haft markedsføringstilladelse til KRAS-muteret NSCLC. Præparatet har sidenhen fået markedsføringstilladelse til behandling af neurofibromatose type 1.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC med KRAS G12C-mutation, som er progredieret på mindst én forudgående, systemisk behandling	Der er forskelle på populationerne i CodeBreak 100 og SELECT-1, herunder ift. tidligere behandlingslinjer og KRAS-mutationstype. Modsat populationen i SELECT-1 vil danske patienter oftest have modtaget immunterapi inden docetaxel.	I den sundhedsøkonomiske analyse benyttes patientkarakteristika fra CodeBreak 100.
Intervention	Sotorasib 960 mg én gang dagligt (8 stk. tabletter af 120 mg)	I mangel på danske erfaringer med sotorasib antages det, at den angivne startdosis i produktresuméet og den i CodeBreak 100 observerede dosisintensitet (89 %) vil svare til dansk klinisk praksis.	Analysen anvender samme dosering som i CodeBreak 100 korrigeret, jf. observeret dosisintensitet.
Komparator	Docetaxel 75 mg/m ² som i.v.-infusion på dag 1 i en 21-dages cyklus	I dansk praksis gives tilsvarende 75 mg/m ² som monoterapi til patienter med NSCLC, også dag 1 i en 21-dages cyklus. Medicinrådet vurderer, at den i studiet observerede dosisintensitet på 90,3 % er repræsentativt for dansk praksis.	Analysen anvender samme dosering som i SELECT-1 (75 mg/m ²) korrigeret, jf. observeret dosisintensitet.
Effektmål¹	OS, PFS samt sikkerhedsdata, herunder uønskede hændelser grad ≥ 3 , behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Medicinrådet inddrager data for OS, PFS, uønskede hændelser grad ≥ 3 , alvorlige uønskede hændelser og behandlingsophør grundet uønskede hændelser. Der foretages desuden en kvalitativ gennemgang af hændelsestyper. Ansøger har ikke indsendt en sammenligning af livskvalitet mellem studierne. Der præsenteres	Der anvendes effektestimater fra den MAIC-analyse, der sammenligner sotorasib (CodeBreak 100) med docetaxel + placebo (SELECT-1). Der anvendes naive estimater for forekomst af uønskede hændelser i de to studier.



Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	kun livskvalitetsdata fra CodeBreak-100.	

¹ Effektmål, som indgår i ansøgningens sammenligning af intervention og komparator. ² Ansøger henviser til, at der ikke foreligger publiceret livskvalitetsdata fra SELECT-1, hvorfor der ingen sammenligning kan foretages.

2.3.1 Population

I Tabel 4 nedenfor præsenteres patientkarakteristika for hhv. CodeBreak 100 og docetaxel + placebo-armen i SELECT-1.

Tabel 4. Sammenligning af baselinekarakteristika for CodeBreak 100 og SELECT-1

Baselinekarakteristika	CodeBreak 100	SELECT-1
	Sotorasib N = 126	Docetaxel N = 256
Alder (gennemsnit)	62,9 år	60,9 år
Køn (% kvinder)	50 %	43 %
Hjernemetastaser (%)	21 %	IR ¹
ECOG-performance status (% PS 1) ²	70 %	59 %
Etnicitet (% kaukasisk)	82 %	95 %
KRAS G12C-mutation (%)	100 %	42 % ³
PD-1/-L1-hæmmer i tidligere linje (%)	91 %	0 %
Tidligere behandlingslinjer (% med hhv. 1, 2 og 3 tidligere linjer)	43 %, 35 %, 22 %	100 %, 0 %, 0 %
Metastatisk sygdom (stadie IV, %)	97 %	96 %
Ikke-planocellulært karcinom (%)	99 %	95 %
Adenokarcinom (%)	95 %	91 %
Tidligere eller nuværende rygere (%)	93 %	92 %
Andre targeterbare mutationer (%) ⁴	3 %	IR
PD-L1-ekspression < 5 % (%)	48 %	58 % ⁵
PD-L1 (<i>tumor proportion score</i>)		
Andel evaluerbare patienter, n	N = 86	IR
< 1 %	44 (51 %)	IR
1-49 %	33 (38 %)	IR
≥ 50 %	9 (11 %)	IR

IR = Ikke rapporteret. ¹ Begge studier havde symptomatiske hjernemetastaser som eksklusionskriterie. ² Øvrige patienter var PS 0 i begge studier. ³ Øvrige patienter (58 %) havde en anden type KRAS-mutation end G12C (oplysninger om mutation kun til rådighed for 243 ud af 256 patienter). ⁴ Defineret som EGFR, ALK, BRAF eller ROS-1. ⁵ Der er kun data vedrørende PD-L1-status for 75 % af patienterne.



Ansøger har indsendt resultater fra en upubliceret dansk registerundersøgelse, som indeholder information om 125 danske NSCLC-patienter med KRAS G12C-mutation (Bilag 9.2). Undersøgelsen er sparsomt beskrevet i ansøgningen, og det fremgår ikke præcist, hvordan data er ekstraheret og bearbejdet, hvorfor det er vanskeligt at vurdere resultaternes validitet. Medicinrådet har ikke kendskab til publicerede danske data, som specifikt vedrører populationen med KRAS G12C. Derfor må karakteristika for studiepopulationerne i CodeBreak 100 og SELECT-1 sammenholdes med den samlede population af danske patienter med uhelbredelig NSCLC. Resultaterne fra den indsendte registerundersøgelse anvendes supplerende.

Langt flertallet af danske patienter vil blive tilbudt behandling med checkpointhæmmer som monoterapi eller pembrolizumab kombineret med platinbaseret kemoterapi i første linje. Dette svarer til studiepopulationen i Codebreak 100, men ikke i SELECT-1, som er udført før ibrugtagning af immunterapi.

Selvom patienterne i CodeBreak 100 og SELECT-1 er sammenlignelige for visse karakteristika (f.eks. etnicitet, køn, alder, histologi og rygehistorik), er der forskelle mellem CodeBreak 100 og SELECT-1 på andre vigtige baselinekarakteristika. 58 % af patienterne i Codebreak 100 er tidligere behandlet med enten to eller tre systemiske behandlinger (overvejende kemoterapi og/eller immunterapi), mens samtlige patienter i SELECT-1 kun har modtaget én tidligere systemisk behandling (før ibrugtagning af immunterapi). Alle patienterne i Codebreak 100 har KRAS G12C-mutation, mens kun 43 % af patienterne i docetaxel-armen i SELECT-1 har denne specifikke understype af KRAS-mutation. I CodeBreak 100 har 3 % af patienterne andre targeterbare mutationer end KRAS G12C. Dette karakteristika er ikke opgivet for SELECT-1.

Medicinrådets vurdering af population

For køn, etnicitet, performance status, metastatisk sygdom og rygehistorik vurderer Medicinrådet, at studiepopulationerne i CodeBreak 100 og SELECT-1 overordnet tilsvarende den samlede danske patientpopulation med uhelbredelig NSCLC. For så vidt angår performance status, metastatisk sygdom og rygehistorik, er studiepopulationerne tilmed sammenlignelige med det i ansøgning præsenterede registerdata for danske patienter med KRAS G12C (Bilag 9.2). Medicinrådet bemærker dog, at andelen af patienter med performance status 0, særligt i SELECT-1, er højere, end man vil forvente af den samlede danske patientpopulation.

Danske patienter med uhelbredelig NSCLC vil gennemsnitligt være ca. 2-6 år ældre end patienterne i hhv. Codebreak 100 og SELECT-1. Dette er i overensstemmelse med ansøgningens upublicerede registerdata vedrørende danske patienter med KRAS G12C (Bilag 9.2). Medicinrådet vurderer, at andelen af patienter med hjernemetastaser i CodeBreak 100 (21 %) virker rimeligt i forhold til den danske patientpopulation. Andelen af patienter med hjernemetastaser i SELECT-1 er ikke oplyst, men aktive hjernemetastaser er angivet som eksklusionskriterie. I ansøgningen estimeres det, at 6,3 % af danske patienter med NSCLC med KRAS G12C-mutation vil have hjernemetastaser (Bilag 9.2). Estimatet er dog ved igangsættelse af førstelinjebehandling, og andelen vil forventeligt øges hos patienter, der progredierer og dermed er kandidater til andenlinjebehandling. Medicinrådet vurderer, at populationen i Codebreak 100 tilnærmelsesvist svarer til den danske patientpopulation. Vurderingen er forbundet med usikkerhed, idet der ikke findes gode danske undersøgelser af patienter med KRAS G12C-mutation. Medicinrådet bemærker, at der ses en lidt anden patientfordeling, hvad angår PD-L1-ekspression i CodeBreak 100 end den fordeling, der vurderes at være i den danske patientpopulation. Det er uklart om og i hvilken retning, dette kan påvirke resultaterne.



Medicinerådet vurderer, at studiepopulationen i SELECT-1 i mindre grad end i CodeBreak 100 tilsvarende den danske patientpopulation. Dette skyldes ikke mindst, at studiet er påbegyndt i 2013 før introduktionen af en række nye behandlinger. Der er tilmed centrale patientkarakteristika fra SELECT-1, som ikke er af rapporteret (tilstedeværelse af hjernemetastaser og andre targeterbare mutationer) eller ikke oplyses i et format, der kan sammenlignes med dansk praksis (PD-L1-status, som kun oplyses med en tærskelværdi på 5 %). Det uklart om og i hvilken retning, dette kan påvirke resultaterne. Ydermere vurderer Medicinerådet, at der særligt i SELECT-1 er flere patienter i performance status 0 (41 %), end det er tilfældet ved andenlinjebehandling af uheldredelig NSCLC i dansk klinisk praksis.

Medicinerådet konstaterer, at der er forskelle på studiepopulationerne i SELECT-1 og CodeBreak 100, som svækker studierne sammenlignelighed. Mens størstedelen af patienterne i CodeBreak 100 har modtaget enten to eller tre tidligere systemiske behandlinger, har samtlige patienter i SELECT-1 kun modtaget én tidligere systemisk behandling. Medicinerådet vurderer dog, at denne bias sandsynligvis vil medvirke til at underestimere effekten af sotorasib relativt til docetaxel, idet patienter forventeligt har ringere effekt af behandling i senere behandlingslinjer. Forskelle i typen af forudgående behandling vurderes at være af mindre betydning. Med dette in mente vurderer Medicinerådet, at populationerne fra CodeBreak 100 og SELECT-1 er tilstrækkeligt sammenlignelige til, at man kan sammenholde effekttestimaterne fra de to studier.

2.3.2 Intervention

Sotorasib doseres i CodeBreak 100 som 960 mg peroralt én gang dagligt. Reduktion af dosis fandt sted for 20,6 % af patienterne. Den observerede gennemsnitlige relative dosisintensitet var 89 %. Behandlingen blev givet indtil progression, uacceptabel toksicitet eller tilbagetrækning af samtykke.

I den sundhedsøkonomiske analyse korrigeres doseringen af sotorasib, jf. den i CodeBreak 100 observerede dosisintensitet.

Medicinerådets vurdering af intervention

Der er endnu meget begrænset erfaring med anvendelse af sotorasib i Danmark. Medicinerådet vurderer, at dosering af sotorasib i dansk praksis forventes at være tilsvarende doseringen i CodeBreak 100, som også er den anbefalede startdosis i produktresuméet.

2.3.3 Komparator

Jf. afsnit 1.4 har omtrent 2 ud af 3 patienter PD-L1-ekspresion < 50 % og vil derfor få tilbudt docetaxel som standardbehandling i anden linje. Herudover vil patienter, som ikke tåler immunterapi uanset PD-L1-status, typisk få tilbudt behandling med docetaxel i anden linje.

I SELECT-1 modtog patienter 75 mg/m² docetaxel som i.v.-infusion på dag 1 i en 21-dages cyklus. Den observerede dosisintensitet var 90,3 %. I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes 75 mg/m² korrigeret, jf. dosisintensitet. 75 mg/m² er også den anbefalede startdosis i dansk klinisk praksis.



Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet vurderer, at docetaxel er den mest relevante komparator for 65-75 % af patientpopulationen. Størstedelen af de resterende patienter vil blive tilbudt platinbaseret kemoterapi i anden linje, hvorfor dette må betragtes som en mere relevant komparator for en mindre andel af patienterne. Denne andenlinjebehandling anses som mere effektiv end docetaxel monoterapi, hvilket kan medvirke til, at ansøgningen overestimerer forskelle i effekt set i forhold til, hvad man vil forvente ved ibrugtagning af sotorasib i Danmark.

Lægemiddelomkostningerne for både carboplatin og docetaxel er lave relativt til målrettede behandlinger og immunterapi, som anvendes til behandling af NSCLC. For omkostningsdelen af den sundhedsøkonomiske analyse vurderes ansøgers fravalg af platinbaseret kemoterapi som en relevant komparator for et mindretal af patienterne derfor til at være af mindre betydning.

2.3.4 Effektmål

Til sammenligningen af sotorasib og docetaxel har virksomheden indsendt data for effektmålene OS og PFS samt sikkerhedsmålene behandlingsophør grundet uønskede hændelser, antal alvorlige uønskede hændelser og antal hændelser grad ≥ 3 . Ansøgningens MAIC-analyse inkluderer kun effektmålene OS og PFS. Derudover har virksomheden indsendt oversigter over hændelsestyperne og disses alvorlighed. Uønskede hændelser er registreret og graderet, jf. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 5.0* i CodeBreak 100 og CTCAE v. 4.03 i SELECT-1.

Virksomheden har indsendt data for livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30, men udelukkende for patienter behandlet med sotorasib i CodeBreak 100. Virksomheden har anvendt EQ-5D-5L-data fra CodeBreak 100 i den sundhedsøkonomiske analyse. Virksomheden har ikke kunne fremskaffe tilsvarende estimater for livskvalitet ved behandling med docetaxel i anden linje hos patienter med KRAS-mutation. Derfor har ansøger i den sundhedsøkonomiske hovedanalyse antaget, at udgangspunktet for og udviklingen i patienters livskvalitet vil være den samme, uanset om de behandles med sotorasib eller docetaxel.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at effektmålene er relevante i relation til livsforlængende onkologisk behandling, og inkluderer de mål, der indgår i ansøgningens gennemgang af effekt og sikkerhed. For OS og PFS inkluderer Medicinrådet både estimater fra ansøgers MAIC-analyse og sammenligner de naive effektestimater fra hhv. Codebreak 100 og SELECT-1.

Medicinrådet konstaterer, at der ikke er inkluderet sikkerhedsmål i ansøgningens MAIC-analyse, samt at der i ansøgningen ikke findes entydig argumentation for dette fravalg. I mangel på estimater fra MAIC-analysen beror Medicinrådets gennemgang af sikkerhedsdata udelukkende på sammenstilling af estimater fra hhv. CodeBreak 100 og SELECT-1. Medicinrådet finder ydermere, at det er en væsentlig usikkerhed i vurderingen, at der kun findes livskvalitetsdata fra CodeBreak 100, og at der dermed end ikke kan foretages en naiv sammenligning for dette effektmål.



2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Da der ikke findes en direkte sammenligning af sotorasib og docetaxel har ansøger for effektmålene OS og PFS udført uforankrede MAIC-analyser, hvori resultater fra CodeBreak 100 sammenlignes med resultater for docetaxel + placebo-armen i SELECT-1. Modsat blot at sammenholde effektestimater naivt tilstræbes det med MAIC-analysen at justere for forskelle mellem CodeBreak 100 og SELECT-1 i studiepopulationernes prognostiske samt effektmodificerende variable. Dette gøres ved at vægte patienterne i CodeBreak 100, hvor der forelægger individuelle patientdata, så deres prognostiske samt effektmodificerende karakteristika i højere grad tilsvare populationen i SELECT-1. I MAIC-analysen kan der derfor kun justeres for variable, der er afrapporteret i begge studier og er opgjort på sammenlignelig vis. I tillæg til MAIC-analysen har ansøger foretaget en naiv sammenligning, som blot sammenholder resultater fra CodeBreak 100 med resultater for docetaxel + placebo-armen i SELECT-1. I den naive sammenligning inkluderes alle effektmål.

Ansøger har indsendt to uforankrede MAIC-analyser; en hovedanalyse, hvori der er justeret for fire prognostiske variable samt en supplerende MAIC-analyse, hvori der er justeret for otte prognostiske variable (Tabel 5). Variable, der justeres for i ansøgers hovedanalyse, er karakteriseret ved, at disse *a priori* er specificeret som værende vigtige prognostiske faktorer (af unavngivne kliniske eksperter fra Storbritannien). Den supplerende analyse repræsenterer justering for alle de tilgængelige variable, som det af ansøger vurderes at være muligt og plausibelt at justere for.

Tabel 5. Kovariater i ansøgningens to MAIC-analyser

Kovariater	Ansøgers hovedanalyse	Ansøgers supplerende analyse
ECOG-performance status	X	X
Alder	X	X
Metastatisk sygdom ved baseline	X	X
Tidligere eller nuværende rygere	X	X
PD-L1-ekspression		X
Køn		X
Histologi (andel ikke-planocellulære)		X
Etnicitet (andel kaukasiere)		X

Der er væsentlige variable, som der *ikke* er justeret for i MAIC-analyserne. Disse er anvendelse af PD-1/-L1-hæmmere i forudgående behandling, undertypen af KRAS-mutation og antallet af forudgående behandlingslinjer. Begrundelsen for, at disse



variable ikke underlægges justering via MAIC-analyse, samt Medicinrådets vurdering af betydningen af, at disse variable ekskluderes, fremgår af Tabel 8.

I både ansøgningens MAIC-analyser og i den naive sammenligning estimeres der HRs for forskelle i OS og PFS ved sammenligning af sotorasib (CodeBreak 100) og docetaxel (SELECT-1). Da ansøger kun har adgang til individuelle patientdata fra CodeBreak 100, indebærer dette en digitalisering af OS og PFS-kurverne fra SELECT-1 samt en rekonstruktion af individuelle patientdata for OS og PFS med afsæt i disse kurver. Til dette formål anvender ansøger en publiceret algoritme af Guyot et al. 2012 [11,12].

I Tabel 6 nedenfor fremgår baselinefordelingen af de variable, der justeres for i ansøgers hovedanalyse. Fordelingerne for Codebreak 100 ses før og efter vægtningen i forbindelse med MAIC-hovedanalysen.

Tabel 6. Baselinekarakteristika før og efter matching i ansøgers MAIC-hovedanalyse

Kovariater	Docetaxel (SELECT-1)	Sotorasib før vægtning (CodeBreak 100)	Sotorasib efter vægtning (CodeBreak 100)
Alder (gennemsnit, år)	60,9	62,9	XXXX
ECOG-performance status (andel med PS 1, %) ¹	59	70	XXXX
Metastatisk sygdom ved baseline (%)	96	97	XXXX
Tidligere eller nuværende rygere (%)	92	93 ²	XXXX

ECOG = European cooperative oncology group; PS = performance status. ¹ Øvrige patienter er PS 0. ² Ud af de resterende 7 % er der manglende data for 2 %.

I Tabel 8 nedenfor fremgår antallet af patienter, der indgår i den naive sammenligning, MAIC-hovedanalysen og den supplerende MAIC-analyse. For MAIC-analyserne er der efter vægtning angivet den effektive stikprøvestørrelse ('effective sample size' [ESS]), som repræsenterer antallet af patienter i analysen efter vægtning.

Tabel 7. Antal patienter, der indgår i ansøgningens tre analyser

Analyse	Før vægtning* Efter vægtning		
	Docetaxel (SELECT-1), N	Sotorasib (CodeBreak 100), N	Sotorasib (CodeBreak 100), ESS
Naiv sammenligning	256	126	-
MAIC, hovedanalyse	256	XXXX	XXXX
MAIC, supplerende analyse	256	XXXX	XXXX

ESS = Effective sample size. Vægtning appliceres kun på data fra CodeBreak 100, derfor er antallet af patienter i docetaxel-gruppen konstant. *Nedgangen i antal patienter før vægtning for sotorasib skyldes manglende værdier (*missing data*) for rygehistorik og/eller PD-L1-ekspression.



Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet anvender ansøgers MAIC-hovedanalyse (herefter benævnt 'MAIC-analyse'), idet den beror på et større datamateriale (*effective sample size*: $N = \text{XXXX}$ for sotorasibgruppen) end den supplerende MAIC-analyse (*effective sample size*: $N = \text{XXXX}$ for sotorasibgruppen). Medicinerådet vurderer, at de fire øvrige variabler inkluderet i den supplerende analyse er af mindre betydning for vurderingen. Grundet de usikkerheder (se nedenunder), som MAIC-analysen er forbundet med, har Medicinerådet i gennemgang af data for OS og PFS også inddraget den naive sammenligning af resultater fra hhv. SELECT-1 og CodeBreak 100.

Medicinerådet vurderer, at det giver anledning til væsentlig usikkerhed, at der ikke er justeret for tidligere behandling med en PD-1/-L1-hæmmer, typen af KRAS-mutation og antal tidligere behandlingslinjer. Denne usikkerhed er både til stede i estimerne fra MAIC-analysen såvel som den naive sammenligning. For så vidt angår typen af KRAS-mutation, er det uklart, hvordan dette påvirker resultaterne. Den manglede justering for antallet af tidligere behandlingslinjer formodes at medvirke til at underestimere effekten af sotorasib relativt til docetaxel, da patienter forventeligt har ringere effekt af behandling i senere behandlingslinjer. Vedrørende sikkerhedsmål indeholder ansøgningen kun en naiv sammenligning, og for livskvalitet er der kun data for sotorasib, idet ansøger ikke har haft adgang til resultater for docetaxel fra SELECT-1.

Table 8. Gennemgang og Medicinerådets vurdering af mulige prognostiske variable udeladt af MAIC-analysen.

Kovariat	Ansøgers begrundelse for, at kovariat ikke indgår i MAIC-analysen	Medicinerådets vurdering af, at kovariaten ikke indgår i MAIC-analysen
Andel patienter, som tidligere er behandlet med PD-1/-L1-hæmmer	91 % af patienterne i CodeBreak 100 er tidligere behandlet med PD-1/-L1-hæmmer mod 0 % af patienterne i SELECT-1 ¹ . Justering for denne variabel betyder, at 91 % af datamaterialet fra CodeBreak 100 ville udgå af analysen.	Medicinerådet vurderer, at det er rimeligt at unklade denne variabel, og at typen af forudgående behandling sandsynligvis har begrænset indvirkning på effektestimaterne. Senfølger relateret til tidligere behandling kan være til stede i resultaterne for uønskede hændelser for både sotorasib og docetaxel. Medicinerådet konstaterer, at det er vanskeligt at udtale sig om, hvordan denne udeladelse eventuelt påvirker resultaterne.
Specifik type KRAS-mutation	Patienterne i CodeBreak 100 har KRAS-mutationen G12C mod kun 42 % i SELECT-1 (resterende patienter har andre typer af KRAS-mutationer). Det er ikke muligt at justere for denne variabel, da samtlige patienter i CodeBreak 100 har KRAS G12C mutation, og ansøger ikke har	Medicinerådet konstaterer, at det ikke er muligt at inkludere denne variabel i MAIC-analysen. Medicinerådet vurderer, at det i mangel på evidens vedrørende den prognostiske betydning af specifikke KRAS-mutationer ikke er muligt at udtale sig om, hvorvidt og hvordan



Kovariat	Ansøgers begrundelse for, at kovariat ikke indgår i MAIC-analysen	Medicinrådets vurdering af, at kovariaten ikke indgår i MAIC-analysen
	adgang til individuelle data fra SELECT-1 (hvor 42 % af patienterne har denne specifikke KRAS-mutation).	denne forskel eventuelt påvirker resultaterne.
Antal forudgående behandlingslinjer	57 % af patienterne i CodeBreak 100 havde modtaget ≥ 2 tidligere systemiske behandlinger, mens alle patienter i SELECT-1 havde modtaget én tidligere systemisk behandling. Justering for denne variabel betyder, at 43 % af patienterne fra CodeBreak 100 ville udgå af analysen.	Medicinrådet vurderer, at det er rimeligt at undlade denne variabel i MAIC-analysen. Ydermere vurderer Medicinrådet, at udeladelse mest sandsynligt vil resultere i, at MAIC-analysens resultater underestimerer effekten af sotorasib, idet der forventes at være ringere behandlingseffekt i senere linjer (se desuden Tabel 10).

¹ SELECT-1 er gennemført før ibrugtagning af immunterapi.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 9. Oversigt over effektestimater fra hhv. MAIC-analyse og naiv sammenligning

	Sotorasib (CodeBreak 100)	Docetaxel (SELECT-1)	Forskel (absolut, relativ)
MAIC-analyse	XXXX	N = 256	
Median OS	XXXX XXXX	XXXX XXXX	XXXX XXXX
Median PFS	XXXX XXXX	XXXX XXXX	XXXX XXXX
Naiv sammenligning	N = 126	N = 256	
Median OS	12,5 mdr. [95 % CI: 10,0; IN]	7,9 mdr. [IQR: 3,8; 20,1] ²	4,6 mdr. XXXX
Median PFS	6,8 mdr. [95 % CI: 5,1; 8,2]	2,8 mdr. [IQR: 1,4; 5,5] ²	4 mdr. XXXX

IN = Ikke nået. ¹ *Effective sample size* (ESS) er antallet efter vægtning af patienter i MAIC-analysen. ² Angiver interval mellem kvartiler, alle øvrige usikkerhedsestimater i tabellen er 95 % konfidensintervaller. ³ HR-estimat er baseret på naiv sammenligning af digitaliserede Kaplan-Meier-kurver (se afsnit 2.4).

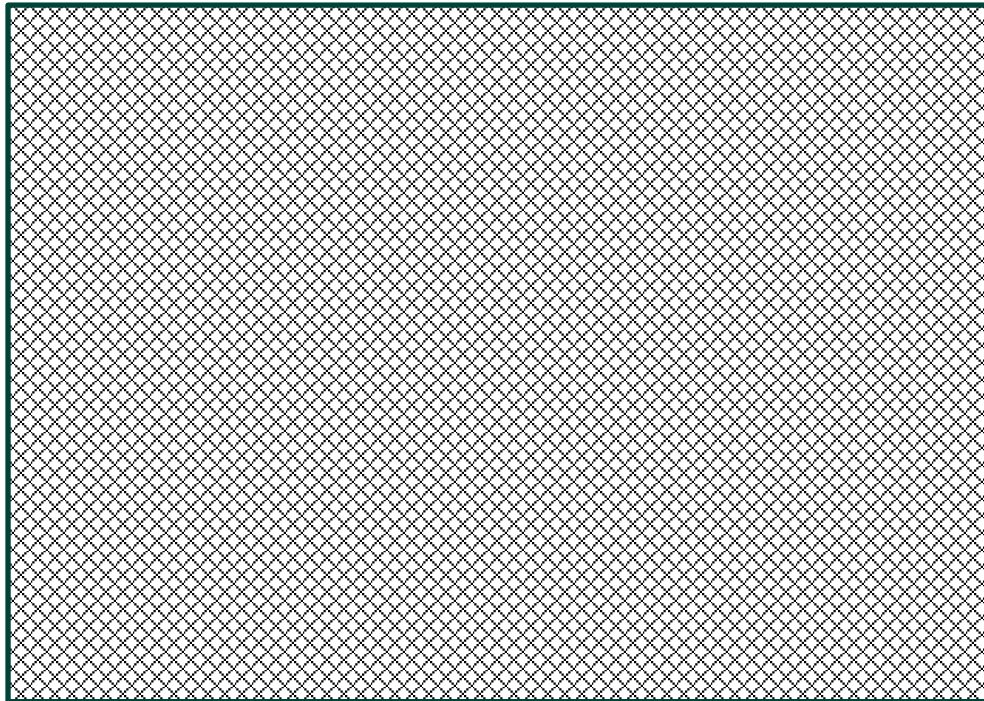


2.4.3 Samlet overlevelse (OS)

OS blev defineret som tid fra randomisering til død uanset årsag. Den mediane opfølgningstid var 15,3 mdr. i CodeBreak 100. På dette tidspunkt var 46,8 % af patienterne døde. I SELECT-1 var den mediane opfølgningstid 12,2 mdr. for OS, og på dette tidspunkt var 66 % af patienterne i docetaxel + placebo-armen døde.

2.4.3.1 MAIC-analyse

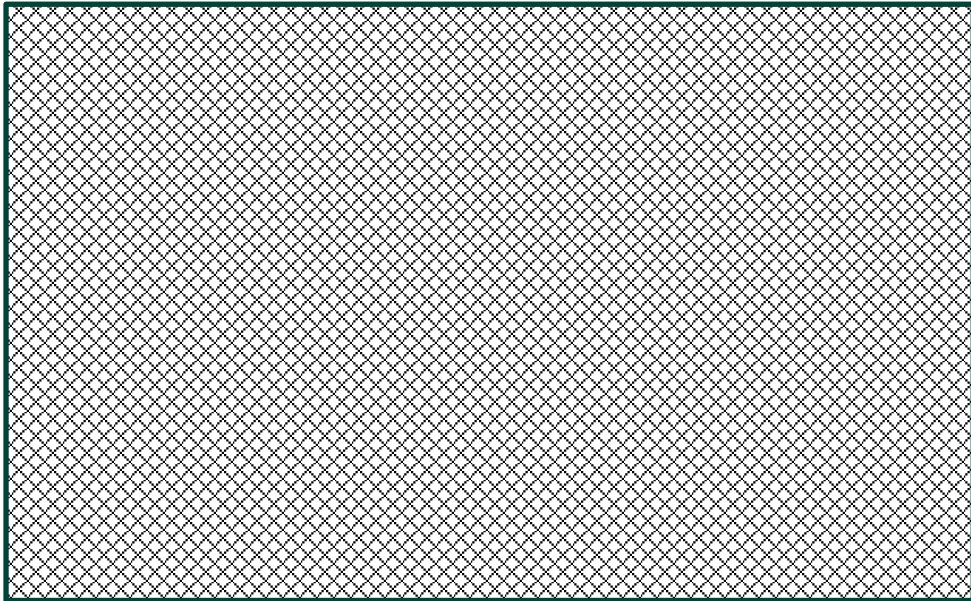
I Figur 1 nedenfor ses overlevelseskurver baseret på MAIC-analysen. Medianoverlevelsen for patienter behandlet med sotorasib blev i MAIC-analysen estimeret til [redacted] mod [redacted] for patienter behandlet med docetaxel. Den tilhørende hasardratio var [redacted]. Baseret på MAIC-analysen er medianoverlevelsen 7,2 mdr. længere ved behandling med sotorasib versus docetaxel.



Figur 1. Kaplan-Meier plot for overlevelse baseret på MAIC-analyse. Sotorasib er den blå kurve, docetaxel er den orange kurve.

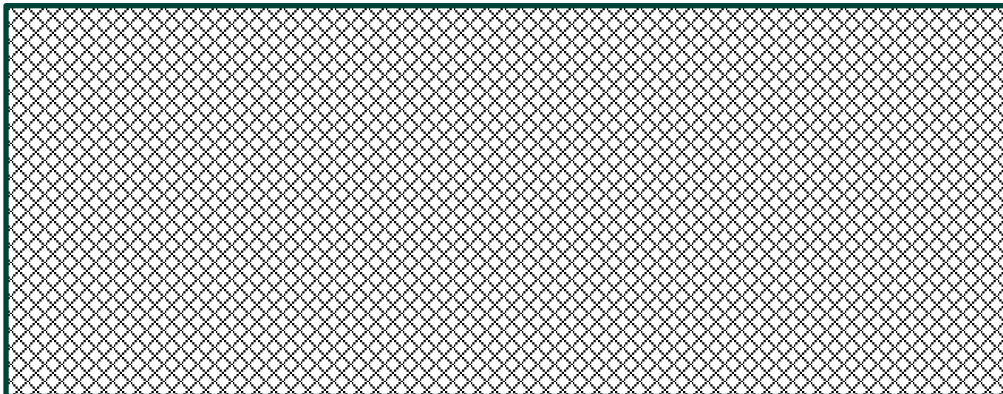
2.4.3.2 Naiv sammenligning

I SELECT-1 studiet var medianoverlevelsen for patienter behandlet med docetaxel + placebo 7,9 måneder [IQR: 3,8; 20;1]. Den observerede overlevelse fremgår af Figur 2 nedenfor.



Figur 2. Kaplan-Meier plot for overlevelse fra SELECT-1 studiet. Bemærk, at kun resultater for placebo + docetaxel (orange) er relevante for nærværende vurdering.

I CodeBreak 100-studiet var medianoverlevelsen for patienter behandlet med sotorasib 12,5 måneder [10,0; IN]. Den observerede overlevelse fremgår af Figur 3 nedenfor.



Figur 3. Kaplan-Meier plot for overlevelse ved behandling med sotorasib fra Codebreak 100-studiet.

Ved naiv sammenligning af resultaterne er medianoverlevelsen 4,6 mdr. længere ved behandling med sotorasib sammenlignet med docetaxel.

Ansøgningen indeholder ydermere estimater for medianoverlevelse hos patienter behandlet med sotorasib, subgrupperet efter hvorvidt de har modtaget én, to eller tre tidligere systemiske behandlinger (Tabel 10). Dette data er udelukkende af deskriptiv karakter, men numerisk ses en hhv. 6,2- og 5,2-mdrs. længere medianoverlevelse hos patienter, der behandles med sotorasib i 2. linje sammenlignet med patienter, der behandles i 3. og 4. linje.



Tabel 10. Subgruppeanalyse fra CodeBreak 100 pr. antal tidligere behandlingslinjer

Population	N	Median overlevelse
Samlet population	126	12,5 mdr. [95 % CI: 10,0; IN]
Antal tidligere systemiske behandlinger		
1	■	■
2	■	■
3	■	■

IN = Ikke nået.

Medicinerådets vurdering af samlet overlevelse

Medicinerådet vurderer, at såvel den naive sammenligning som MAIC-analysen indikerer, at patienter, som behandles med sotorasib, lever længere, end patienter, som behandles med docetaxel. I fraværet af direkte sammenlignende studier er dette dog forbundet med stor usikkerhed. Det bidrager til usikkerheden, at der er afvigelser mellem patientpopulationerne i de to studier, der sammenlignes (se afsnit 2.3.1). Medicinerådet vurderer med afsæt i klinisk erfaring, at den observerede medianoverlevelse ved behandling med docetaxel i SELECT-1 er repræsentativ for, hvad man ser i dansk klinisk praksis i samme patientgruppe. Dette forhold bidrager til at understøtte validiteten af den overlevelsesegevinst, der ses i den naive sammenligning og i MAIC-analysen. Medicinerådet noterer sig, at den mediane overlevelsesegevinst ved sotorasib er 2,6 mdr. længere i MAIC-analysen end i den naive sammenligning. Dette kan sandsynligvis tilskrives, at MAIC-analysen justerer for, at patienterne i CodeBreak 100 gennemsnitligt har ringere performance status og er lidt ældre end patienterne i SELECT-1.

Medicinerådet bemærker, at subgruppeanalysen i CodeBreak 100-studiet indikerer en længere medianoverlevelse hos patienter, som får sotorasib i 2. linje, end hos patienter, som får behandling i 3. eller 4. linje. Der er tale om meget små patientgrupper, men Medicinerådet vurderer, at det er klinisk plausibelt, at der er ringere effekt af behandlingen i senere behandlingslinjer. Dette kan indikere, at estimaterne for forskel i overlevelse identificeret i MAIC-analysen og ved naiv sammenligning er konservative.

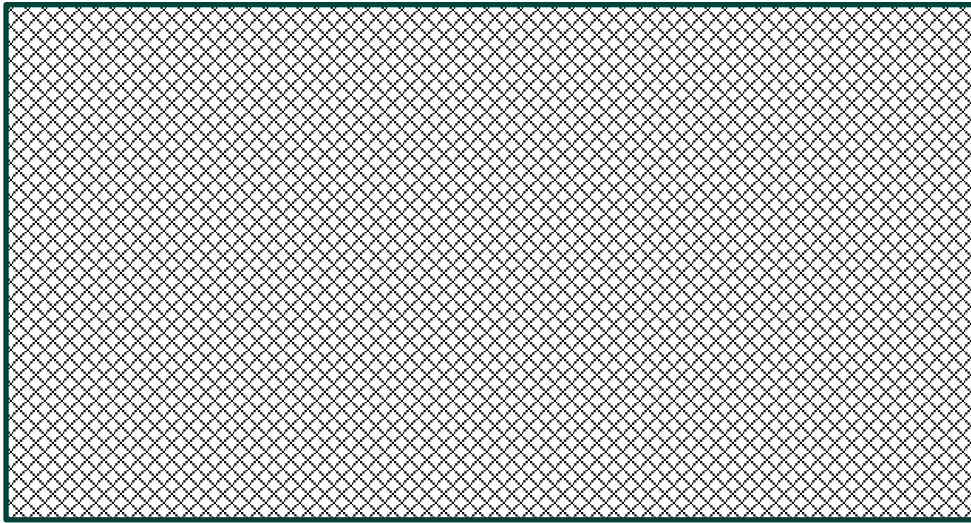
Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende sotorasib er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede MAIC-vægtede OS-data, da opfølgningen i studiet er kortere end den relevante tidshorisont. Ansøger vurderer på baggrund af hazardfunktionerne samt Schoenfeld-residualerne, at for OS hos sotorasib og docetaxel kan antagelsen om *proportional hazards* holde. Ansøger vælger på den baggrund at estimere og ekstrapolere de MAIC-vægtede OS-data for sotorasib og docetaxel med en samlet model.

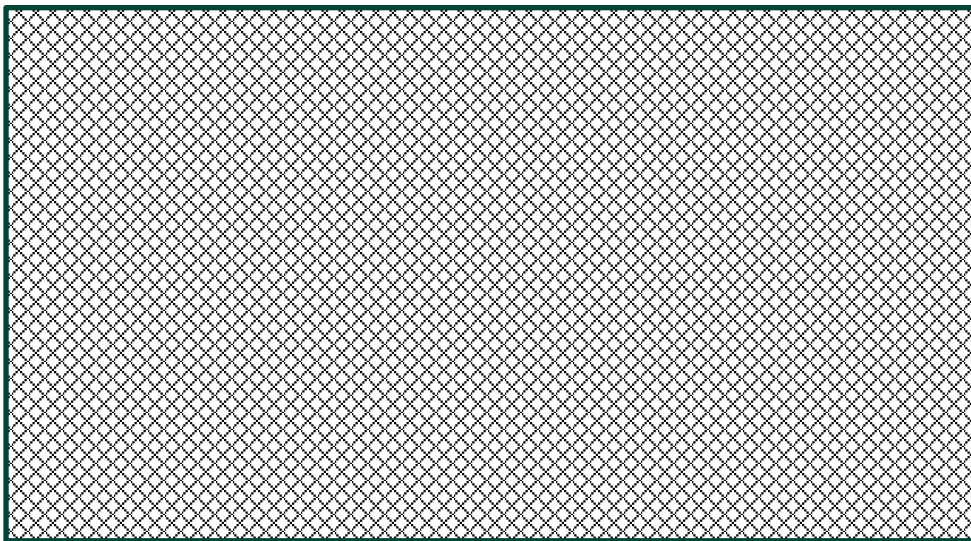
Ansøger har testet standard parametriske modeller til ekstrapolering af OS. Ansøger har valgt at anvende en log-normalfordeling til at ekstrapolere OS for både sotorasib og docetaxel, se den røde kurve i hhv. Figur 4 og Figur 5. Dette begrundes med at log-normalfordelingen gav det bedste statistiske fit til de MAIC-justerede KM-kurver, samtidig med at den modellerede overlevelse, som er illustreret i Tabel 11, virkede mest klinisk plausibel. Yderligere argumenterer ansøger for, at den underliggende hazard



funktion for log-normal bedst reflekterede sygdomsforløbet, hvor hazarden er stigende indtil 6-9 måneder for derefter at falde.



Figur 4. Kaplan-Meier-kurver og ekstrapolerede OS-data for sotorasib (MAIC)



Figur 5. Kaplan-Meier-kurver og ekstrapolerede OS-data for docetaxel (MAIC)

1-års-, 5-års- og 10-års-raten for patienter, der er i live, estimeret med de forskellige parametriske fordelinger er præsenteret i Tabel 11.



Tabel 11. Ekstrapolerede overlevelsesrater ved forskellige parametriske fordelinger

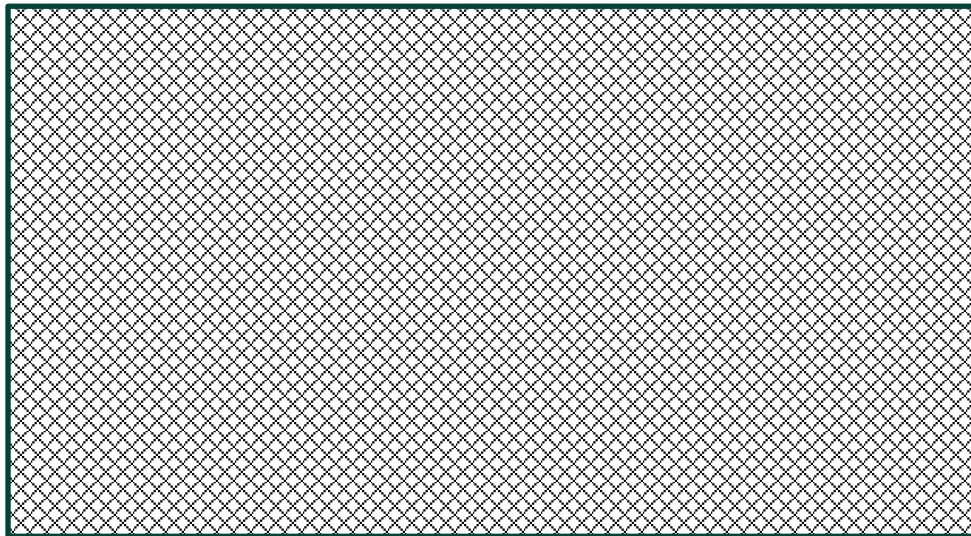
	Eksponentiel	Gompertz	Weibull	Generaliseret gamma	Log-logistisk	Log-normal
Sotorasib						
1 år	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
5 år	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
10 år	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Docetaxel						
1 år	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
5 år	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
10 år	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Medicinerådet vurderer, at ekstrapoleringen af OS-data er behæftet med væsentlig usikkerhed. Yderligere bidrager MAIC-analysen til usikkerhed, grundet den begrænsede mulighed for at justere for alle relevante variable. Medicinerådet vurderer, ligesom ansøger, at det er hensigtsmæssigt at ekstrapolere kurverne for sotorasib og docetaxel med en samlet model, da antagelsen om proportionale hazards ikke kan afvises.

Medicinerådet vurderer, baseret på klinisk erfaring, at ansøgers valgte ekstrapolering for docetaxel er for optimistisk, da det er usandsynligt, at ca. 4 % af patienterne forsat er i live ved docetaxelbehandling efter 5 år. Derfor ændrer Medicinerådet ekstrapoleringen af OS for docetaxel til eksponentiel fordeling, se den orange kurve i Figur 4. Dette skyldes, at den eksponentielle fordeling har det bedste statistiske fit (jf. AIC/BIC) af de tre fordelinger (Weibull, Gompertz og eksponentiel), der vurderes at være klinisk plausible. Medicinerådet ekstrapolerer ligeledes OS for sotorasib med eksponentiel fordeling, da der ikke er kliniske argumenter for, at den parametriske fordeling bør variere mellem de to behandlingsarme, se den orange kurve i Figur 5.

Medicinerådets foretrukne ekstrapolering af overlevelsen for sotorasib og docetaxel kan ses i Figur 6.



Figur 6. De observerede OS-kurver og de ekstrapolerede OS-kurver for sotorasib og docetaxel i Medicinrådets hovedanalyse (MAIC)

Den gennemsnitlige og mediane samlede overlevelse baseret på de ekstrapolerede kurver i Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 12.

Tabel 12. Medicinrådets antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige OS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median OS fra MAIC-analysen [måneder]	Median OS i modellen [måneder]	Gennemsnitlig OS i modellen [måneder]
Sotorasib	XXXX	XXXX	XXXX
Docetaxel	XXXX	XXXX	XXXX

På baggrund af stor usikkerhed vedrørende den valgte ekstrapolering præsenterer Medicinrådet flere følsomhedsanalyser. I en følsomhedsanalyse anvendes ekstrapolering med Weibull, da denne fordeling ligeledes udviser et godt statistisk fit på data og vurderes klinisk plausibel.

På grund af begrænset erfaring med sotorasib er der usikkerhed vedr. andelen af patienter, der er i live efter 5 år. Medicinrådet vælger derfor at præsentrere en følsomhedsanalyse, hvor den ekstrapolerede OS-kurve for sotorasib ændres, så patienter på sotorasib oplever en aftagende hazard efter 6-9 måneder. Dette svarer til ansøgers foretrukne ekstrapoleringsmetode, som modsat den valgte ekstrapolering i hovedanalysen repræsenterer et mere optimistisk scenarie med en længere overlevelse.

Til sidst udføres der en analyse med OS-data fra den naive sammenligning for hhv. CodeBreak 100 og SELECT-1-studiet. Dette skyldes, at den underliggende usikkerhed i MAIC-hovedanalysen, på trods af matching, stadig er stor. Det er derfor vigtigt at belyse betydningen af de naive effektestimater i forhold til den sundhedsøkonomiske analyse.

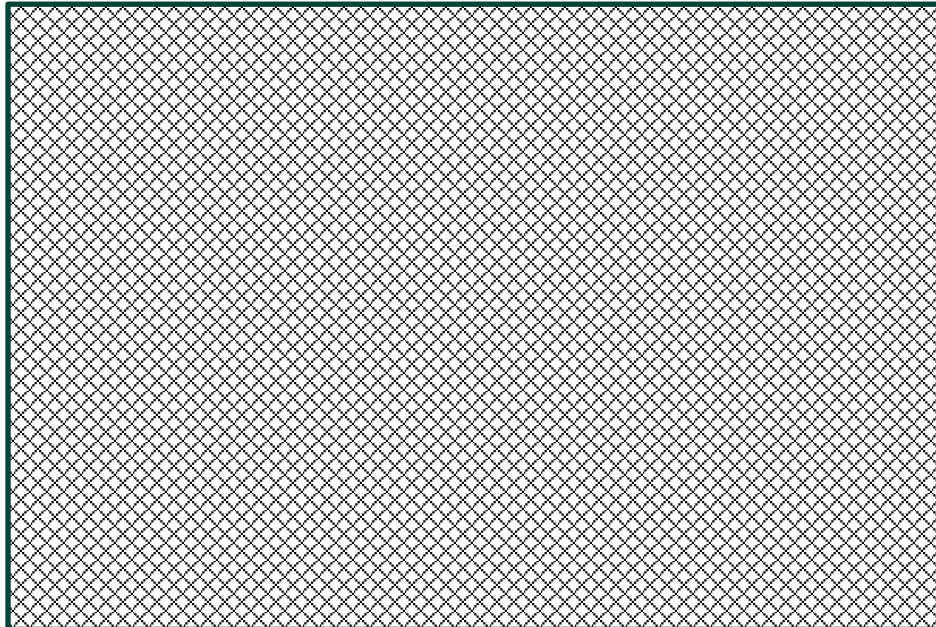


2.4.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS blev defineret som tid fra randomisering til progression iht. RECIST-kriterier eller død uanset årsag. Den mediane opfølgningstid var 15,3 mdr. i CodeBreak 100. Efter 12 måneder var Kaplan-Meier-estimatet for andelen af patienter med progression 83,7 %. I SELECT-1 var den mediane opfølgningstid 4,2 mdr. for PFS. Ved det seneste tilgængelige datacut var 89 % af patienterne i docetaxel + placebo-armen progredieret.

2.4.4.1 MAIC-analyse

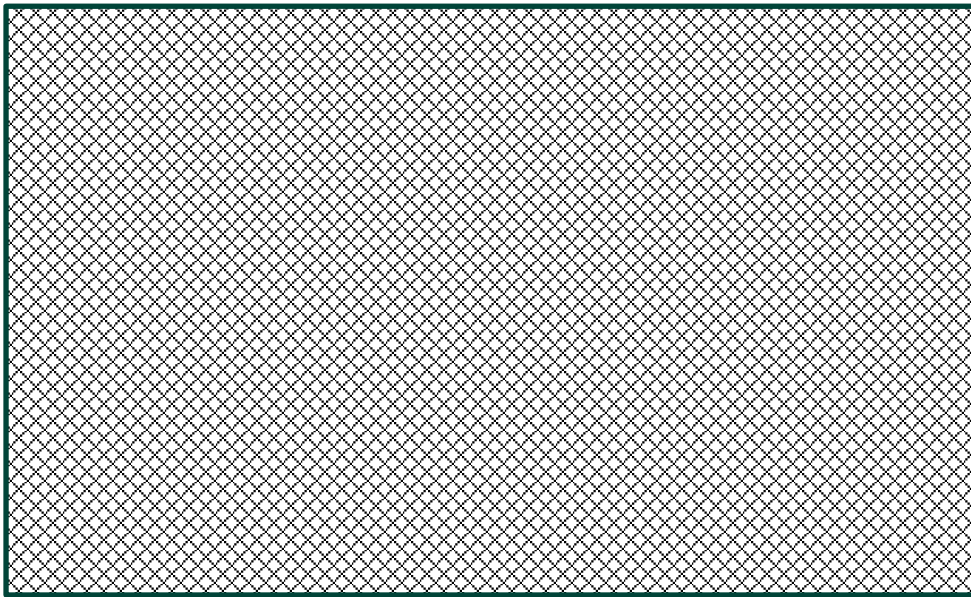
I [REDACTED] nedenfor ses Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse baseret på MAIC-analysen. Den mediane progressionsfri overlevelse for patienter behandlet med sotorasib blev i MAIC-analysen estimeret til [REDACTED] mod [REDACTED] for patienter behandlet med docetaxel. Den tilhørende hazardratio var [REDACTED]. Baseret på MAIC-analysen er den mediane progressionsfri overlevelse [REDACTED] længere ved behandling med sotorasib versus docetaxel.



Figur 7. Kaplan-Meier plot for progressionsfri overlevelse baseret på MAIC-analyse. Sotorasib er den blå kurve, docetaxel er den orange kurve

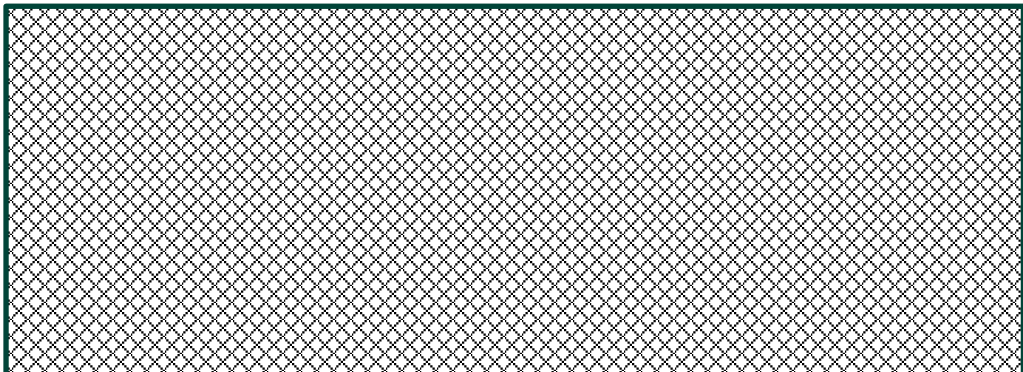
2.4.4.2 Naiv sammenligning

I SELECT-1-studiet var den mediane progressionsfri overlevelse for patienter behandlet med docetaxel + placebo 2,8 måneder [IQR: 1,4; 5,5]. Den observerede progressionsfri overlevelse fremgår af Figur 8 nedenfor.



Figur 8. Kaplan-Meier plot for progressionsfri overlevelse for fra SELECT-1-studiet. Bemærk, at kun resultater for placebo + docetaxel (orange) er relevante for nærværende vurdering

I CodeBreak 100-studiet var den mediane progressionsfri overlevelse for patienter behandlet med sotorasib 6,8 mdr. [95 % CI: 5,1; 8,2]. Kaplan-Meier-kurven for progressionsfri overlevelse fremgår af Figur 9 nedenfor.



Figur 9. Kaplan-Meier plot for progressionsfri overlevelse ved behandling med sotorasib fra CodeBreak 100-studiet

Ved naiv sammenligning af resultaterne var den mediane progressionsfri overlevelse 4 mdr. længere ved behandling med sotorasib sammenlignet med docetaxel.

Medicinrådets vurdering af progressionfri overlevelse

Medicinrådet vurderer, at såvel den naive sammenligning som MAIC-analysen indikerer, at patienter, som behandles med sotorasib, er progressionsfri i længere tid, end patienter, som behandles med docetaxel. I fraværet af direkte sammenlignende studier er dette dog forbundet med stor usikkerhed. Det bidrager til usikkerheden, at der er afvigelser mellem patientpopulationerne i de to studier, der sammenlignes (se afsnit 2.3.1).



Medicinrådet bemærker, at der modsat for effektmålet overlevelse er begrænset afvigelse mellem de effektforskelle, der ses i hhv. MAIC-analysen og den naive sammenligning (3,5 mdrs. forskel i median PFS i MAIC-analysen og 4 mdrs. forskel i den naive sammenligning).

Medicinrådet vurderer med afsæt i klinisk erfaring, at den mediane progressionsfri overlevelse, som der observeres ved behandling docetaxel i SELECT-1, er forenelig, med hvad man ser i dansk klinisk praksis i samme patientgruppe. Dette styrker tiltroen til overførbare af den estimerede effektforskel.

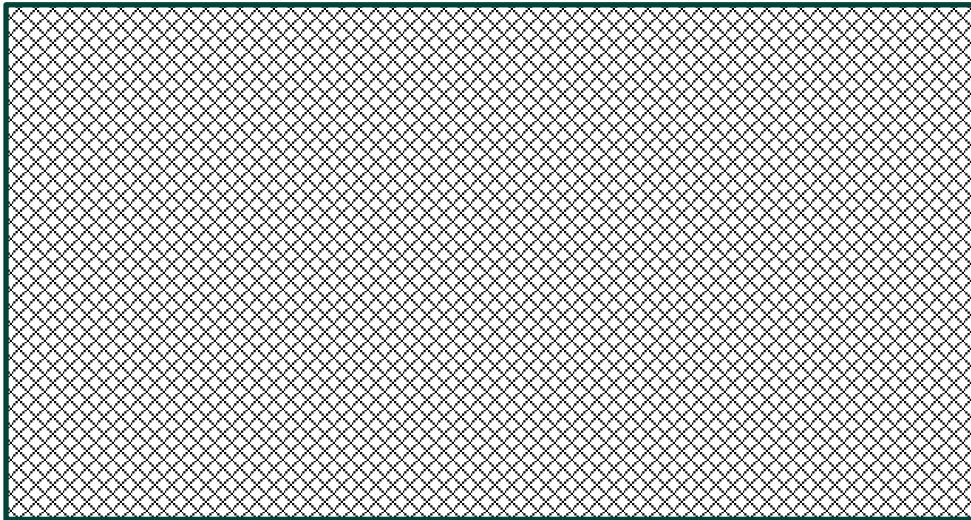
Medicinrådet bemærker ydermere, at selvom begge studier målte progression i henhold til RECIST v. 1.1, så blev undersøgelserne foretaget hver 6. uge i SELECT-1 i hele opfølgningstiden, mens man i CodeBreak evaluerede progression hver 6. uge for de første 8 opfølgninger og herefter kun foretog evaluering af progression hver 12. uge. Dette forhold kan medføre en overestimering af forskellen for PFS, men vurderes at være af begrænset betydning, da størstedelen af patienterne i begge studier har deres sygdomsprogression i den periode, hvor måleintervallerne er ens. I dansk klinisk praksis opfølges patienter, der behandles med docetaxel, typisk hver 8. uge. Endeligt er PFS i SELECT-1 investigator-evalueret, mens der for CodeBreak-100 både foreligger investigator-evalueret PFS og PFS vurderet ved uafhængigt centralt review. Førstnævnte anvendes i MAIC-analysen, og sidstnævnte anvendes i den naive sammenstilling.

Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

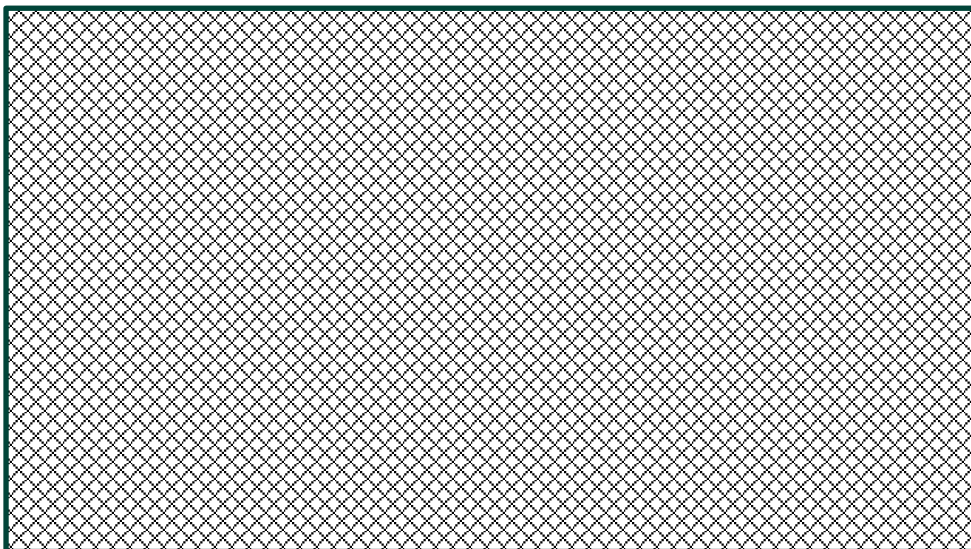
For PFS gælder samme tilgang som ved OS, det observerede data skal ekstrapoleres, da opfølgningstiden i studierne er kortere end den relevante tidshorisont. Ansøger vurderer på baggrund af hazard funktionerne samt Schoenfeld-residualerne, at for PFS hos sotorasib og docetaxel kan antagelsen om *proportional hazards* holde. Ansøger vælger på den baggrund at estimere og ekstrapolere de MAIC-vægtede PFS-data for sotorasib og docetaxel med en samlet model.

Ansøger har testet standard parametriske modeller til ekstrapolering af PFS. Ansøger har valgt at anvende en log-normalfordeling til at ekstrapolere PFS for både sotorasib og docetaxel, se den røde kurve i hhv. Figur 10 og Figur 11. Dette er baseret på det statistiske fit (AIC- og BIC-værdier) og visuel inspektion.

Figur 11 illustrerer, hvorfor det ud fra en visuel inspektion og klinisk plausibilitet er svært at fremhæve én parametriske fordeling som det åbenlyse valg. Det skyldes, jf. foregående afsnit, at over 90% af patienterne er progredieret indenfor opfølgningstiden i begge populationer, hvilket muliggør et godt fit af data. Resultaterne præsenteret i Figur 10 og Figur 11 viser derfor kun mindre afvigelser mellem de forskellige parametriske fordelinger.



Figur 10. Kaplan-Meier-kurver og ekstrapolerede OS-data for sotorasib (MAIC)



Figur 11. Kaplan-Meier-kurver og ekstrapolerede OS-data for docetaxel (MAIC)

2-mdrs.-, 6-mdrs.- og 12-mdrs.-raten for patienter, der er progressionsfri, estimeret med de forskellige parametriske fordelinger er præsenteret i Tabel 13.

Tabel 13. Ekstrapolerede overlevelsesrater for PFS ved forskellige parametriske fordelinger

	Eksponentiel	Gompertz	Weibull	Generaliseret gamma	Log-logistisk	Log-normal
Sotorasib						
2 mdr.	■	■	■	■	■	■
6 mdr.	■	■	■	■	■	■
12 mdr.	■	■	■	■	■	■
Docetaxel						

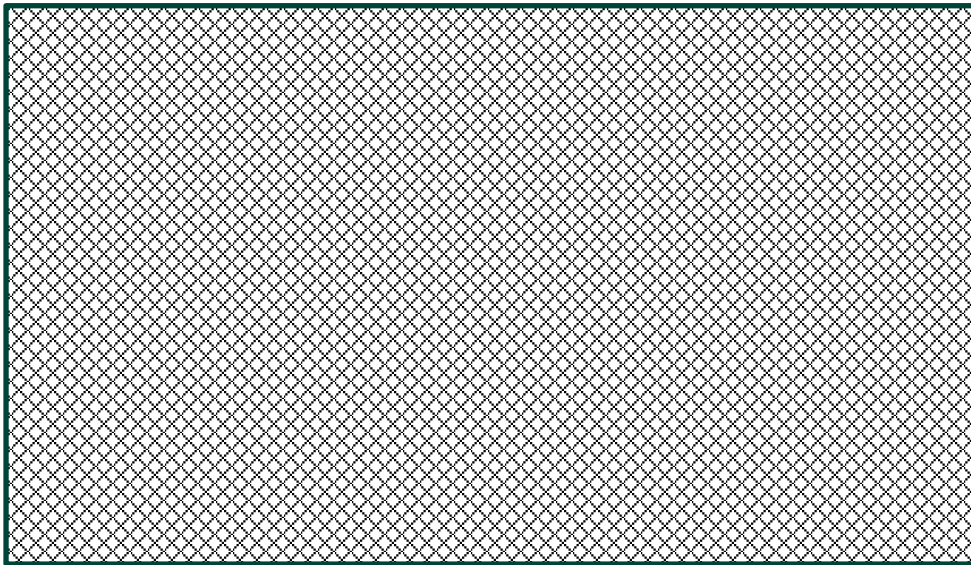


	Ekspontiel	Gompertz	Weibull	Generaliseret gamma	Log-logistisk	Log-normal
2 mdr.	■	■	■	■	■	■
6 mdr.	■	■	■	■	■	■
12 mdr.	■	■	■	■	■	■

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Medicinrådet konstaterer, at langt de fleste patienter i både CodeBreak 100 og SELECT-1 er progredieret indenfor opfølgningstiden. Der ses derfor minimal variation i de forskellige ekstrapolerede kurveforløb (Figur 11), hvorfor valget af parametriske fordeling for PFS har minimal betydning for analysens resultat. Medicinrådet vurderer, at alle de undersøgte kurveforløb kan være klinisk plausible, og Medicinrådet accepterer derfor ansøgers valg af den log-normale parametriske model. Dette betyder, at en behandling med sotorasib i gennemsnit øger tid til progression med ca. ■ måneder i analysen, jf. Tabel 14.

Medicinrådets foretrukne ekstrapolering af progressionsfri overlevelse for sotorasib og docetaxel kan ses i Figur 12.



Figur 12. De observerede OS-kurver og de ekstrapolerede OS-kurver for sotorasib og docetaxel i Medicinrådets hovedanalyse (MAIC)

Den gennemsnitlige og mediane progressionsfri overlevelse baseret på de ekstrapolerede kurver i Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 14.



Tabel 14. Medicinrådets antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige PFS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median PFS fra MAIC-analysen [måneder]	Median PFS i modellen [måneder]	Gennemsnitlig PFS i modellen [måneder]
Sotorasib	XXXX	XXXX	XXXX
Docetaxel	XXXX	XXXX	XXXX

Der udføres en følsomhedsanalyse med PFS-data fra den naive sammenligning for hhv. CodeBreak 100 og SELECT-1-studiet svarende til vurderingen for OS grundet usikkerheden ved indirekte sammenligninger.

2.4.5 Livskvalitet

Ansøger har ikke indsendt en sammenlignende analyse for effektmålet livskvalitet med henvisning til, at der ikke er tilgængelige data for effektmålet for docetaxel i SELECT-1 studiet. Der er opsamlet data for livskvalitet med EQ-5D-5L og EORTC-QLQ-C30 i CodeBreak 100, dvs. udelukkende for sotorasib. I gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed pr. studie har ansøger deskriptivt afrapporteret data for livskvalitet målt med EORTC-QLQ-C30. I den sundhedsøkonomiske hovedanalyse anvendes data fra EQ-5D-5L, hvor det antages, at udgangspunktet for og udviklingen i patienters livskvalitet vil være den samme, uanset om de behandles med sotorasib eller docetaxel (se afsnit 3.3 for yderligere om de livskvalitetsdata, som indgår i den sundhedsøkonomiske analyse).

2.4.5.1 EORTC-QLQ-C30

EORTC-QLQ-C30 er et spørgeskema designet til at måle kræftpatienters fysiske, psykiske og sociale funktioner samt en række specifikke gener ofte associeret med kræft og/eller kræftbehandling. Spørgeskemaet er sammensat af fem skalaer, der relaterer sig til patientens generelle tilstand og formåen samt en række symptomspecifikke spørgsmål. Desuden estimeres såkaldt global helbredsrelateret livskvalitet. Resultaterne transformeres til en 0-100-skala, hvor 100 er den højst mulige livskvalitet.

I CodeBreak 100 er der målt livskvalitet ved baseline, ved hver cyklus for cyklus nr. 2-7 og herefter ved hver anden cyklus samt ved behandlingsophør og ved afslutning af sikkerhedsopfølgningen. Der ses frafald i antallet af spørgeskemabesvarelser fra N = 94 ved baseline til N = 32 ved behandlingsophør. Ved baseline var den gennemsnitlige score på domænet global helbredsrelateret livskvalitet 63,9 point [SD: 21,9]. Ved behandlingsophør var patienternes gennemsnitlige globale helbredsrelaterede livskvalitet reduceret til 51,8 point [SD: 22,2], svarende til en reduktion på 11,2 point [SD: 18,5]. Ved sammenligning af målinger ved baseline og behandlingsophør sås der lignende reduktioner for alle fem EORTC-QLQ-C30-domæner. Den mindste reduktion var på domænet 'emotional funktion': - 5,2 point [SD: 17,4], og den største reduktion var på domænet 'rollefunktion': - 13,5 point [SD: 30,6]. Der foreligger kun deskriptivt data for effektmålet, og der er ikke indsendt livskvalitetsdata vedrørende docetaxel.

Medicinrådets vurdering målt med EORTC-QLQ-C30

Medicinrådet vurderer, at det er plausibelt, at patienter med uhelbredelig NSCLC, som er progredieret på førstelinjebehandlingen, har reduceret livskvalitet ved baseline.



Ydermere vurderer Medicinrådet, at det er plausibelt, at livskvaliteten falder yderligere herefter, efterhånden som patienternes sygdom progredierer og/eller som konsekvens af bivirkninger ved behandlingen.

Medicinrådet finder, at det er en væsentlig kilde til usikkerhed, at der ikke foreligger data, som sammenligner livskvaliteten ved behandling med sotorasib mod behandling med docetaxel. Dette forhold er kritisk for såvel gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed som den sundhedsøkonomiske analyse og beskrives, i relation til sidstnævnte, yderligere i afsnit 3.3.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

I ansøgningen er der kun præsenteret en naiv sammenligning af resultater vedrørende sikkerhed fra CodeBreak 100 og SELECT-1.

I CodeBreak 100 er data for uønskede hændelser kategoriseret, jf. *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Graduering af hændelser blev foretaget af investigator, jf. CTCAE version 5. Tilsvarende er gældende for SELECT-1, men her er CTCAE version 4 anvendt til graduering af hændelser. Der er i ansøgningen indsendt resultater for bl.a. antal uønskede hændelser (i alt, alvorlige og grad ≥ 3) samt antal uønskede hændelser, der medførte behandlingsophør. For begge studier er data præsenteret for sikkerhedspopulationer (*as-treated*) defineret som patienter, der har modtaget mindst én administration af sotorasib (CodeBreak 100: N = 126/126) eller docetaxel (SELECT-1: N = 254/256) (Tabel 15).

Tabel 15. Uønskede hændelser grad ≥ 3 , alvorlige uønskede hændelser og behandlingsophør grundet uønskede hændelser

	Sotorasib (CodeBreak 100, N = 126)	Docetaxel (SELECT-1, N = 254)	Forskel (absolut, relativ)
Median varighed af behandling	5,5 mdr. [interval: 0,2; 17,8]	2,4 mdr. [interval: 0,1; 27,4]	
Uønskede hændelser, grad ≥ 3 , n (%)	77 (61,1)	115 (45,3)	16,1 %, RR: 1,35 [1,11; 1,64]
Alvorlige uønskede hændelser ¹ , n (%)	69 (54,8)	82 (32,3)	22,5 %, RR: 1,70 [1,34; 2,15]
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, n (%)	11 (8,7)	37 (14,5)	5,8 %, RR: 0,6 [0,32; 1,14]

¹ *Serious adverse event* (SAE).

Den naive sammenligning viser en større risiko for uønskede hændelser grad ≥ 3 og alvorlige uønskede hændelser ved behandling med sotorasib end ved behandling med docetaxel. Omvendt ses der numerisk lidt færre behandlingsophør grundet uønskede hændelser hos patienter i behandling med sotorasib sammenlignet med docetaxel.



2.5.1 Fordeling af hændelsestyper

I tillæg til de aggregerede hændelseskategorier vist ovenfor er der indsendt data for de specifikke hændelsestypers fordeling ved behandling med sotorasib og docetaxel (Tabel 16).

Tabel 16. Uønskede hændelser uanset årsag

Hændelser uanset årsag	Sotorasib (CodeBreak-100)		Docetaxel ¹ (SELECT-1)	
	Uanset grad n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Uanset grad n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
Alle uønskede hændelser	125 (99,2)	77 (61,1)	235 (92,5)	115 (45,3)
Diarré	64 (50,8)	7 (5,6)	89 (35,0)	7 (2,8)
Kvalme	39 (31,0)	1 (0,8)	62 (24,4)	0 (0)
Udmattelse	32 (25,4)	3 (2,4)	79 (31,1)	10 (3,9)
Ledsmerter	27 (21,4)	3 (2,4)	20 (7,9)	IR
Øget aspartat aminotransferase (ASAT)	27 (21,4)	9 (7,1)	3 (1,2)	IR
Øget alanin aminotransferase (ALAT)	26 (20,6)	9 (7,1)	5 (2,0)	IR
Obstipation	24 (19,0)	1 (0,8)	48 (18,9)	1 (0,4)
Dyspnø	24 (19,0)	8 (6,3)	44 (17,3)	1 (0,4)
Opkast	23 (18,3)	1 (0,8)	32 (12,6)	1 (0,4)
Rygsmarter	21 (16,7)	5 (4,0)	31 (12,2)	IR
Hoste	19 (15,1)	4 (3,2)	35 (13,8)	0 (0)
Anæmi	18 (14,3)	3 (2,4)	41 (16,1)	11 (4,3)
Perifært ødem	18 (14,3)	0 (0)	39 (15,4)	0 (0)
Øget basisk fosfatase	17 (13,5)	6 (4,8)	4 (1,6)	IR
Nedsat appetit	16 (12,7)	1 (0,8)	60 (23,6)	4 (1,6)
Pleuraeffusion	13 (10,3)	9 (7,1)	12 (4,7)	IR
Pneumoni	13 (10,3)	9 (7,1)	15 (5,9)	IR
Produktiv hoste	13 (10,3)	0 (0)	10 (3,9)	IR



Hændelser uanset årsag	Sotorasib (CodeBreak-100)	Docetaxel ¹ (SELECT-1)		
Stomatitis	1 (0,8)	0 (0)	34 (13,4)	1 (0,4)
Asteni	8 (6,3)	2 (1,6)	48 (18,9)	7 (2,8)
Feber	12 (9,5)	0 (0)	36 (14,2)	2 (0,8)
Alopeci	2 (1,6)	0 (0)	64 (25,2)	0 (0)
Udsæt	8 (6,3)	0 (0)	28 (11,0)	1 (0,4)
Hovedpine	11 (8,7)	0 (0)	26 (10,2)	IR
Myalgi	8 (6,3)	0 (0)	37 (14,6)	IR

Uønskede hændelser uanset årsag (*all cause adverse events*). Kun hændelser, der uanset grad forekom hos mindst 10 % af patienterne ved behandling med enten sotorasib eller docetaxel, er vist. ¹IR = ikke rapporteret (der er ikke afrapporteret data for andelen af disse grad ≥ 3 -hændelser for SELECT-1).

Størstedelen af patienterne oplevede én eller flere uønskede hændelser uanset årsag og grad ved behandling med sotorasib (99,2 %) såvel som docetaxel (92,5 %). De hyppigste hændelser grad ≥ 3 ved behandling med sotorasib var relateret til det gastrointestinale system (diarré 5,8 %), luftveje (pneumoni 7,1 %, pleuraeffusion 7,1 % og dyspnø 6,3 %) samt hepatotoksicitet (øget ASAT 7,1 %, øget ALAT 7,1 % og øget basisk fosfatase 4,8 %). De hyppigste hændelser grad ≥ 3 ved behandling med docetaxel var især knoglemarvsrelaterede (anæmi 4,3 % og neutropeni 3,9 %²) samt udmattelse (3,9 %), asteni (2,8 %) og diarré (2,8 %).

I EMAs EPAR konkluderes det vedrørende klinisk sikkerhed (afsnit 2.6.10), at sotorasib overordnet fremstår veltolereret [10]. Det fremhæves dog også, at det samlede tilgængelige sikkerhedsdata er baseret på eksponering af relativt få patienter (i alt 456 patienter, uanset dosis og kræfttype). Risiko for hepatotoksicitet fremhæves som en særlig bekymring, der kan give anledning til øget monitorering og eventuel efterfølgende modifikation af dosis og/eller kortikosteroidbehandling [10].

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

I et vist omfang tilsvarende de bivirkninger, der ses ved behandling med docetaxel i SELECT-1, erfaring fra dansk klinisk praksis. Medicinerådet vurderer dog, med afsæt i klinisk erfaring, at alvorlig hæmatologisk toksicitet samt perifær neuropati og overfølsomhedsreaktioner forekommer hyppigere i praksis, end det fremgår af SELECT-1. Dette skyldes muligvis, at patienterne i studiet generelt er i bedre almen tilstand (41 % med performance status score 0 og resten 1) end den gennemsnitlige danske patientpopulation.

Baseret på en naiv sammenligning og uden hensyntagen til forskelle i behandlingernes varighed synes bivirkningsprofilen for sotorasib samlet værre end for docetaxel. Dette er dog, som for øvrige forskelle mellem de to lægemidler, behæftet med væsentligt usikkerhed grundet den indirekte evidens, og gennemsnitligt er varigheden af

² Neutropeni fremgår ikke af Tabel 16, da frekvensen af hændelsen uanset grad var < 10 % for både docetaxel og sotorasib.



sotorasibbehandling i CodeBreak 100 ca. dobbelt så lang som varigheden af docetaxelbehandling i SELECT-1.

Medicinerådet bemærker, at færre patienter behandlet med sotorasib havde performance status 0 ved baseline end for docetaxel. Modsat for effektmålene OS og PFS er der ikke vha. en MAIC-analyse justeret for denne forskel, for så vidt angår sikkerhed, da ansøgningen her alene beror på naiv sammenligning. Derudover havde 57 % af patienterne i CodeBreak 100 modtaget ≥ 2 tidligere systemiske behandlinger, mens alle patienter i SELECT-1 kun havde modtaget én tidligere systemisk behandling. Det er muligt, at følgevirkninger fra immunterapi i første linje hos patienter i CodeBreak 100 kan være medvirkende til, at sotorasib fremstår mere toksisk end docetaxel. Medicinerådet vurderer desuden, på baggrund af klinisk erfaring, at andre targeterede behandlinger til NSCLC generelt tolereres bedre end kemoterapi.

Medicinerådet finder det særligt for vurderingen af sikkerhed bekymrende, at der ikke foreligger komparative data, og at det samlede antal patienter eksponeret til sotorasib er forholdvist lavt.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Den største kilde til usikkerhed i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed er den indirekte sammenligning. Indirekthed i sig selv svækker tiltroen til effektestimaterne, og for både den naive sammenligning og MAIC-analysen skaber det yderligere usikkerhed, at der er betydende forskelle mellem populationers karakteristika, hvad angår: andel patienter, som tidligere er behandlet med PD-1/-L1-hæmmer, den specifikke type af KRAS-mutation og antallet af forudgående behandlingslinjer. Medicinerådet har forholdt sig overordnet til betydningen af disse afvigelser mellem studierne i afsnit 2.4.1 samt konkret under relevante effekt- og sikkerhedsmål i afsnit 2.4.3 til 2.5.1. De indirekte sammenligninger kombineret med de kun 126 patienter behandlet med sotorasib resulterer i brede konfidensintervaller omkring hasardratioer for PFS og OS.

Det bidrager til usikkerheden, at ansøger ikke har kunnet fremsende data vedrørende livskvalitet ved behandling med docetaxel i den relevante patientpopulation. Dette forhold har ydermere den afledte problematik, at den sundhedsøkonomiske analyse må bero på en ikke underbygget antagelse om, at HRQoL vil være den samme ved behandling med sotorasib og docetaxel. Der ses ydermere i data fra CodeBreak 100 et markant fald i antallet af EQ-5D-5L- og EORTC-QLQ-C30-besvarelser fra baseline til senere opfølgningstidspunkter, hvilket kan introducere bias, hvis det f.eks. overvejende er patienter med svære bivirkninger, der ikke har udfyldt spørgeskemaerne.

Usikkerhed forårsages også af det forhold, at patienterne i SELECT-1, særligt fsva. forudgående behandling og andel med performance status 0, delvist afviger fra den nuværende danske patientpopulation, der kandiderer til sotorasibbehandling. Ved udførelse af MAIC-analysen matches individuelle patientdata fra CodeBreak 100 til aggregerede data for docetaxel-armen i SELECT-1, da ansøger ikke har adgang til individuelle patientdata fra SELECT-1. I praksis resulterer dette i en delvis bortjustering af visse af de karakteristika hos patienterne i CodeBreak 100, som afspejler den relevante danske patientpopulation, herunder forudgående behandling. Medicinerådet vurderer desuden med afsæt i klinisk erfaring, at danske patienter gennemsnitligt vil have ringere almen tilstand end patienterne i SELECT-1, og dette forhold kan resultere i en



underestimering af frekvensen af uønskede hændelser i docetaxel-armen. Det forhold, at 91 % af patienterne i CodeBreak 100 har modtaget tidligere behandling med en PD-1/-L1-hæmmer og generelt har gennemgået flere behandlinger, kan grundet senfølger muligvis overestimere frekvensen af uønskede hændelser ved behandling med sotorasib relativt til docetaxel.

Medicinerådet bemærker, at docetaxel er den mest relevante komparator for 65-75 % af patientpopulationen. Resterende patienter vil typisk blive tilbudt platinbaseret kemoterapi i anden linje, hvorfor dette må betragtes som en mere relevant komparator for en mindre andel af patienterne. Denne andenlinjebehandling anses som mere effektiv end docetaxel monoterapi, hvilket kan medvirke til, at ansøgningens sammenligning overestimerer forskelle i effekt, set i forhold til hvad man vil forvente for den samlede patientpopulation ved ibrugtagning af sotorasib i Danmark.

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes effektestimaterne fra MAIC-analysen som hovedanalyse af to årsager: 1) i MAIC-analysen justeres der for baseline variable, som alt andet lige er væsentlige for prognosen (f.eks. performance status og alder), om end der ikke kan justeres for alle relevante prognostiske variable. 2) I alt 57 % af patienterne i CodeBreak 100 havde modtaget ≥ 2 tidligere systemiske behandlinger, mens alle patienter i SELECT-1 havde modtaget én tidligere systemisk behandling. Dette forhold kan resultere i, at MAIC-analysens – og i højere grad den naive sammenlignings resultater – underestimerer effekten af sotorasib relativt til docetaxel, idet der forventes, og data indikerer, ringere behandlingseffekt i senere linjer. Den samlede usikkerhed er dog så stor, at Medicinerådet i den sundhedsøkonomiske analyse også har foretaget en følsomhedsanalyse, hvori effektestimaterne fra den naive sammenligning anvendes i stedet for effektestimaterne fra MAIC-analysen.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med sotorasib sammenlignet med docetaxel til patienter med KRAS G12C-muteret NSCLC.

Analysen er baseret på effektdata fra MAIC-analysen, som er udført på baggrund af studierne CodeBreak 100 og SELECT-1. Der anvendes således PFS- og OS-data som beskrevet i afsnit 2.4.3 og 2.4.4.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinerådets metoder har ansøger anvendt et begrænset samfundsperspektiv. Ansøgers analyse har en tidshorisont på 20 år, da ansøger vurderer, at dette reflekterer populationens maksimale restlevetid og derved opfanger alle relevante forskelle i sundhedsmæssige gevinster og omkostninger. Ansøger antager en gennemsnitsalder på 62,9 år ved behandlingsstart, men gør opmærksom på, at gennemsnitsalderen i den danske population vil være højere.

Omkostninger og effekter, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 %.



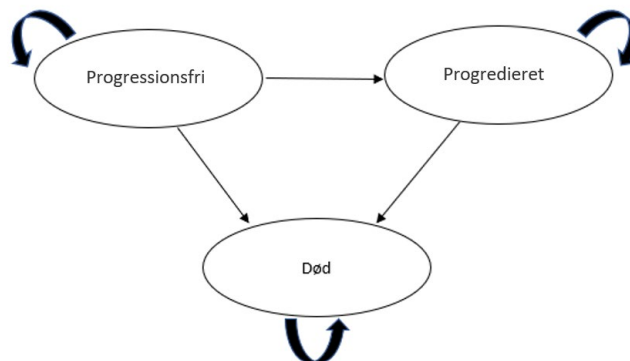
Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser vedr. analyseperspektiv.

3.2 Model

Ansøger anvender en partitioned survival model, der består af tre sygdomsstadier, som patienter bevæger sig igennem i takt med sygdommens progression. Ansøgers model indeholder sygdomsstadierne: progressionsfri, progredieret og død, se Figur 13. Alle patienter starter i det progressionsfrie stadie, hvorfra deres sygdomsprogression og bevægelse gennem modellens forløb bestemmes ud fra ekstrapoleret forløbsdata. Patientens tid i det progressionsfrie stadie bestemmes ud fra PFS-data fra MAIC-analysen. Fra det progressionsfrie stadie kan patienten bevæge sig videre til det progredierede stadie og til stadiet død. Den samlede tid, patienterne befinder sig i det progredierede stadie, estimeres ud fra PFS- og OS-data fra MAIC-analysen, som den andel af patienter, der hverken befinder sig i det progressionsfrie stadie eller stadiet død. Fra det progredierede stadie kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret ud fra OS-data fra MAIC-analysen. Idet opfølgningen i CodeBreak 100 og SELECT-1 er kortere end den anvendte tidshorisont i modellen, er det nødvendigt at ekstrapolere forløbsdata, hvilket er beskrevet i afsnit 2.4.3 og 2.4.4.

Modellen har en cykluslængde på 7 dage, og ansøger benytter *half-cycle correction*.



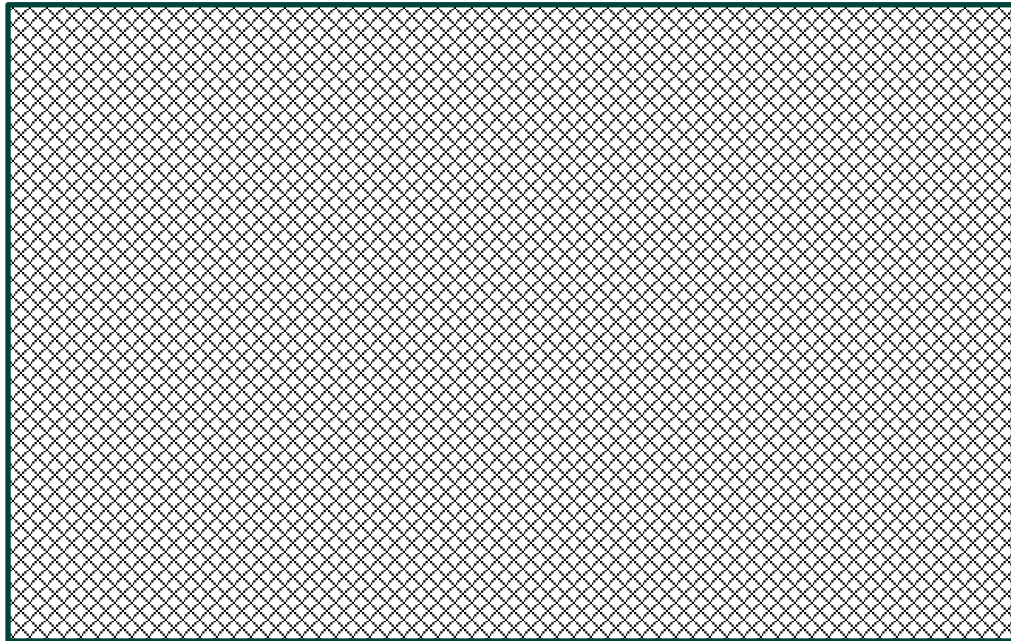
Figur 13. Beskrivelse af modelstruktur

Udover effektmålene, OS og PFS, er det også nødvendigt med et estimat for behandlingsvarigheden. Ansøger anvender en hazard ratio (HR) til at modellere 'time to treatment discontinuation' (TTD) for sotorasib. Denne HR er estimeret ved brug af en Cox-model, hvor HR beregnes for hazardraten for TTD sammenlignet med hazardraten PFS fra CodeBreak 100. Ansøger begrundes metoden med, at en ekstrapolering af TTD-data først ville kræve, at der blev tilføjet MAIC-vægte til de individuelle patientdata (IPD) og herefter tilpasset parametriske funktioner, hvilket ville tilføje unødvendig usikkerhed. Samtidig argumenterer ansøger for, at den modellerede TTD-kurve baseret på den udregnede HR visuelt passer de observerede TTD-data.



Ved brug af denne metode udregnes en HR på [REDACTED], hvilket betyder, at patienter stopper behandling med sotorasib, inden de progredierer. Dette er illustreret i Figur 14, hvor både Kaplan-Meier-data for TTD samt modelleret TTD vises.

For docetaxel har ansøger valgt at sætte TTD lig med PFS fra SELECT-1-studiet. Ansøger begrundet dette valg med, at der ikke er data til at understøtte TTD for docetaxel, samt at omkostningerne ved behandling med docetaxel er minimale, og denne antagelse derved ikke vil være af nogen væsentlig betydning.



Figur 14. Tid til behandlingsophør for sotorasib

Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser vedrørende valg af model og estimering af behandlingsvarighed for sotorasib. Derimod vurderer Medicinerådet, at antagelsen om, at patienter behandles med docetaxel indtil progression, risikerer at overestimere behandlingslængden. Medicinerådet vælger derfor at ændre behandlingsvarigheden for docetaxel, så den estimeres med samme fremgangsmåde som for sotorasib. Dette begrundes med, at docetaxel er en bivirkningstung behandling, der sandsynligvis gennemsnitligt leder til behandlingsophør inden progression. Grundet usikkerhed forbundet med behandlingsvarigheden udarbejder Medicinerådet en følsomhedsanalyse, hvor begge behandlinger fortsættes til progression.

Tabel 17 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder, tid med progressionsfri sygdom, tid med progredieret sygdom og tid til død, som benyttes i Medicinerådets hovedanalyse.



Tabel 17. Modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed, tid med progressionsfri sygdom, tid med progredieret sygdom og tid til død (OS), ikke-diskonterede tal

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	Progressionsfri [måneder]	Progredieret [måneder]	OS [måneder]
Sotorasib	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Docetaxel	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX

OS: Samlet overlevelse.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger estimerer helbredsrelateret livskvalitet forbundet med behandling med sotorasib og docetaxel ved brug af EQ-5D-5L-data indsamlet i CodeBreak 100-studiet. Til estimering af gennemsnitlige værdier for livskvalitet anvendes en *mixed model for repeated measures* (MMRM), som tager højde for gentagne målinger for hver patient og typisk anvendes ved helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)-analyser. I CodeBreak 100 blev der indsamlet EQ-5D-5L-data, mens patienterne var i behandling i begyndelsen af hver 21-dages behandlingscyklus i de første syv cyklusser og hver sjette uge efterfølgende. Der blev også indsamlet EQ-5D-5L-data ved behandlingsstop og 30 dage efter behandlingsstop.

Antal målinger for indsamlet EQ-5D-5L-data for patienter i behandling med sotorasib i de respektive cyklusser er præsenteret i Tabel 18.

Tabel 18. Antal målinger for indsamlet EQ-5D-5L

Tidspunkt	Antal målinger (besvarelsesrate)
Baseline	88/124 (71 %)
Cyklus 2	98/120 (82 %)
Cyklus 3	92/106 (87 %)
Cyklus 4	81/95 (85 %)
Cyklus 5	78/90 (87 %)
Cyklus 6	64/75 (85 %)
Cyklus 7	44/62 (71 %)
Cyklus 9	37/49 (76 %)
Cyklus 11	32/44 (73 %)
Cyklus 13	22/30 (73 %)
Cyklus 15	23/29 (79 %)



Tidspunkt	Antal målinger (besvarelsesrate)
Cyklus 17	18/23 (78 %)
Cyklus 19	20/25 (80 %)
Cyklus 21	17/21 (81 %)
Cyklus 23	10/16 (63 %)
Cyklus 25	0/1 (0 %)
Behandlingsstop	41/99 (41 %)
30 dage efter behandlingsstop	10/40 (25 %)

Tælleren er antal patienter, der har udfyldt EQ-5D-5L i den respektive cyklus. Nævneren er antal patienter, der fortsat er i behandling. Cykluslængden er 21 dage.

I modellen har ansøger valgt en tilgang, hvor HRQoL er estimeret, ud fra hvilket sygdomsstadie patienten befinder sig i, hvilket er en anerkendt tilgang i partitioned survival modeller. Der er her knyttet gennemsnitlige HRQoL-værdier til de to sygdomsstadier, hhv. progressionsfri og progredieret sygdom, som er uafhængige af behandling, se Tabel 19. De anvendte værdier for livskvalitet er bestemt baseret på de danske præferencevægte [13] og efterfulgt aldersjusteret for at tage højde for den øgede morbiditet og funktionsnedsættelse, der generelt er forbundet med stigende alder [14]. Ansøger pålægger derudover docetaxelarmen en negativ HRQoL-værdi på 0,03 i den tid, som patienter er i behandling med docetaxel, for at reflektere det ubehag patienten føler ved intravenøs administration sammenlignet med peroral administration. Den negative HRQoL-værdi er baseret på et studie af Lewis et al. (2010) [15]. Lewis et al. udleder et fald i HRQoL i forbindelse med intravenøs administration målt via EQ-VAS i 154 individer i den generelle britiske befolkning.

Ansøger har også estimeret HRQoL, på baggrund af patienternes observerede restlevetid, uanset hvilket sygdomsstadie patienten befinder sig i og uafhængigt af behandling. Her har ansøger defineret fire tidsintervaller for tid til død, hvor HRQoL-værdier estimeres for hvert interval, se Tabel 19. Dette muliggør en følsomhedsanalyse af ansøgers valgte tilgang.

Tabel 19. Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)

Stadie	HRQoL (95 % CI)	N (målinger)	Instrument	Præferencevægte
HRQoL-værdier tildelt modellens sygdomsstadier				
Progressionsfri sygdom	0,80 (0,77; 0,84)	677	EQ-5D-5L	[13]
Progredieret sygdom	0,74 (0,69; 0,79)	98	EQ-5D-5L	[13]



Stadie	HRQoL (95 % CI)	N (målinger)	Instrument	Præferencevægte
Docetaxel behandling	-0,03	-	EQ-VAS	[15]
HRQoL-værdier tildelt patienternes tid til død				
+6 måneder til død	0,83 (0,79; 0,87)	485	EQ-5D-5L	[13]
3 til 6 måneder til død	0,79 (0,74; 0,84)	86	EQ-5D-5L	[13]
1 til 3 måneder til død	0,71 (0,65; 0,77)	62	EQ-5D-5L	[13]
<1 måned til død	0,59 (0,50; 0,68)	17	EQ-5D-5L	[13]

Forværring i patienternes HRQoL som følge af bivirkninger bliver opgjort separat for intervention og komparator baseret udelukkende på grad 3 og 4 bivirkninger. Til at opgøre fald i livskvalitet som følge af bivirkninger benytter ansøger estimater fra litteraturen og offentliggjorte ansøgninger til National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ansøger antager, at andelen af patienterne, der får en af nedenstående bivirkninger, oplever en forværring i livskvalitet i fire cyklusser (28 dage). Der tages således ikke højde for, at nogle patienter vil opleve samme bivirkning flere gange.

Tablet 20. Fald i HRQoL som følge af grad 3-4 bivirkninger

Bivirkning	Fald i HRQoL (95 % CI)	Reference
Nedsat antal neutrofile	0,00	[16]
Diarré	0,047 [0,016; 0,077]	[17]
Udmattelse	0,073 [0,037; 0,110]	[17]
Øget ALAT	0,050 [0,040; 0,060]	[16,18,19]
Øget ASAT	0,000	[16]
Neutropeni	0,090 [0,059; 0,120]	[17]
Nedsat antal hvide blodlegmer	0,050 [0,040; 0,060]	[16,18,19]
Dyspnø	0,050 [0,026; 0,074]	[20]
Febril neutropeni	0,090 [0,058; 0,122]	[17]
Pleuraeffusion	0,000 [0,000; 0,000]	[16]



Pneumoni

0,008 [0,006; 0,010]

[21]

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet vurderer, at det er plausibelt, at patienter med uhelbredelig NSCLC, som er progredieret på førstelinjebehandlingen, har reduceret livskvalitet ved baseline sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Estimerne for HRQoL fra CodeBreak 100 er sammenlignelige med tilsvarende estimer fra andre NSCLC-subpopulationer. Ansøger anvender en negativ HRQoL-værdi for intravenøs behandling fundet i litteraturen, som ikke er baseret på EQ-5D. Derfor er sammenligningen mellem den og de øvrige HRQoL-værdier vanskelig. Desuden er studiet af Lewis *et al.* (2010) et vignette-studie, hvor raske individer bedes forholde sig til beskrivelser af sygdomsstadier og efterfølgende vurdere livskvaliteten for patienter i de forskellige sygdomsstadier. Medicinerådet vælger at ekskludere denne forværring i forbindelse med intravenøs behandling i hovedanalysen, men udarbejder en følsomhedsanalyse, som undersøger betydningen af dette på analysens resultat.

Medicinerådet vurderer, at ansøgers tilgang til modellering af HRQoL på baggrund af sygdomsstadie er den mest retvisende tilgang. Det skyldes, at denne tilgang bedst reflekterer patientens sygdomsforløb, men også at der ved modellering på baggrund af tid til død tilføjes ekstra usikkerhed. Usikkerheden opstår, da de sene stadier (dem tættest på død) har en lavere repræsentativitet grundet få besvarelser, da død ikke er indtruffet hos en stor andel af patienterne i CodeBreak 100. Medicinerådet anerkender dog, at HRQoL-værdier baseret på tid til patientens død i den konkrete population kan være en mulighed for en mere nuanceret estimering af den forværring i livskvalitet, der opstår som følge af sygdommens progression. Medicinerådet udfører derfor en følsomhedsanalyse, hvor denne tilgang benyttes.

Ansøger antager, at bivirkninger i forbindelse med behandling ikke er opfanget i besvarelserne fra CodeBreak 100-studiet. Der benyttes derfor HRQoL-værdier fundet i litteraturen til at modellere fald i HRQoL, som følge af bivirkninger. Denne tilgang er dog behæftet med stor usikkerhed af flere årsager. Først er det svært at konkludere, hvorvidt HRQoL-besvarelserne fra CodeBreak 100 studiet har lykkedes med at opfange bivirkninger, og en tilføjelse af disse fald kan dermed betyde, at forværring i livskvalitet bliver talt dobbelt. Yderligere er de fundne HRQoL-værdier baseret på andre behandlinger ikke omregnet til danske HRQoL-værdier, hvilket medfører en usikkerhed, som det ikke umiddelbart er muligt at kvantificere. Medicinerådet anerkender dog problematikken ved at reflektere sikkerhedsprofilen i form af HRQoL, men ønsker at fremhæve usikkerheden ved denne tilgang.

Medicinerådet bemærker, at det giver ophav til usikkerhed i den sundhedsøkonomiske analyse, at der ikke foreligger HRQoL-data for behandling med docetaxel, og at analysen derfor beror på en antagelse om ens HRQoL ved docetaxel- og sotorasibbehandling.



3.4 Omkostninger

I analysen har ansøger inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, bivirkningsomkostninger og patientomkostninger.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostningerne på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doser anvendt i ansøgers analyse er hentet i de respektive lægemidlers produktresuméer, mens de relative dosisintensiteter for sotorasib og docetaxel er fra hhv. CodeBreak 100 og SELECT-1 (se afsnit 2.3.2 og afsnit 2.3.3).

For docetaxel, der doseres efter kropsoverfladeareal (BSA), anvender ansøger BSA fra CodeBreak 100, som er på 1,81 m², hvilket giver en dosis på 135,75 mg per administration. Ansøger inkluderer ikke omkostninger forbundet med spild af lægemidler.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers antagede relative dosisintensiteter. For docetaxel vurderes den relative dosisintensitet at være forenelig med erfaringer fra dansk klinisk praksis. For sotorasib er der meget begrænset dansk erfaring, men det vurderes, at dosering af sotorasib i dansk praksis forventes at være tilsvarende doseringen i CodeBreak 100, som også er den anbefalede startdosis i produktresuméet.

Medicinrådet udskifter priserne på lægemidlerne fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 21.

Tabel 21. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (maj 2022)

	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Sotorasib	120 mg	240 stk.	XXXX	Amgros
Docetaxel	80 mg	4 ml	XXXX	Amgros

3.4.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration og monitorering, men ekskluderer omkostninger forbundet med diagnosticering (biomarkørtest), da KRAS-test allerede er en del af *next generation sequencing* (NGS)-test, der foretages i forbindelse med udredning af patienter med NSCLC i Danmark.

3.4.2.1 Administrationsomkostninger

Ansøger antager, at der for sotorasib blot forekommer en enkeltstående administrationsomkostning i forbindelse med oplæring i selvadministration, da sotorasib indtages peroralt. Her inkluderer ansøger 2021 DRG-taksten for et ambulant besøg på 1.732 DKK (04MA98: MDC04 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år).

Ansøger inkluderer yderligere omkostninger ved intravenøs administration af docetaxel. Her har ansøger konsulteret to kliniske eksperter og anvender på baggrund heraf 2021 DRG-taksten for kompleks kemoterapi på 17.556 DKK (27MP21: Kemoterapi, kompleks).



3.4.2.2 Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til løbende monitorering bestående af ambulante besøg, CT-scanninger og blodprøvekontroller. Frekvenser for monitoreringen før og efter progression samt de estimerede enhedsomkostninger kan ses i Tabel 22.

Tabel 22. Ressourceforbrug til monitorering (frekvens pr. cyklus)

	Progressionsfri	Progredieret	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
Ambulant besøg	1,00 (første cyklus) 0,25 (efterfølgende cyklus)	0,25	1.732	DRG 2021, 04MA98
CT-scanning	1,00 (første cyklus) 0,08 (efterfølgende cyklus)	0,08	2.007	DRG 2021, 30PR06
Blodprøver	1,00 (første cyklus) 0,25 (efterfølgende cyklus)	0,25	241	Rigshospitalets Labportal

Medicinerådets vurdering af hospitalsomkostninger

Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser vedrørende administrations- og testomkostninger for sotorasib. Derimod anvender ansøger en DRG-takst for intravenøs administration af docetaxel, som inkluderer lægemiddelprisen på docetaxel, hvilket betyder, at ansøger tæller lægemiddelomkostningerne for docetaxel dobbelt (enhedsomkostning på 17.556). Medicinerådet ændrer derfor administrationsomkostningerne for docetaxel til et administrationsbesøg. Hertil anvendes enhedsomkostningen på 2.180 DKK, svarende til 2022 DRG-taksten (04MA98: MDC04 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år), jf. Interaktiv DRG med diagnosekode: 'Kræft i lunge og procedurekode: Medicinering med intravenøs injektion'. Denne ændring har stor betydning for analysens resultat.

Antagelserne angående monitoreringsomkostningerne accepteres for patienter, der er progressionsfrie, men Medicinerådet vurderer, at frekvensen for besøg hos progredierede patienter er for høj og ændrer denne til hver 3. måned. Denne ændring har mindre betydning for analysens resultat.

Medicinerådet opdaterer alle 2021 DRG-takster til 2022 DRG-takster.

3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til behandling relateret til alle bivirkninger af grad 3-4, som forekom i CodeBreak 100 og SELECT-1 baseret på den naive sammenligning. Ansøger anvender DRG-takster til at estimere omkostninger forbundet med behandlingen af bivirkningerne, hvortil ansøger differentierer mellem, om patienterne kræver indlæggelse og ambulante behandling. De inkluderede bivirkninger kan ses i Tabel 23.



Tabel 23. Rapporterede bivirkningsfrekvenser – ikke justeret

Bivirkning	Sotorasib (CodeBreak 100)	Docetaxel (SELECT-1)
Nedsat antal neutrofile	0,8 %	0,0 %
Diarré	5,6 %	2,4 %
Udmattelse	2,4 %	3,9 %
Øget ALAT	7,1 %	0,0 %
Øget ASAT	7,1 %	0,0 %
Neutropeni	0,8 %	1,6 %
Dyspnø	6,3 %	0,4 %
Pleuraeffusion	7,1 %	0,0 %
Pneumoni	7,1 %	0,0 %

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet vurderer overordnet, at omkostningerne forbundet med bivirkninger er undervurderet i ansøgningen og ændrer derfor DRG-taksten for udvalgte bivirkninger, se Tabel 24. Medicinrådet opdaterer derudover alle DRG-taksterne, så de har diagnosekoden: Kræft i lunge, og opdaterer 2021 DRG-takster til 2022 DRG-takster. Denne ændring har minimal betydning for analysens resultat.

Tabel 24. Anvendte enhedsomkostninger til bivirkninger

Bivirkning	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Nedsat antal neutrofile	41.473	DRG 2022, 04MA07
Diarré	41.473	DRG 2022, 04MA07
Udmattelse	41.473	DRG 2022, 04MA07
Øget ALAT	2.180	DRG 2022, 04MA98
Øget ASAT	2.180	DRG 2022, 04MA98
Neutropeni	41.473	DRG 2022, 04MA07
Dyspnø	41.473	DRG 2022, 04MA07
Pleuraeffusion	41.473	DRG 2022, 04MA07
Pneumoni	41.473	DRG 2022, 04MA07



3.4.4 Efterfølgende behandlinger

Ansøger inkluderer ikke omkostninger forbundet med efterfølgende behandlinger. Ansøger argumenterer, at der på nuværende tidspunkt ikke findes nogen standardbehandling i tredje linje, derimod vil patienter sandsynligvis blive anbefalet at deltage i fase 1/2-studier, der undersøger et eksperimentelt behandlingsalternativ.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelse, men ønsker at fremhæve, at nogle patienter muligvis vil blive tilbudt docetaxel som efterfølgende behandling til sotorasib. Et sådant scenarie vil dog have minimal betydning for analysens resultatet.

3.4.5 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af tiden, patienterne bruger på administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet, og tiden til anlæggelsen af veneporte. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og transportomkostninger på 100 DKK pr. besøg. Ansøgers antagelser vedrørende patienttid ses i Tabel 25.

Tabel 25. Patienttid ved behandling og monitorering

	Tidsforbrug
Oplæring til selvadministration (sotorasib)	60 minutter
Infusion, docetaxel	90 minutter
Ambulant besøg (monitorering/konsultation)	60 minutter
CT-scanning	60 minutter
Blodprøver	30 minutter

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet opdaterer enhedsomkostningerne for patientens tid og transport til hhv. 181 DKK pr. time og 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Medicinrådet accepterer derudover ansøgers antagelser vedrørende patientomkostninger.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers hovedanalyse. Ændringerne er listet i Tabel 26.



Tabel 26. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Behandlingsvarighed			Afsnit 3.2
Sotorasib:	XXXX mdr.	XXXX mdr.	
Docetaxel:	XXXX mdr.	XXXX mdr.	
Parametriske fordelinger for OS			Afsnit 2.4.3
Sotorasib:	Log-normal	Eksponentiel	
Docetaxel:	Log-normal	Eksponentiel	

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af sotorasib til 0,52 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. XXXXXXX DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (ICER) ca. XXXXXXX DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 437.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 839.000 DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 27.

Tabel 27. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Sotorasib	Docetaxel	Forskel
Lægemiddelomkostninger	XXXX	XXXX	XXXX
Hospitalsomkostninger	71.208	49.763	21.444
Patientomkostninger	9.189	7.894	1.296
Totale omkostninger	XXXX	XXXX	XXXX
Totale leveår	1,74	1,07	0,67
Totale QALY	1,33	0,81	0,52

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår (ICER)	Beregnet med AIP: 648.737 DKK
	Beregnet med SAIP: XXXX
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 838.605 DKK
	Beregnet med SAIP: XXXX



3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Medicinrådets hovedanalyse er behæftet med betydelige usikkerheder, hvorfor der er udført en række følsomhedsanalyser. Først præsenteres en række deterministiske følsomhedsanalyser, hvor en enkelt variabel ændres i modellen for at belyse dennes betydning for resultatet, dernæst præsenteres en probabilistisk følsomhedsanalyse.

Deterministiske følsomhedsanalyser

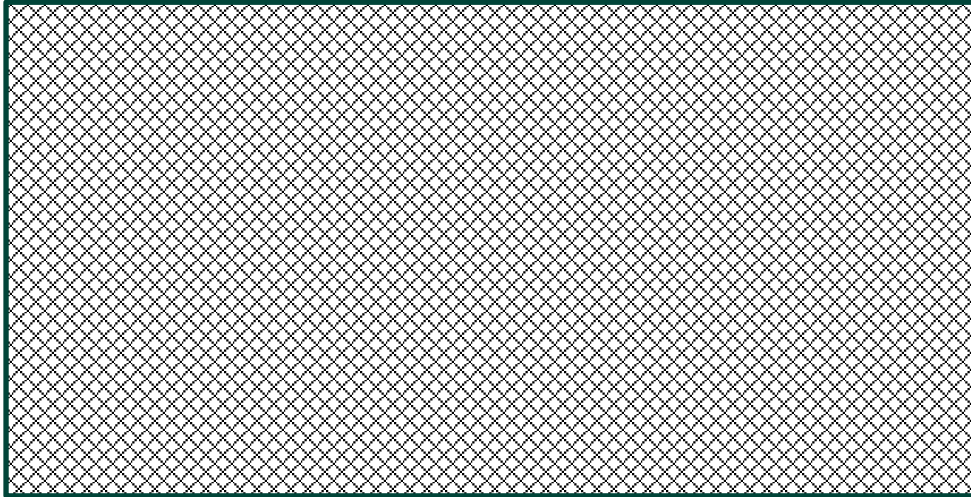
I Tabel 28 præsenteres resultaterne af en række centrale følsomhedsanalyser, hvor variable forbundet med usikkerhed bliver ændret enkeltvis. De konkrete usikkerheder er beskrevet nærmere i hhv. afsnit 2.4.3, 3.3 og 3.2.

Tabel 28. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- procentvis forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen	0,52	XXXX	XXXX
Ekstrapolering af OS med Weibull	0,45	XXXX	XXXX
Ekstrapolering af OS med log-normalfordeling (ansøgers hovedanalyse)	0,59	XXXX	XXXX
Ekstrapolering af OS-data baseret på naiv sammenligning	0,44	XXXX	XXXX
Behandlingslængde er lig med PFS for begge arme	0,52	XXXX	XXXX
HRQoL-værdier baseret på tid til død	0,56	XXXX	XXXX
Inkludere fald i HRQoL for IV behandling	0,53	XXXX	XXXX



Da lægemiddelprisen på sotorasib er afgørende for resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse, præsenteres også inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ved forskellige niveauer af rabat på SAIP for sotorasib i Figur 15.

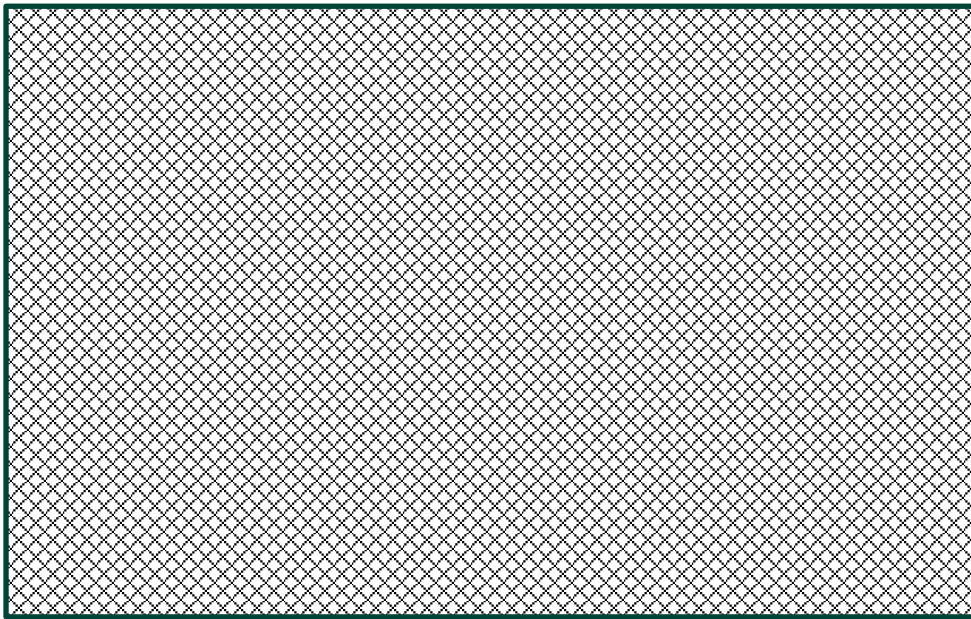


Figur 15. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for sotorasib beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse

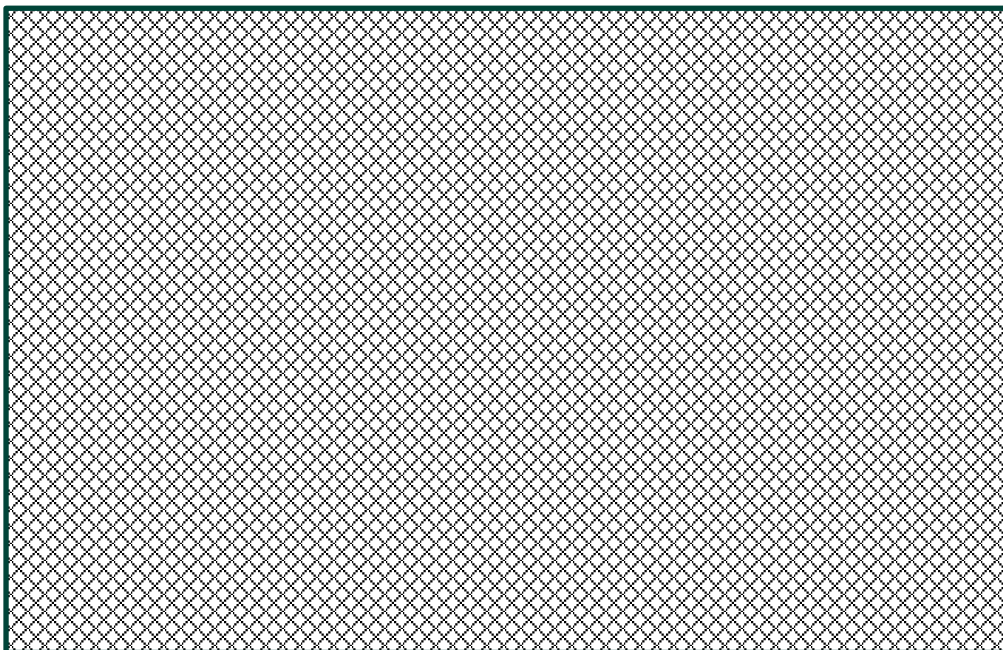
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed i parameterestimaterne for alle parametre på én gang. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre OS, PFS, HRQoL og relativ dosisintensitet. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i bilag 9.3.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 16. Figur 17 præsenterer sandsynligheden for, at sotorasib vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed per QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 16.



Figur 16. Probabilistisk følsomhedsanalyse vedr. sotorasib



Figur 17. Cost Effectiveness Acceptability Curve for sotorasib

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimerne. Analysen adresserer ikke usikkerheder som valg af parametrisk fordeling til ekstrapolering, QALY-vægte eller tilgang til udregning af behandlingens længde. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser. Medicinrådet



bemærker, at alle ICER-estimerne befinder sig i området, hvor sotorasib har bedre effekt end docetaxel, men også er omkostningsmæssigt dyrere end docetaxel.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 125 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med sotorasib. Dette er baseret på et estimat om 250-300 patienter med NSCLC med KRAS G12C-mutation årligt, hvoraf ca. 50 % vil kunne modtage andenlinjebehandling. Hvis behandlingen anbefales, antager ansøger, at sotorasib vil have et markedsoptag på 100 % allerede fra år 1.

Hvis sotorasib ikke anbefales, forventer ansøger, at 5 % af patienterne vil få sotorasib, da der er få behandlingsmuligheder tilgængelige for denne patientpopulation.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer på baggrund af antallet af patienter med uhelbredelig NSCLC, der fik livsforlængende behandling i 2020, at ca. 105 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med sotorasib til den pågældende indikation, se afsnit 1.2 for yderligere beskrivelse.

I budgetkonsekvensanalysen medtager Medicinrådet ikke, at enkelte patienter evt. vil blive behandlet med sotorasib på baggrund af en individuel vurdering, hvis sotorasib ikke anbefales.

Tabel 29. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Sotorasib	105	105	105	105	105
Docetaxel	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Sotorasib	0	0	0	0	0
Docetaxel	105	105	105	105	105

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af sotorasib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. XXXXXXXXXX DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 30. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 45,8 mio. DKK i år 5.



Tabel 30. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Anbefales ikke	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Totale budgetkonsekvenser	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX

5. Diskussion

MAIC-analysen og den naive sammenligning indikerer, at sotorasib forlænger den mediane overlevelse med hhv. 7,2 mdr. og 4,2 mdr. (HR hhv.: [redacted] og [redacted]) sammenlignet med docetaxel. Begge analyser indikerer ligeledes, at sotorasib forlænger PFS sammenlignet med docetaxel. Den estimerede absolutte forskel i median PFS var 3,5 mdr. (HR: [redacted]) i MAIC-analysen, og 4,0 mdr. (HR: [redacted]) i den naive sammenligning. Hvad angår sikkerhed gav sotorasib ophav til flere grad ≥ 3 uønskede hændelser (RR: 1,35 [95 % CI: 1,11; 1,64]) og flere alvorlige uønskede hændelser (RR: 1,70 [95 % CI: 1,34; 2,15]), men færre behandlingsophør grundet uønskede hændelser (RR: 0,6 [95 % CI: 0,32; 1,14]) end docetaxel.

Effektestimaterne er forbundet med væsentlig usikkerhed, som først og fremmest skyldes, at de beror på en indirekte sammenligning af CodeBreak 100 og SELECT-1. Sammenligningen svækkes af, at der er afvigelser mellem studiepopulationers karakteristika, herunder særligt hvad angår: andel patienter tidligere behandlet med PD-1/-L1-hæmmer, den specifikke type af KRAS-mutation og antal af forudgående behandlingslinjer (se også Tabel 8). Medicinrådet vurderer, at det ikke er plausibelt at justere for disse variable i MAIC-analysen. For variablerne: andel patienter tidligere behandlet med PD-1/-L1-hæmmer og type af KRAS-mutation, vurderer Medicinrådet, at det ikke er muligt at udtale sig om, hvordan forskelle i studiekarakteristika eventuelt påvirker resultaterne. For variabelen: antal forudgående behandlingslinjer, vurderer Medicinrådet, at forskelle i studiekarakteristika mest sandsynligt vil bidrage til at underestimere effekten af sotorasib sammenlignet med docetaxel, idet der generelt forventes ringere effekt af behandling i senere linjer.

Medicinrådet har vurderet omkostningseffektiviteten af behandling med sotorasib i forhold til docetaxel. I den sundhedsøkonomiske analyse, som Medicinrådet finder mest sandsynlig, estimerer Medicinrådet, at behandling med sotorasib giver en QALY-gevinst på 0,52 QALY, mens de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling er ca. [redacted] DKK. Dette resulterer i en ICER på ca. [redacted] DKK. De inkrementelle omkostninger drives næsten udelukkende af lægemiddelomkostningerne til sotorasib, samt at sotorasib forsinket tiden til progression og forlænger overlevelsestiden. QALY-gevinsten består primært af ekstra tid i det progressionsfrie stadie, hvor livskvaliteten er målt til at være næsten tilsvarende livskvaliteten i den generelle befolkning.



Estimaterne for QALY-gevinsten er dog behæftet med stor usikkerhed, særligt i forhold til fremskrivning af overlevelsesdata udover studiets opfølgningstid for patienter behandlet med sotorasib. Denne usikkerhed gælder, uanset om analysen baseres på MAIC-analysen eller den naive sammenligning, idet der er forskelle i patientkarakteristika, som det ikke er muligt at justere for. Hvis fremskrivningen af OS baseres på data fra den naive sammenligning, øges ICER-estimatet til [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne fra både MAIC-analysen og den naive sammenligning skal dog fortsat tolkes med forsigtighed set i lyset af den usikkerhed, der stammer fra forskelle i patientkarakteristika mellem de to studier. Hertil kommer usikkerhed omkring valget af den parametriske fordeling, hvormed særligt overlevelse fremskrives. Der er foretaget en følsomhedsanalyse med en mindre optimistisk, men klinisk plausibel fremskrivning, hvilket øger ICER-estimatet til [REDACTED] DKK pr. QALY.

Vurderingen af HRQoL er usikker. Der er ikke HRQoL-data for behandling med docetaxel i SELECT-1 og i ansøgningen antages det derfor, at HRQoL er ens uanset behandlingsarm. I tillæg hertil er der i CodeBreak 100 relativt få besvarelser for progredierede patienter. Der præsenteres en følsomhedsanalyse, hvor tilgangen til HRQoL ændres til 'tid til død', hvilket resulterer i et mindre fald i ICER-estimatet til ca. [REDACTED] DKK.

Medicinerådet bemærker, at sotorasib administreres oralt og dagligt, hvorimod docetaxel gives i.v. hver tredje uge. Medicinerådet vurderer, at de fleste patienter vil foretrække administrationsformen og de færre hospitalsbesøg forbundet med behandling med sotorasib.



6. Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Register Årsrapport 2021 [internet]. Tilgængelig fra: www.lungetcancer.dk
2. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2016;387(10026):1415–26.
3. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation . *New England Journal of Medicine*. 2021;384(25):2371–81.
4. Jänne PA, van den Heuvel MM, Barlesi F, Cobo M, Mazieres J, Crinò L, 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 - Journal of the American Medical Association*. 2017;317(18):1844–53.
5. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kraeft-i-tal/de-hyppigste-kræftformer/>
6. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/91/dk/countries/208/lunge-160-danmark-208.pdf>
7. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27(July):V1–27.
8. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Pallierende behandling af ikke- småcellet lungekræft. 2018.
9. Goulding RE, Chenoweth M, Carter GC, Boye ME, Sheffield KM, John WJ, et al. KRAS mutation as a prognostic factor and predictive factor in advanced/metastatic non-small cell lung cancer: A systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Treat Res Commun*. 2020;24:100200.
10. CHMP (EMA). Assessment report Lumykras (sotorasib) - EMA/706135/2021. 2021.
11. Saluja R, Cheng S, delos Santos KA, Chan KKW. Estimating hazard ratios from published Kaplan-Meier survival curves: A methods validation study. *Research Synthesis Methods*. 2019;10(3).
12. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: Reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Medical Research Methodology*. 2012;12.
13. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl*



Health Econ Health Policy [internet]. 2021;19(4):579–91. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33527304>

14. Nordjyllands R. Appendiks : Aldersjustering for sundheds- relateret livskvalitet. 2017;27–30.
15. Lewis G, Peake M, Aultman R, Gyldmark M, Morlotti L, Creeden J, et al. Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom. *Journal of International Medical Research*. 2010;38(1):9–21.
16. NICE. Nivolumab for previously treated non-squamous non-small-cell lung cancer [TA484]. 2017.
17. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:84.
18. NICE. Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer [TA347]. 2015;
19. NICE. Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after chemotherapy [TA520]. 2018;
20. Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;62(3):374–80.
21. Martí SG, Colantonio L, Bardach A, Galante J, Lopez A, Caporale J, et al. A cost-effectiveness analysis of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries. *Cost Eff Resour Alloc*. 2013;11(1):21.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Christa Haugaard Nyhus* (vikar for formanden) <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Anja Pagh <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Hjørdis Hjalting Schmidt <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Lotte Holm Land <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Svetlana Borissova <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Annie Lorenzen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Nina Hannover Bjarnason <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Amal Durakovic <i>Overlæge</i>	Dansk Lungemedicinsk Selskab
Steen Riisgaard de Blanck <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
<i>Selskabet ser sig repræsenteret af øvrige medlemmer og ønsker derfor ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
Nille Behrendt <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
<i>Selskabet ser sig repræsenteret af øvrige medlemmer og ønsker derfor ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Lunger Cancer Gruppe



Sammensætning af fagudvalg

<i>Deltager ikke</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Finn Klausen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

* Har ikke deltaget i udarbejdelsen af rapporten.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. september 2022	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Studiekarakteristika

I Tabel 31 nedenfor ses centrale studiekarakteristika for CodeBreak 100 (sotorasib) og SELECT-1 (docetaxel).

Tabel 31. Studiekarakteristika for CodeBreak 100 (sotorasib) og SELECT-1 (docetaxel)

	CodeBreak 100 (sotorasib) NCT03600883	SELECT-1 (docetaxel) NCT01933932
Formål	At undersøge effekt og sikkerhed af sotorasib i patienter med NSCLC med KRAS G12C-mutation, som er progredieret på forudgående behandlinger.	At undersøge effekt og sikkerhed af selumetinib + docetaxel mod placebo + docetaxel i patienter med NSCLC med KRAS-mutation, som er progredieret på førstelinjebehandling.
Publikationer – titel, forfatter, årstal, tidsskrift	Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation, Skoulidis et al. 2021, NEJM	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, Jänne et al. 2017, JAMA
Studietype og design	Single-arm fase II-forsøg.	Randomiseret kontrolleret fase III-forsøg.
Antal patienter	I alt blev 126 patienter inkluderet og modtog mindst én dosis sotorasib.	I alt blev 510 patienter randomiseret 1:1 til selumetinib + docetaxel eller placebo + docetaxel, hvoraf 256 blev randomiseret til sidstnævnte.
Primære ind- og eksklusionskriterier	Inklusion: <ul style="list-style-type: none">• Voksne patienter med histologisk eller cytologisk bekræftet lokalfremskreden eller metastatisk NSCLC.• Bekræftet svigt af mindst én tidligere systemisk behandling for uhelbredelig sygdom (skulle inkludere en PD-1/-L1-hæmmer og/eller platinbaseret kemoterapi).• Centralt bekræftet KRAS G12C-mutation (Therascreen KRAS RGQ PCR Kit).• Patienter med målbar sygdom iht. RECIST v. 1.1-kriterier ved baseline.	Inklusion: <ul style="list-style-type: none">• Voksne patienter med histologisk eller cytologisk bekræftet lokalfremskreden eller metastatisk NSCLC.• Bekræftet svigt af én tidligere systemisk behandling for uhelbredelig sygdom.• Centralt bekræftet KRAS-mutation, som enten var codon 12, 13 eller 64 (Cobas KRAS Mutation Test, Roche Molecular Systems).• Patienter med målbar sygdom iht. RECIST v. 1.1-kriterier ved baseline.



- Patienter med ECOG-performance status score 0 eller 1.
- Patienter med ECOG-performance status score 0 eller 1.

Eksklusion:

- Aktive hjernemetastaser (for patienter, som tidligere har fået resekeret eller strålebehandlet en hjernemetastase, skulle behandlingen være afsluttet > 4 uger inden start af sotorasibbehandling) samt: 1) neurologiske følgevirkninger ≤ grad 2, 2) hvis relevant være på stabil dosis af dexamethason, 3) have opfølgende MR-scanning, som ikke viste nye læsioner.
- > 3 tidligere systemiske onkologiske behandlinger.
- Tidligere systemisk behandling indenfor < 28 dage før start af sotorasibbehandling.
- Tidligere behandling med en KRAS G12C-hæmmer.
- Myokardieinfarkt < 6 mdr. før start af sotorasibbehandling.
- Mavetarmsygdomme, som kan forhindre optag af sotorasib (f.eks. ukontrolleret inflammatorisk tarmsygdom).

Eksklusion:

- Småcellet lungekræft eller blandet histologi.
- Mere end én tidligere systemisk behandling for lokalavanceret eller metastatisk sygdom.
- Tidligere systemisk behandling indenfor < 30 dage før start af studiebehandling.
- Hjernemetastaser eller rygmarvskompression ved baseline (fraset asymptomatiske, behandlede eller stabile tilfælde, som ikke har krævet behandling med kortikosteroider eller antikonvulsiva i > fire uger inden screening).
- Samtidig behandling med andre antineoplastiske lægemidler.
- Tidligere behandling med docetaxel eller en Mitogen-Activated Protein Kinase (MEK)-hæmmer.
- Stråleterapi < 4 uger inden start af studiebehandling.

Intervention	Sotorasib [960 mg én gang dagligt (8 stk. tabletter af 120 mg)]	Selumetinib [75 mg to gange dagligt (3 tabletter af 25 mg)] + docetaxel [75 mg/m ² som i.v.-infusion på dag 1 i en 21-dages cyklus]
Komparator(er)	-	Placebo + docetaxel [75 mg/m ² som i.v.-infusion på dag 1 i en 21-dages cyklus]
Opfølgningstid	Den mediane opfølgningstid var 15,3 mdr. [interval: 1,1; 18,4]. Radiologiske undersøgelser for progression blev foretaget ved baseline og derpå hver 6. uge de første 8 opfølgninger og herefter hver 12. uge. Undersøgelserne fortsatte indtil radiologisk progression, indtil ophørskriterier blev mødt eller indtil studiets afslutning.	Den mediane opfølgningstid for OS var 12,2 mdr. [IQR: 8,1; 16,8]. Den mediane opfølgningstid for OS var 4,2 mdr. [IQR: 0,6; 5,6]. Radiologiske undersøgelser for progression blev foretaget ved baseline og derpå hver 6. uge. Undersøgelserne fortsatte indtil radiologisk progression, indtil ophørskriterier blev mødt eller indtil studiets afslutning.



Endepunkter	Det primære endepunkt var objektiv responsrate (ORR). Sekundære endepunkter inkluderede overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS), varighed af respons (DoR), <i>disease control rate</i> , helbredsrelateret livskvalitet samt sikkerhed, herunder uønskede hændelser og behandlingsophør grundet uønskede hændelser.	Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS). Sekundære endepunkter inkluderede overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR), varighed af respons (DoR), <i>disease control rate</i> samt sikkerhed, herunder uønskede hændelser og behandlingsophør grundet uønskede hændelser.
Analysemetode	Analyser er foretaget i henhold til ITT-princippet (for sikkerhed 'as treated'-populationen). Kaplan-Meier-estimatoren blev anvendt til at estimere OS og PFS. Data for HRQoL og sikkerhed er opsummeret deskriptivt.	Analyser er foretaget i henhold til ITT-princippet (for sikkerhed 'as treated'-populationen). Kaplan-Meier-estimatoren blev anvendt til at estimere OS og PFS, og en stratificeret <i>log-rank</i> test blev anvendt i sammenligningerne mellem intervention og komparator. En stratificeret <i>Cox proportional hazards model</i> blev anvendt til at estimere HR for OS og PFS. Data for sikkerhed er opsummeret deskriptivt.
Subgruppe-analyser	Der er indsendt en deskriptiv subgruppeanalyse, hvor patienter er grupperet baseret på antal tidligere behandlingslinjer (se Tabel 10). I hovedpublikationen vises en række eksploratoriske subgruppeanalyser baseret på forskellige biomarkører. Disse indgår ikke i selve ansøgningen.	<i>A priori</i> subgruppeanalyser for OS og PFS inkluderede bl.a.: alder, køn, rygestatus, metastatisk sygdom, ECOG-performance status score samt KRAS-mutationstype.

9.2 Upubliceret registerundersøgelse vedrørende karakteristika for danske patienter med KRAS G12C-mutation

I Tabel 32 nedenfor fremgår der baselinekarakteristika for [redacted] danske patienter med KRAS G12C fra et upubliceret dansk registerstudie, som anvendes i ansøgningen.

Tabel 32. Baselinekarakteristika (ved start af førstelinjebehandling medmindre andet angives)

Baselinekarakteristika	Patienter med KRAS G12C N = XXXX
Alder ved start af hhv. 1L, 2L og 3L systemisk behandling (gns.)	[redacted]
Hjernemetastaser (%)	[redacted]
ECOG-performance status, hhv. PS0, PS1, PS2	[redacted]



Baselinekarakteristika	Patienter med KRAS G12C N = XXXX
Køn (% kvinder)	XXXX
Metastatisk sygdom ved diagnose (% i stadie IV)	XXXX
Tidligere eller nuværende rygere (%)	XXXX

¹ Alder ved opstart af den pågældende behandlingslinje; ² Øvrige patienter (10 %) er PS ≥ 3 eller PS-score mangler; ³ Data mangler for 11 % af patienterne.

9.3 Oversigt over variable inkluderet i probabilistisk sensitivitetsanalyse

Parameter	Statistisk fordeling antaget i PSA
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX



Parameter	Statistisk fordeling antaget i PSA
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX



Parameter	Statistisk fordeling antaget i PSA
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]



Parameter	Statistisk fordeling antaget i PSA
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX
XXX	XXX



Parameter	Statistisk fordeling antaget i PSA
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX
XXXX	XXXX

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk