

Medicinrådets anbefaling vedr. amivantamab til behandling af EGFR exon 20ins-positiv ikke- småcellet lungekræft

Efter svigt af platinbaseret kemoterapi

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 26. april 2023

Ikrafttrædelsesdato 27. april 2023

Dokumentnummer 157516

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Amivantamab (Rybrevant)

Indikation Amivantamab som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med aktiverende epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR) exon 20-insertionsmutationer efter svigt af platinbaseret behandling.

Lægemiddelfirma Janssen-Cilag A/S

ATC-kode L01FX18

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 13. december 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 13. januar 2023

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 10. marts 2023

Rådets anbefaling 26. april 2023

Sagsbehandlingstid 103 dage

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende lungekræft



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** amivantamab til behandling af EGFR exon 20ins-positiv ikke-småcellet lungekræft efter svigt af platinbaseret kemoterapi.

Amivantamab har vist effekt i form af respons på behandlingen, men Medicinrådet vurderer, at det er usikkert, om amivantamab forlænger patienternes levetid sammenlignet med de nuværende behandlingsmuligheder.

Datagrundlaget er spinkelt, da amivantamab alene er undersøgt i et ukontrolleret fase 1-studie. Ydermere er amivantamab betydelig dyrere end de behandlinger, patienterne får i dag. Derfor kan Medicinrådet ikke på nuværende tidspunkt anbefale amivantamab som standardbehandling.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet amivantamab til behandling af patienter med EGFR exon 20-insertion (20ins)-positiv ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) efter progression på platinbaseret kemoterapi.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Janssen-Cilag A/S.

Ikke-småcellet lungekræft med EGFR exon 20ins-mutationer

I Danmark diagnosticeres omkring 2.800 patienter om året med uhelbredelig NSCLC [1], hvis behandlingsmål er symptomlindring og levetidsforlængelse. Aktiverende mutationer i epidermal vækstfaktorreceptor (*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)) er en af de hyppigste onkogene mutationer i NSCLC med en frekvens på omkring 12,0 % af alle nydiagnosticerede tilfælde i Danmark [2]. En af disse mutationer er exon 20ins-mutationer, der forekommer i omkring 1-12 % af alle EGFR-muterede NSCLC-tumorer [3]. Patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC har dårligere prognose end patienter med mere klassiske EGFR-mutationer med en median overlevelse på ca. 16,2 måneder sammenlignet med 25,5 måneder for patienter med de mere klassiske EGFR-mutationer [4].

Det estimeres, at omkring 10-16 patienter om året vil blive diagnosticeret med EGFR exon20ins-positiv NSCLC i Danmark, og at omkring 6-8 patienter vil være kandidater til behandling med amivantamab efter svigt af platinbaseret kemoterapi.

Amivantamab

Amivantamab er et bispecifikt antistof targeteret mod aktiverende og resistente EGFR-mutationer samt MET- (*mesenchymal-epithelial transition*) mutationer og amplifikationer.

Den anbefalede dosis er:

- 1.050 mg for patienter < 80 kg
- 1.400 mg for patienter ≥ 80 kg.

Amivantamab administreres som intravenøs injektion én gang om ugen de første fire uger efterfulgt af administration hver anden uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Nuværende behandling i Danmark

Der findes ikke en targeteret standardbehandling til patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC. Patienterne bliver behandlet iht. danske kliniske retningslinjer, og den behandling patienterne får afhænger af bl.a. deres mutationsstatus, mængden af



overfladeproteinet *Programmed-Death-Ligand 1* (PD-L1), sygdomsudbredning og almen tilstand.

[5]. De fleste patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC behandles med de kemoterapeutiske præparater docetaxel eller pemetrexed efter svigt af platinbaseret kemoterapi.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af amivantamab er baseret på en uforankret indirekte sammenligning mellem amivantamab fra et ukontrolleret klinisk fase I-studie (CHRYSALIS) med en kunstig komparatorarm baseret på *real world evidence* (RWE). Den kunstige komparatorarm består af patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC, som er progredieret på platinbaseret kemoterapi og efterfølgende har modtaget forskellige behandlinger, bl.a. checkpoint-hæmmere, EGFR-hæmmere og ikke-platinbaseret kemoterapi (RWD-patientpopulation). Data stammer fra adskillige *real world data* (RWD)-kilder, og i analysen er der justeret for forskelle i prognostiske variable ved brug af vægtning. Ansøger har indsendt analyser på baggrund af tre forskellige RWD-patientpopulationer; en kohorte, hvor der indgår data fra USA (USA-RWD-patientpopulation), en kohorte, hvor der indgår data fra Europa, (EU-RWD-patientpopulation) samt en kohorte bestående af data fra både EU og USA-kohorterne (USA + EU-RWD-patientpopulation). Ansøgers hovedanalyse baseres på USA + EU-RWD-patientpopulationen, mens Medicinrådets hovedanalyse tager udgangspunkt i USA-RWD-patientpopulationen, da det med denne population er muligt at justere for nogle væsentlige prognostiske variable ("antal lokation med metastaser" og performancestatus), se afsnit 2.4.1. Nedenfor præsenteres kun de vægtede estimater, der indgår i Medicinrådets hovedanalyse.

Resultaterne fra den indirekte sammenligning indikerer, at patienter lever længere og progredierer senere på behandling med amivantamab sammenlignet med RWD-patientpopulationen, jf. nedenstående tabel.

	Amivantamab (CHRYSALIS) n = 114	RWD- patientpopulation (USA) [§] n = 195	Estimeret forskel (absolut, relativ)
Median OS, mdr. (95 % CI)	22,77 (17,48; NE)	■ ■	■ ■
Median PFS, mdr. (95 % CI)	6,93 (5,55; 8,64)	■ ■	■ ■
ORR (95 % CI)	36,8 %	■	■ ■

[§]Blandet komparatorarm af patienter, der har modtaget forskellige behandling, se bilag 5 *Estimerede effektestimater på baggrund af den indirekte sammenligning. OS = samlet overlevelse; PFS = progressionsfri overlevelse; ORR = overall responsrate.



Der foreligger livskvalitetsdata fra meget få patienter fra CHRYSALIS og intet data fra RWD-patientpopulationen, hvorfor livskvalitetsdata ikke inddrages i vurderingen af klinisk effekt. De hyppigste bivirkninger ved behandling med amivantamab er udslæt, infusionsrelaterede reaktioner, negletoksicitet samt mave-tarm bivirkninger, hvilket er bivirkninger, der er sammenlignelige med de tidligere generationer af EGFR-hæmmere (første- og andengenerations EGFR-hæmmere), og som sjældent er livstruende. Samlet set vurderer Medicinrådet, at bivirkningsprofilen for amivantamab ikke er værre end for docetaxel eller pemetrexed. Vurderingen skal dog tages med forbehold for, at der fortsat er meget begrænsede sikkerhedsdata for – og klinisk erfaring med – amivantamab.

Den indirekte sammenligning mellem amivantamab og RWD-patientpopulationen er forbundet med væsentlig usikkerhed, da der er grundlæggende forskelle mellem data fra et interventionelt klinisk studie og RWE, som vanskeliggør sammenligningen. Patienter, som er fulgt og behandlet i almindelig klinisk praksis, har ikke været igennem den samme selektion, som tilfældet er for et regulært klinisk forsøg. Derudover foreligger der mere begrænset baggrundsinformation for RWD-patientpopulationen, og patienterne har ikke været fulgt med samme monitoreringsplan som i det kliniske studie, hvilket kan være af betydning f.eks. ved sammenligning af progressionsdata.

Ansøger har baseret den indirekte sammenligning på en analyse, hvor der justeres for forskelle i prognostiske variable ved brug af vægtning, hvilket betyder, at den kunstige komparatorarm så vidt muligt ligner patientpopulationen i CHRYSALIS-studiet, hvad angår de variable, der indgår i vægtningen. På trods af disse justeringer, som er med til at reducere usikkerheden ved sammenligningen, skal resultaterne fra den indirekte sammenligning tages med store forbehold.

I den kunstige komparatorarm har RWD-patientpopulationen modtaget andre behandlinger end danske patienter, som overvejende modtager enten docetaxel eller pemetrexed. Ansøger har også indsendt resultater fra en indirekte sammenligning mellem amivantamab og lægemiddelklassen 'ikke-platinbaseret kemoterapi', men denne analyse er for usikker til at kunne ligge til grund for Medicinrådets hovedanalyse. Det skyldes, at det ikke er muligt at justere for forskelle i prognostiske variable ved brug af vægtning i denne sammenligning. Denne afvigelse mellem RWD-patientpopulationen og dansk klinisk praksis bidrager med usikkerhed, men er formentlig af mindre betydning for vurdering af effekten, da der ikke forventes at være stor forskel i effekt af de forskellige lægemiddelklasser efter svigt af platinbaseret kemoterapi.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en *partitioned survival model*, der sammenligner amivantamab med den kunstige komparatorarm. Modellen består af tre stadier: progressionsfri sygdom, progredieret sygdom og død.

Analysen tager udgangspunkt i OS- og PFS-effektdata fra den indirekte sammenligning mellem amivantamab fra CHRYSALIS-studiet og den kunstige komparatorarm baseret på RWE-udtræk fra USA. Til at modellere helbredsrelateret livskvalitet har ansøger benyttet EQ-5D-3L-data fra en tidligere NICE-vurdering, som er tilføjet i modellens stadier. I modellen antages det, at der inden for samme stadie er ens livskvalitet uanset behandling.



Medicinerådet har vurderet den indsendte analyse og antagelserne for denne. Der er foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler det mest sandsynlige forløb i dansk klinisk praksis. Medicinerådets ændringer i analysen inkluderer primært valg af komparatorpopulation, hvor der indgår data fra USA (USA-RWD-patientpopulation), fremskrivningerne af den samlede overlevelse samt opdatering af omkostninger.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger ved ibrugtagning af amivantamab er ca. [REDACTED] DKK pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY). Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Tabel A. Resultatet af Medicinerådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Amivantamab	RWD-patientpopulation (USA)	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	2,21	1,35	0,86
Totale QALY	1,38	0,83	0,55
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 874.400	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 1.365.497	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	

Budgetkonsekvenser

Medicinerådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af amivantamab som mulig standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med komparator. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 5,4 mio. DKK i år 5. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 7 patienter om året fra år 3.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Ikke-småcellet lungekræft med EGFR exon 20ins-mutation.....	12
1.3	Amivantamab.....	13
1.4	Nuværende behandling	14
2.	Effekt og sikkerhed	15
2.1	Litteratursøgning.....	15
2.2	Kliniske studier.....	15
2.2.1	CHRYSALIS [13].....	17
2.2.2	RWD-databaseudtræk	18
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	20
2.3.1	Population.....	22
2.3.2	Intervention	26
2.3.3	Komparator	26
2.3.4	Effektmål	29
2.4	Sammenligning af effekt	30
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	30
2.4.2	Oversigt over effektestimater	36
2.4.3	Samlet overlevelse (OS)	39
2.4.4	Progressionsfri overlevelse	46
2.4.5	Overall responsrate (ORR)	52
2.4.6	Livskvalitet	54
2.5	Sammenligning af sikkerhed	54
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	57
3.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	58
3.1	Analyseperspektiv.....	58
3.2	Model.....	59
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	60
3.4	Omkostninger	62
3.4.1	Lægemedelomkostninger	62
3.4.2	Hospitalsomkostninger	63
3.4.3	Bivirkningsomkostninger	65
3.4.4	Efterfølgende behandlinger	66
3.4.5	Patientomkostninger	69
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	69
3.6	Resultater.....	70
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	70
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	71



4.	Budgetkonsekvenser	75
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	75
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	75
5.	Diskussion.....	76
6.	Referencer	77
7.	Sammensætning af fagudvalg	80
8.	Versionslog	82
9.	Bilag 1.....	83
9.1	Liste over single-arm studier på EGFR exon 20ins-positiv NSCLC identificeret ved systematisk litteratursøgning.	83
10.	Bilag 2	85
10.1	Inklusions og eksklusionskriterier i CHRYSALIS	85
11.	Bilag 3	89
11.1	Karakteristika for de inkluderede RWD-databaser	89
12.	Bilag 4.....	93
12.1	Baselinekarakteristika fra CHRYSALIS og ESME-, NGM- og PHE-databaserne	93
13.	Bilag 5	94
13.1	Oversigt over behandlinger, som RWD-patientpopulationen fra EU+ USA modtager, opgjort efter lægemiddelklasse	94
14.	Bilag 6.....	98
14.1	IPW-ATT og kovariat justering	98
15.	Bilag 7 Subgruppeanalyser	99
15.1	OS-data	99
15.2	PFS-data	103
15.3	TTNT-data	107
16.	Bilag 8.....	109
16.1	Oversigt over bivirkningshændelser for amivantamab, checkpoint- hæmmere, EGFR-hæmmere og ikke-platinbaseret kemoterapi.....	109
17.	Bilag 9.....	120



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 80.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
BSA:	Kropsoverfladeareal
DLCG:	Dansk Lunge Cancer Gruppe
DLCR:	Dansk Lunge Cancer Register
EGFR:	Epidermal vækstfaktorreceptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life 5-Dimensions</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICER:	Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (<i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
LY:	Leveår (<i>Life Year</i>)
MET:	<i>Mesenchymal-Epithelial Transition</i>
NGS:	<i>Next-Generation-Sequencing</i>
NSCLC:	Ikke småcellet lungekræft (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
NSCLC-SQA:	<i>Non-small cell lung cancer symptom assessment questionnaire</i>
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i>)
PD-L1:	<i>Programmed-Death-Ligand 1</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression-free survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PRO:	<i>Patient reported outcomes</i>
PS:	Performance status



PSA:	Probabilistisk sensitivitetsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusterede leveår (<i>Quality Adjusted Life Year</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
RWD:	<i>Real World Data</i>
RWE:	<i>Real World Evidence</i>
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TKI:	Tyrosinkinasehæmmer (<i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>)
TOT:	Time on treatment
TTND:	Tid til næste behandling (<i>Time to Next Treatment</i>)
WHO:	<i>World Health Organization</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet amivantamab til behandling af patienter med EGFR exon 20ins-positiv ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) efter svigt af platinbaseret kemoterapi.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Janssen-Cilag A/S.

Janssen-Cilag A/S fik betinget markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 9. december 2021.

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 Ikke-småcellet lungekræft med EGFR exon 20ins-mutation

Omkring 4.800 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [6]. Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % NSCLC [7]. NSCLC inddeles i planocellulære (ca. 25 % af patienterne) og ikke-planocellulære tumorer (ca. 75 % af patienterne). Langt de fleste ikke-planocellulære tumorer er adenokarcinomer.

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, forvirring og kognitive problemer.

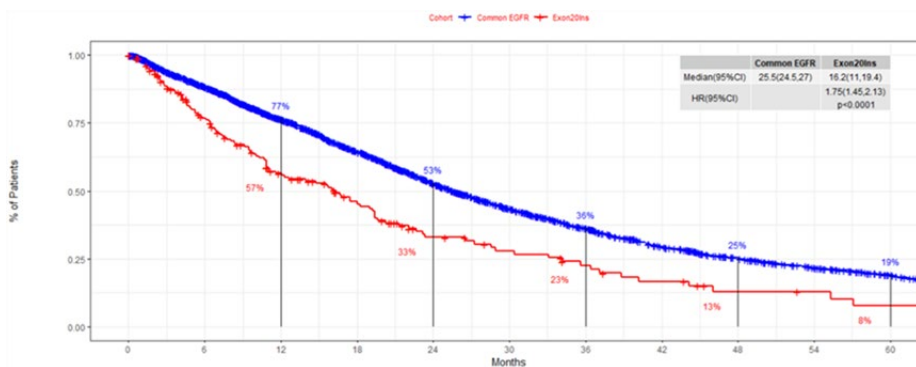
Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG) og Dansk Lunge Cancer Registers (DLCR) seneste årsrapport for danske patienter med lungekræft viser, at omkring 2.800 patienter om året diagnosticeres med uhelbredelig sygdom, som klassificeres som stadie IIIB-IV sygdom. 1- og 5-årsoverlevelseshraten for danske patienter med lungekræft i stadie IIIB-IV var i 2020 hhv. ca. 45 % og 9 % [1].

Behandlingsmålet for uhelbredelig NSCLC er symptomlindring og levetidsforlængelse. Patienter med uhelbredelig NSCLC kan få forskellige typer behandling afhængig af tumorkarakteristika. Hvis tumoren har mutationer, som en behandling kan målrettes mod, er en såkaldt targeteret behandling første valg. En af de hyppigste onkogene mutationer i NSCLC er aktiverende mutationer i epidermal vækstfaktorreceptor (*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)). De findes overordnet i patienter med ikke-planocellulær NSCLC med en frekvens på omkring 12,0 % af alle nydiagnosticerede tilfælde i Danmark [2]. NSCLC med aktiverende mutationer i EGFR findes i overvægt hos



yngre kvinder, der ikke har røget tidligere [8,9]. Over 90 % af mutationer i EGFR er enten exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-mutation [10], fremadrettet kaldt de klassiske EGFR-mutationer. De resterende 10 % dækker over mere sjældne mutationer, herunder exon 20-insertion (20ins)-mutationer. EGFR exon 20ins-mutationer forekommer i omkring 1-12 % af alle EGFR-muterede NSCLC-tumorer [3].

Patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC har dårligere prognose end patienter med mere klassiske EGFR-mutationer med omkring 75 % øget hazard for død og 93 % øget hazard for sygdomsprogression eller død ved behandling med EGFR-tyrosinkinasehæmmere (TKI'er) jf. et kohorte-studie fra Flatiron databasen [4], se Figur 1. Kohorte-studiet viste, at patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC havde en median overlevelse på 16,2 måneder sammenlignet med 25,5 måneder for patienter med de mere klassiske EGFR-mutationer [4]. Det er uklart, om prognosen hos patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC er sammenlignelig med NSCLC-patienter uden targeterbare mutationer, som muligvis har bedre prognose efter indførelsen af immunterapi.



Figur 1. Overlevedesdata fra et real-world kohorte-studie på patienter med EGFR 20ins-mutation sammenlignet med de mere klassiske EGFR-mutationer [4]

Det estimeres, at omkring 10-16 patienter om året vil diagnosticeres med EGFR exon20ins-positiv NSCLC i Danmark, og at omkring 6-8 patienter vil være kandidater til behandling med amivantamab efter progression på platinbaseret kemoterapi.

1.3 Amivantamab

Amivantamab er et bispecifikt antistof targeteret mod aktiverende og resistente EGFR-mutationer og MET-mutationer og amplifikationer.

Amivantamab fik en betinget anbefaling af EMA den 9. december 2021 som det første lægemiddel rettet mod EGFR exon 20ins-positiv NSCLC med følgende indikation:

Amivantamab som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med aktiverende epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR) Exon 20-insertionsmutationer, efter svigt af platinbaseret behandling.



Anbefalingen er betinget af, at lægemiddelvirksomheden indsender opfølgende data på effekten og sikkerheden af amivantamab fra et igangværende fase III-studie, PAPHON (amivantamab i kombination med kemoterapi vs. kemoterapi hos patienter med uheldredelig EGFR exon 20ins-positiv NSCLC) [11].

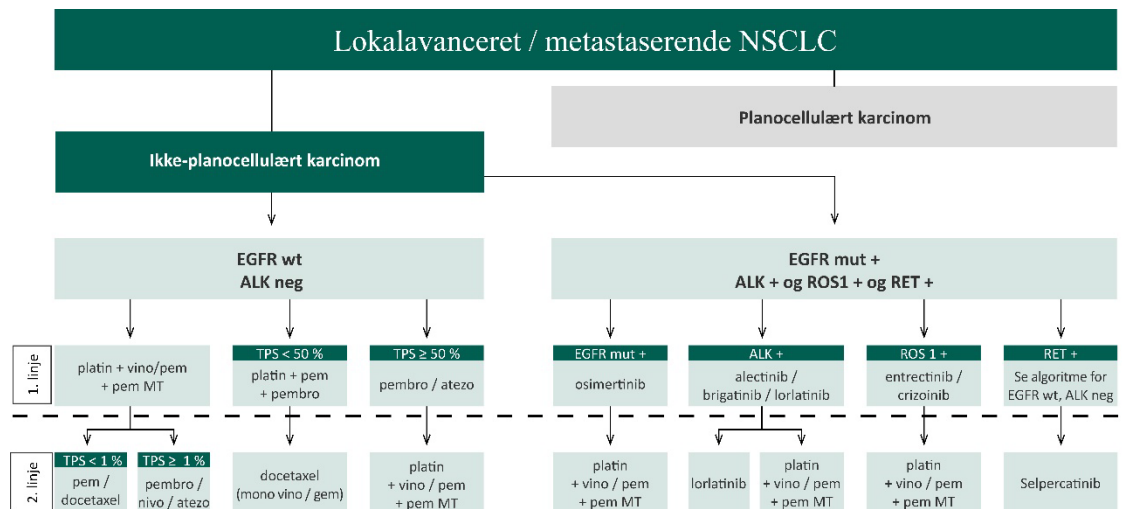
Den anbefalede dosis er:

- 1.050 mg for patienter < 80 kg
- 1.400 mg for patienter ≥ 80 kg.

Amivantamab administreres som intravenøs injektion én gang om ugen de første fire uger efterfulgt af administration hver anden uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

1.4 Nuværende behandling

Exon 20ins-mutationen i EGFR detekteres med NGS-teknologi (*next-generation-sequencing*), hvilket er en standardmetode i dansk klinisk praksis. Patienterne diagnosticeres dermed rutinemæssigt i Danmark, men behandles ikke med en targeteret standardbehandling i nuværende dansk klinisk praksis. Patienter bliver behandlet iht. danske kliniske retningslinjer [12], og hvilken behandling patienterne får afhænger af bl.a. deres mutationsstatus, PD-L1-ekspression, sygdomsudbredning og almen tilstand. Behandlingsalgoritmen for patienter med lokalavanceret/metastatisk NSCLC og ikke-planocellulær histologi ses i Figur 2.



Figur 2. Behandlingsalgoritme for patienter med lokalavanceret/metastatisk NSCLC og ikke-planocellulær histologi (adapteret fra [12]). Vino = vinorelbin; pem = pemetrexed; MT = maintenance; atezo = atezolizumab; pembro = pembrolizumab.

[5]. Denne patientpopulation vil i udgangspunktet behandles som patienter uden de klassiske mutationer i EGFR eller translokationer i anaplastisk lymfomkinase (ALK). Som det fremgår af Figur 2, vil de fleste af disse patienter (EGFR wt og ALK neg) modtage 1.



linjebehandling med platinbaseret kemoterapi, enten i kombination med checkpoint-hæmmer-immunterapi eller alene og vil derfor være kandidater til 2. linjebehandling med amivantamab ved tilstedeværelsen af EGFR exon 20ins. Patienter, der modtager 1. linjebehandling med immunterapi som monoterapi, vil modtage 2. linjebehandling med platinbaseret kemoterapi og vil derfor være kandidater til 3. linjebehandling med amivantamab ved tilstedeværelse af EGFR exon 20ins.

Da patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC ikke modtager en targeteret standardbehandling i Danmark, repræsenterer de en blandet patientpopulation, hvad angår de behandlinger, de modtager. Medicinrådet vurderer, at behandlingen af de fleste patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC efter svigt af platinbaseret kemoterapi vil være enten docetaxel eller pemetrexed.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

En systematisk litteratursøgning blev udført for at identificere og analysere den evidens, der findes for patienter med EGFR exon 20 ins-positiv NSCLC. Ingen randomiserede kliniske studier (RCT) blev fundet, men 12 ukontrollerede studier blev identificeret (se Bilag 1). Disse studier dækkede over EGFR-hæmmere, der kun vil præsentere en afgrænset del af de behandlinger, patienter med EGFR exon 20 ins-positiv NSCLC vil modtage i Danmark, eller over behandlinger, der endnu ikke er taget i brug i Danmark. Et af de identificerede studier er CHRYSALIS, et ukontrolleret studie, der havde til formål at undersøge den optimale dosis for amivantamab samt effekten og sikkerheden hos patienter med uhelbredelig NSCLC, enten som monoterapi eller i kombination med lazertinib.

Pga. begrænsninger ved den identificerede evidens har ansøger i stedet identificeret patienter i databaser i USA og Europa, (*real world data* (RWD)), med henblik på at generere *real world*-evidens (RWE). Ansøger har anvendt inklusions-og eksklusionskriterierne fra det underliggende studie for amivantamab, CHRYSALIS, på patienterne i databaserne for at konstruere en kunstig komparatorarm med patienter med EGFR exon 20 ins-positiv NSCLC. Disse patienter har modtaget en blanding af forskellige behandlinger, der dækker over TKI'er (EGFR-hæmmere), immunterapi og kemoterapi.

2.2 Kliniske studier

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



Table 1. Oversigt over inkluderede studier og RWE

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
CHRYSALIS [NCT02609776] [13]	Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC Kohorte D: Patienter med EGFR exon 20ins- mutation, der tidligere er blevet behandlet med platinbaseret kemoterapi	Amivantamab	Ingen, et ukontrolleret studie	OS, PFS, ORR, TTNT, livskvalitet (NSCLC-SAQ og EQ-5D-5L) og sikkerhed (\geq grad 3 uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser og behandlingsophør grundet uønskede hændelser).	OS, PFS og \geq grad 3 uønskede hændelser (rapporteret i > 5 % af patienterne).
RWE	Voksne patienter med uhelbredelig EGFR exon 20ins-positiv NSCLC, som har progredieret på platinbaseret kemoterapi	Kunstig komparatorarm genereret ved RWD- databaseudtræk, hvor der indgår en række lægemiddelklasser	Ingen	OS, PFS, ORR og TTNT. Begrænset sikkerhedsmål fra eksterne kilder og produktresumé.	OS, PFS og \geq grad 3 uønskede hændelser fra eksterne kilder og produktresumé.

OS = overlevelse, PFS = progressionsfri overlevelse, ORR = objektiv responsrate; TTNT = *time-to-next-treatment*, NSCLC-SAQ = *non-small cell lung cancer symptom assessment questionnaire*, EQ-5D-5L = *European Quality of Life 5 Dimension 5 Level*

Jf. afsnit 1.3 har amivantamab modtaget en markedsføringstilladelse, der er betinget af, at lægemiddelvirksomheden indsender opfølgende data (tidsfrist 31. marts 2023) fra et igangværende studie, PAPILLON (NCT04538664), der undersøger effekten af amivantamab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene som 1. linjebehandling af patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC. Studiet startede i oktober 2020 og forventes afsluttet i november 2024. Derudover bliver amivantamab aktuelt undersøgt i en række andre studier, enten som monoterapi eller kombinationsterapi, til både patienter med NSCLC (uafhængigt af exon 20ins-mutationsstatus) samt en række andre kræfttyper, se [liste over amivantamab-studier](#).



2.2.1 CHRYSALIS [13]

CHRYSALIS er et open-label, multicenter, ukontrolleret fase I-dose-eskaleringsstudie i to dele. Studiet inkluderede patienter med uhelbredelig NSCLC og havde til formål at:

- **Del 1:**
 - Bestemme den anbefalede fase II-dosis, både som monoterapi og som kombinationsterapi med lazertinib
- **Del 2:**
 - Evaluere sikkerheden og tolerabiliteten af amivantamab
 - Vurdere anti-tumor effekten af amivantamab som monoterapi og i kombination med lazertinib

Studiets anden del bestod af tre kohorter, designet til at karakterisere sikkerheden og farmakokinetikken af amivantamab samt undersøge den kliniske aktivitet i molekylært definerede tumorsubgrupper. De tre kohorter var:

- **Kohorte C:** behandling med amivantamab monoterapi hos patienter med primær EGFR-mutationer eller MET amplifikationer/mutationer efter progression på en EGFR TKI.
- **Kohorte D:** behandling med amivantamab monoterapi hos patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC, som ikke har tidligere modtaget exon 20ins-specifik TKI, inklusive patienter, der tidligere har modtaget platinbaseret kemoterapi.
- **Kohorte E:** behandling med amivantamab i kombination med lazertinib hos patienter med EGFR exon 19-deletion eller exon 21-L858R-aktiverende mutationer, der har progredieret på behandling med en 1., 2. eller 3. generations TKI, f.eks. osimertinib.

Patienter i kohorte D ligger til grund for denne vurdering. Ved data-cut i juni 2020 havde 114 patienter i kohorte D modtaget behandling med amivantamab, hvoraf 81 patienter udgjorde kohortens primære effektivitetspopulation (respons-evaluerbare med ≥ 3 vurderinger siden juni 2020). Ved data-cut i oktober 2020 havde alle 114 patienter været vurderet ≥ 3 gange og blev inkluderet i den udvidede effektivitetspopulation. Ved data-cut oktober 2020 havde 129 patienter i kohorte D modtaget amivantamab og blev inkluderet i den udvidede sikkerhedspopulation, se Tabel 2.

Tabel 2. Patientpopulationer i kohorte D

Behandling	Primær effektivitetspopulation	Udvidet effektivitetspopulation	Udvidet sikkerhedspopulation
Antal patienter	81	114	129
Definition	Patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC efter platinbaseret kemoterapi,	Patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC efter platinbaseret	Patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC efter



Behandling	Primær effektivitetspopulation	Udvidet effektivitetspopulation	Udvidet sikkerhedspopulation
	der er blevet vurderet ≥ 3 gange for sygdomsprogression siden juni 2020	kemoterapi, der er blevet vurderet ≥ 3 gange for sygdomsprogression siden oktober 2020. I vurderingen indgår der data for denne effektivitetspopulation ved data-cut marts 2021	platinbaseret kemoterapi, der har modtaget amivantamab ved data-cut i oktober 2020
Median opfølgningstid	9,7 måneder	12,5 måneder	7,9 måneder

Studiets primære effektmål i del 2 var objektiv responsrate (ORR), behandlingsvarighed (*duration of response* = DOR), *clinical benefit rate* (CBR) jf. RECIST (*Response Criteria in Solid Tumours* version 1.1) og uønskede hændelser jf. NCICTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* version 4.03). Sekundære effektmål i studiets del 2 var bl.a. overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS) og tid til behandlingssvigt. Eksplorative effektmål var livskvalitet målt med NSCLC-SAQ og EQ-5D-5L. ORR og PFS blev både vurderet af investigator og af en uafhængig review komité.

Bilag 2 giver en oversigt over studiets inklusions- og eksklusionskriterier. Udover studiets inklusions- og eksklusionskriterier skulle patienter i kohorte D være diagnosticeret med EGFR exon 20ins-mutation og måtte ikke tidligere have modtaget behandling med en TKI med aktivitet mod EGFR exon 20ins-mutationer (f.eks. poziotinib).

Ansøger har indsendt data (som data-on-file) fra den udvidede effektivitetspopulation (n = 114) fra marts 2021, som derfor ligger til grund for vurderingen. Samme data findes også i EMA's EPAR [11].

2.2.2 RWD-databaseudtræk

For at generere en komparatorarm, der vil kunne anvendes til en indirekte sammenligning med data fra kohorte D i CHRYSALIS-studiet, har ansøger inddraget RWD fra adskillige kilder ved – i videst muligt omfang – at anvende inklusions- og eksklusionskriterierne for kohorte D fra CHRYSALIS. Patienterne karakteriseres ved at have EGFR exon 20ins-positiv NSCLC og tidligere have progredieret på platinbaseret kemoterapi. Tabel 3 viser de anvendte inklusions- og eksklusionskriterier, og Tabel 4 viser de inkluderede databaser samt deres oprindelse.



Tabel 3. Inklusions- og eksklusionskriterier fra kohorte D i CHRYSALIS, som også delvist er anvendt til at selekttere patienter fra RWD-datakilder

Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
<ul style="list-style-type: none">• Stadium IIIB/C el. IV NSCLC• EGFR Exon 20ins• Alder \geq 18 år• Svigt af platinbaseret kemoterapi siden NSCLC-diagnose• Tidligere modtaget platinbaseret kemoterapi siden diagnose af uhelbredelig NSCLC eller 12 mdr. inden diagnose af uhelbredelig NSCLC• ECOG PS 0 el. 1• Hæmoglobin \geq 10 g/dL, ANC \geq 1,5 x 10⁹/L, blodplader \geq 75 x 10⁹/L, AST og ALT \leq 3 x ULN, total bilirubin \leq 1,5 ULN (patienter med Gilbert's syndrome kan deltage, hvis konjugeret bilirubin er indenfor normale værdier), serum kreatinin $<$ 1,5 x ULN el. beregnet/målt kreatinin clearance $>$ 50 mL/min/1,73m²• Ingen transfusioner eller brug af G-CSF 7 dage inden prøvetagning	<ul style="list-style-type: none">• Anamnese med særlige kardiovaskulære komorbiditeter• Dyb venetrombose eller lungeemboli indenfor 4 uger• Myokardieinfarkt, bryst smerter (angina), slagtilfælde, forbigående iskæmisk anfald, coronary/peripheral artery bypass graft eller ethvert akut coronary syndrome inden for 6 måneder• Ubehandlede hjernemetastaser• Anden primær kræftdiagnose (med undtagelse for hudkræft anden end basalcelle eller planocellulær hudkræft eller in situ livmoderhalskræft) indenfor 3 år• Leptomeningeal sygdom• HBV, HCV, andre infektiøse leversygdomme el. HIV• Sygehistorie med ILD, inclusive lægemiddel-induceret ILD el. pneumonit pga. stråler, der kræver behandling med langvarige steroider eller andre immunsuppressive midler inden for de sidste 2 år

ALT: alanin aminotransferase; ANC: *absolute neutrophil count*; AST: aspartat aminotransferase; G-CSF: granulocyte colony stimulating factors; HBV: hepatitis B; HCV: hepatitis C; HIV: *human immunodeficiency virus*; ILD: *interstitial lung disease*; ULN: *upper limit of normal*.

Tabel 4. Inkluderede databaser

Database	Lokation
Flatiron, ConcertAI og COTA	USA
PHE*	England
nNGM	Tyskland
CRISP	Tyskland
ESME**	Frankrig

CRISP: *the Clinical Research platform into molecular testing, treatment and outcome registry of non-Small cell lung carcinoma patients*; ESME: *Epidemiological Strategy and Medical Economics*; nNGM: *national Network Genomic Medicine*; PHE: *Public Health England*.

*Der foreligger ikke data på ORR eller PFS



**Der foreligger ikke data på ORR

Pga. manglende data kunne ikke alle kriterier anvendes ved udtræk fra alle databaser. Bilag 3 giver oversigt over, hvilke inklusions- og eksklusionskriterier der blev anvendt for de forskellige databaser. Baseret på databaserne blev der konstrueret 3 patientpopulationer:

1. USA: Bestående af de 3 amerikanske datakilder
2. EU: Bestående af de 4 europæiske datakilder
3. USA + EU: Bestående af alle 7 datakilder.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Table 5. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med uhelbredelig EGFR exon 20ins-positiv NSCLC, som har progredieret på platinbaseret kemoterapi.	Den forventede patientpopulation i dansk klinisk praksis vil svare til patientpopulationen i kohorte D i CHRYSALIS. I vurderingen inddrages RWE fra databaser både i Europa og USA. Det har ikke været muligt at justere for alle prognostiske variable i analyserne af RWD. Medicinrådets hovedanalyse vil basere sig på RWE fra USA, som vurderes forbundet med mindre usikkerhed pga. mulighed for justering for forskel i flere prognostiske variable ved brug af vægte. Se yderligere i afsnit 2.4.1.	Patientpopulationen fra kohorte D i CHRYSALIS-studiet samt RWE fra USA-databaser anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse.
Intervention	Amivantamab i.v. én gang om ugen de første fire uger efterfulgt af administration hver anden uge i følgende dosis: <ul style="list-style-type: none">• 1.050 mg for patienter < 80 kg	Medicinrådet vurderer, at ved anbefaling af amivantamab vil dosering i dansk klinisk praksis svare til dosering i CHRYSALIS, som også er den dosering, der er angivet i produktresuméet.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes den godkendte dosis for amivantamab.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	<ul style="list-style-type: none"> 1.400 mg for patienter \geq 80 kg <p>Amivantamab gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.</p>		
Komparator	<p>I mangel på standardbehandling jf. afsnit 1.4 har ansøger genereret en kunstig komparatorarm, der består af patienter, der har modtaget forskellige behandlinger, bl.a. checkpoint-hæmmere, EGFR-hæmmere og ikke-platinbaseret kemoterapi, efter progression på platinbaseret kemoterapi. Data stammer fra adskillige RWD-kilder i Europa og USA.</p>	<p>Medicinerådet vurderer, at i den kunstige komparatorarm indgår behandlinger, der ikke er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. I Danmark vil NSCLC-patienter, der progredierer på platinbaseret kemoterapi, i udgangspunktet behandles med ikke-platinbaseret kemoterapi, primært docetaxel og pemetrexed jf. afsnit 1.4.</p> <p>På trods af denne afvigelse vil Medicinerådets hovedanalyse basere sig på den kunstige komparatorarm med RWE fra USA, da det kun med denne analyse er muligt at justere for forskel i prognostiske variable ved brug af vægte.</p> <p>Se yderligere i afsnit 2.3.3 og 2.4.1.</p>	<p>I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes den indirekte sammenligning mellem amivantamab og den kunstige komparatorarm med RWE fra USA for at estimere de forventede sundhedsgevinster.</p> <p>Ved beregning af omkostninger justeres for sammensætningen af de inkluderede lægemidler i komparatorarmen.</p>
Effekt mål	<p>ORR</p> <p>PFS</p> <p>OS</p> <p>Livskvalitet (kun fra CHRYSALIS)</p> <p>Bivirkninger \geq grad 3</p> <p>Alvorlige bivirkninger</p> <p>Behandlingsophør grundet bivirkninger</p>	<p>Medicinerådet vil inddrage følgende data fra den indirekte sammenligning:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR OS PFS <p>Sikkerhedsdata vil blive gennemgået narrativt og kvalitativt.</p> <p>Der foreligger begrænset livskvalitetsdata fra CHRYSALIS.</p>	<p>OS- og PFS-effektestimater fra den indirekte sammenligning mellem amivantamab og den kunstige komparatorarm med RWE fra USA anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse.</p> <p>Sikkerhedsdata stammer fra CHRYSALIS og fra docetaxel, da det bedst afspejler nuværende dansk klinisk praksis for patientpopulationen.</p>



Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
		Nytteværdier stammer fra litteraturen.

2.3.1 Population

Tabel 6 giver oversigt over baselinekarakteristika i kohorte D i CHRYSALIS samt de 3 RWD-patientpopulationer beskrevet ovenover. I Bilag 4 fremgår baselinekarakteristika for enkelte europæiske databaser. Der foreligger kun poolede baselinekarakteristika fra USA.

Tabel 6. Baselinekarakteristika fra CHRYSALIS-kohorte D og RWD-patientpopulationerne fra USA, Europa og fra USA og Europa

Baselinekarakteristika	CHRYSALIS, ekspanderet effektpopulation med exon 20ins (n=114)	RWD-patientpopulation med exon 20ins, USA (n=195)	RWD-patientpopulation med exon 20ins, EU (n=126) [¶]	RWD-patientpopulation med exon 20ins, USA + EU (n=321) [¶]
Median alder, år (range)	62,0 (36, 84)	-	-	-
Alder, n (%)				
≤ 55	30 (26,3)	-	39 (31,0)	88 (27,4)
55 - 60	20 (17,5)	-	15 (11,9)	51 (15,9)
> 60	64 (56,1)	-	72 (57,1)	182 (56,7)
< 60	48 (42,1)	72 (36,9)	-	
60-70	38 (33,3)	60 (30,8)	-	
≥ 70	28 (24,6)	63 (32,3)	-	
Køn, n (%)				
Mænd	44 (38,6)	74 (37,9)	51 (40,5)	125 (38,9)
Kvinder	70 (61,4)	121 (62,1)	75 (59,5)	196 (61,1)
Etnicitet, n (%)				
Asiatisk	59 (51,8)	-	-	-
Sort	3 (2,6)	-	-	-
Hvid	42 (36,8)	-	-	-
Ukendt	10 (8,8)	-	-	-
Rygehistorik, n (%)				
Yes	49 (43,0)	-	-	-
No	65 (57,0)	-	-	-
Median tid fra første diagnose, mdr. (range)	18 (2, 130)	-	-	



Baselinekarakteristika	CHRYSALIS, ekspanderet effektpopulation med exon 20ins (n=114)	RWD-patientpopulation med exon 20ins, USA (n=195)	RWD-patientpopulation med exon 20ins, EU (n=126) [¶]	RWD-patientpopulation med exon 20ins, USA + EU (n=321) [¶]
Adenokarcinom, n (%)	109 (95,6)	-	-	-
Antal tidligere behandlinger, n (%)				
1	48 (42,1)	76 (39)	69 (54,8)	145 (45,2)
2	34 (29,8)	62 (31,8)	35 (27,8)	97 (30,2)
3	15 (13,2)	31 (15,9)	16 (12,7)	47 (14,6)
4+	17 (14,9)	26 (13,3)	6 (4,8)	32 (10)
Tidligere systemiske behandlinger, n (%)				
Platinbaseret kemoterapi*	114 (100)	-	-	-
Immunterapi**	50 (43,9)	-	-	-
EGFR TKI (3. generation)	8 (7)	-	-	-
EGFR TKI (2. generation)	8 (7)	-	-	-
EGFR TKI (1. generation)	7 (6)	-	-	-
Poziotinib	-	-	-	-
Ingen tidligere behandling	0	-	-	-
Hjernemetastaser				
Nej	85 (74,6)	122 (62,6)	80 (63,5)	202 (62,9)
Ja	29 (25,4)	73 (37,4)	46 (36,5)	119 (37,1)
Levermetastaser, n (%)				
Nej	101 (88,6)	-	99 (78,6)	-
Ja	13 (11,4)	-	27 (21,4)	-
Antal lokationer med metastaser, n (%)				
1	42 (36,8)	58 (29,7)	-	-
2	45 (39,5)	39 (20)	-	-
3	18 (15,8)	40 (20,5)	-	-
4+	9 (7,9)	44 (22,6)	-	-
Ukendt	0	14 (7,2)	-	-
Stadie ved diagnose, n (%)				
I	8 (7)	22 (11,3)	-	-
II	6 (5,3)	10 (5,1)	-	-
IIIA	6 (5,3)	13 (6,7)	-	-
IIIB/IV	94 (82,5)	150 (76,9)	-	-
ECOG-performance status, n (%)				



Baselinekarakteristika	CHRYSALIS, ekspanderet effektpopulation med exon 20ins (n=114)	RWD-patientpopulation med exon 20ins, USA (n=195)	RWD-patientpopulation med exon 20ins, EU (n=126) [¶]	RWD-patientpopulation med exon 20ins, USA + EU (n=321) [¶]
0	33 (28,9)	55 (28,2)	-	-
1	81 (71,1)	140 (71,8)	-	-
2	1 (0,9)	0	-	-
Hæmoglobin, n (%)				
Normal/høj	62 (54,4)	92 (47,2)	-	-
Lav	52 (45,6)	103 (52,8)	-	-

*Ved metastaser **Nivolumab (13/50), atezolizumab (10/50), pembrolizumab (22/50) [¶]Data fra ESME databasen ikke inkluderet

Medicinerådet har ikke kendskab til publikationer eller rapporter over danske patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC. Patientpopulationen i kohorte D i CHRYSALIS var karakteristisk for EGFR-patienter, dvs. en overvægt af yngre kvinder, der ikke tidligere har røget. Alle patienter havde tidligere modtaget behandling med platinbaseret kemoterapi, og 43 % af patienterne havde modtaget behandling med immunterapi.

Der foreligger begrænset information om baselinekarakteristika fra RWD-patientpopulationerne, især de europæiske data, hvorfor det samme gør sig gældende for den poolede USA + EU RWD-patientpopulation. Patienterne er ikke blevet selekteret på samme måde som det ofte er tilfældet ved kliniske forsøg, hvorfor RWD-patientpopulationerne sandsynligvis ligner mere typiske patienter. Ligesom for patientpopulationen i CHRYSALIS er der en overvægt af yngre kvinder i RWD-patientpopulationerne. Sammenligningen mellem patientpopulationen i CHRYSALIS og RWD-patientpopulationerne er besværliggjort af, at der ikke foreligger separate data for hver af de inkluderede RWD-databaser men kun på enkelte af dem (se Bilag 4) og for poolede resultater på baggrund af geografi (EU og USA). Det er dermed uklart, hvor meget information der indgår fra hver database. Derudover er sammenligningen vanskelig, hvad angår hvilke behandlinger/lægemiddelklasser patienterne tidligere har modtaget udover platinbaseret kemoterapi, da denne information ikke foreligger for RWD-patientpopulationerne. Dette er af mindre betydning. Antallet af tidligere behandlingslinjer, svigt på platinbaseret kemoterapi og performance status er vigtigere information for at kunne vurdere sammenligneligheden af patientpopulationerne. Flere patienter i CHRYSALIS havde modtaget 4 eller flere behandlingslinjer, og studiet inkluderede færre patienter med hjernemetastaser sammenlignet med RWD-patientpopulationerne. I RWD-patientpopulationen fra USA var der flere patienter med 3 eller flere lokationer med metastaser sammenlignet med CHRYSALIS.

Bilag 5 giver en oversigt over, hvilke behandlinger RWD-patientpopulationen fra USA + EU modtager, opgjort efter lægemiddelklasse.



Medicinerådets vurdering af population

I mangel på viden på danske patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC antager Medicinerådet, at patientpopulationen i CHRYSALIS-kohorte D svarer til den danske patientpopulation. Ligesom for patienter med EGFR-muteret NSCLC så karakteriseres patienterne i CHRYSALIS ved en overvægt af yngre kvinder, der ikke tidligere har røget. Patienternes performance status, hvor de fleste patienter var i performance status 1 (71,1 %), var nogenlunde tilsvarende til en dansk patientpopulation med uhelbredelig NSCLC, og det samme gælder for andel af patienter med hjernemetastaser (25,4 %).

Sammenligning af studiedata med registerdata (RWE) er altid forbundet med usikkerhed, da der med al sandsynlighed er væsentlige, men ukendte forskelle på patientpopulationerne, bl.a. pga. de strikse in- og eksklusionskriterier i kliniske studier. Patienter, som er fulgt og behandlet i almindelig klinisk praksis, har ikke nødvendigvis været igennem de samme kontrollerede selektionskrav, som tilfældet er for kliniske studier. Der er mere begrænset information om baselinekarakteristik for RWD-patientpopulationerne, og patienterne har ikke været fulgt med samme monitoreringsplan som i det kliniske studie, hvilket kan være af betydning f.eks. ved sammenligning af progressionsdata. Endelig, så er den modtagne behandling ikke bestemt ved randomisering, hvilket betyder, at behandlingsvalg kan være betinget af prognostiske variable (confounding).

Ansøger har forsøgt at etablere en komparatorarm ud fra registerdata, der så vidt som muligt ligner patientpopulationen i CHRYSALIS ved at anvende inklusions- og eksklusionskriterier i kohorte D fra CHRYSALIS. Der ses derfor ikke stor forskel i baselinekarakteristika mellem studiepopulationen i CHRYSALIS og RWD-patientpopulationerne på baggrund af de poolede data. Dog er der mange variable, der ikke har været muligt at matche på den europæiske RWD-patientpopulation jf. Tabel 6, og dermed også den poolede USA + EU RWD-patientpopulation, se yderligere i afsnit 2.4.1. Derudover er sammenligningen behæftet med usikkerhed i forhold til sammensætningen af RWD-patientpopulationerne, da der ikke foreligger separate opgørelser fra hver database men kun poolede databaseudtræk fra hver af de to regioner (USA og EU) samt for enkelte europæiske databaser (dog ikke for alle, der indgår i RWD-patientpopulationen fra EU, se Bilag 4).

RWD-patientpopulationerne afviger fra CHRYSALIS, hvad angår:

- Information om, hvilke behandlinger/lægemiddelklasser patienterne tidligere har modtaget
- Information om rygehistorik
- Hjernemetastaser. En større andel af patienter havde hjernemetastaser i RWD-patientpopulationerne
- Antal behandlingslinjer. En større andel af patienter i CHRYSALIS havde modtaget 4 eller flere behandlingslinjer
- Lokationer med metastaser. En større andel af patienter i RWD-patientpopulationen fra USA havde 3 eller flere lokationer med metastaser



Derudover er de behandlinger, RWD-patientpopulationen fra USA + EU modtager (se Bilag 5), ikke i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, se yderligere i afsnit 2.3.3.

2.3.2 Intervention

Den anbefalede dosering af amivantamab jf. produktresuméet [14] svarer til den dosering, der er anvendt i CHRYSALIS, se Tabel 7.

Tabel 7. Dosering af amivantamab i CHRYSALIS og jf. produktresuméet

CHRYSALIS – intervention	
Lægemiddel	Dosis
Amivantamab	Intravenøs injektion én gang om ugen de første fire uger efterfulgt af administration hver anden uge i følgende dosering: 1.050 mg for patienter < 80 kg 1.400 mg for patienter ≥ 80 kg

Amivantamab gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Medicinerådets vurdering af intervention

Det forventes, at ved anbefaling af amivantamab vil dosering i dansk klinisk praksis være tilsvarende doseringen i CHRYSALIS, som også er den dosering, der er angivet i produktresuméet.

2.3.3 Komparator

Jf. afsnit 1.4 findes der ikke en targeteret standardbehandling til patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC. Patienter bliver behandlet iht. danske kliniske retningslinjer [12], og hvilken behandling patienterne får afhænger af bl.a. deres mutationsstatus, PD-L1-ekspression, sygdomsudbredning og almen tilstand.

For at imødekomme den manglende standardbehandling til patientpopulationen har ansøger genereret en komparatorarm, der består af patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC, som har progredieret på platinbaseret kemoterapi og efterfølgende kan have modtaget forskellige behandlinger, bl.a. checkpoint-hæmmere, EGFR-hæmmere og ikke-platinbaseret kemoterapi. Data stammer fra adskillige RWD-databaser i Europa og USA, og de inkluderede lægemidler er blevet valideret af eksterne eksperter. Bilag 5 giver en oversigt over de behandlinger, der indgår i RWD-patientpopulationen fra USA + EU.

De data, der indgår i effektanalyserne, stammer fra alle de behandlinger, der indgår i RWD-patientpopulationen fra USA + EU jf. Bilag 5, enten som en samlet komparatorarm på tværs af lægemiddelklasser (*Best Supportive Care* (BSC)) eller på baggrund af lægemiddelklasse. Behandlingerne kan opdeles i 5 forskellige lægemiddelklasser; TKI'er (EGFR-hæmmere), immunterapi, ikke-platinbaseret kemoterapi, *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)-hæmmere og "andet" (f.eks. forsøgsmedicin). Disse data anvendes til at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster (vha. ekstrapolation) i den sundhedsøkonomiske analyse. Ansøger har også genereret kunstige komparatorarme



baseret på RWE fra enten EU eller USA. Også her er data poollet fra adskillige databaser, jf. afsnit 2.3.1. Her foreligger der ikke detaljeret information over, hvilke behandlinger der indgår, ligesom for den poolede RWD-patientpopulation fra USA + EU.

For at estimere omkostninger forbundet med komparator, anvender ansøger et vægtet gennemsnit for tre lægemiddelklasser, nemlig checkpoint-hæmmere, EGFR-hæmmere og "andet" bliver ekskluderet.

Tabel 8. Fordeling af lægemiddelklasser i de forskellige RWD-patientpopulationer i ansøgers hovedanalyse

Lægemiddelklasse	Poolede RWD-patientpopulation fra USA og EU	Poolede RWD-patientpopulation fra EU	Poolede RWD-patientpopulation fra USA
Checkpoint-hæmmere	31 %	28 %	35 %
EGFR-hæmmere	25 %	27 %	22 %
Ikke-platinbaseret kemoterapi	44 %	46 %	43 %

Hvilke lægemidler der er inkluderet i de forskellige lægemiddelklasser samt deres fordeling, fremgår af Tabel 9.

Tabel 9. Inkluderede lægemidler i ansøgers hovedanalyse samt deres fordeling i de forskellige lægemiddelklasser

Lægemiddelklasse	Lægemiddel	Fordeling	Kilde
Checkpoint-hæmmere	Nivolumab	25 %	Jf. kliniske eksperter skal lægemidlerne fordeles jævnt i lægemiddelklassen
	Pembrolizumab	25 %	
	Durvalumab	25 %	
	Atezolizumab	25 %	
	Placeholder	0 %	
EGFR-hæmmere	Osimertinib	25 %	Jf. kliniske eksperter skal lægemidlerne fordeles jævnt i lægemiddelklassen
	Erlotinib	25 %	
	Afatinib	25 %	
	Gefitinib	25 %	
	Placeholder	0 %	
Ikke-platinbaseret kemoterapi	Docetaxel	33 %	Jf. kliniske eksperter skal lægemidlerne
	Pemetrexed	33 %	



Lægemiddelklasse	Lægemiddel	Fordeling	Kilde
	Docetaxel + ramucirumab	33 %	fordeles jævnt i lægemiddelklassen
	Placeholder	0 %	
BSC	Checkpoint-hæmmere	31 %	Poolede RWE-patientpopulation
	EGFR-hæmmere	25 %	fra USA og EU
	Ikke-platinbaseret kemoterapi	44 %	

Medicinrådets vurdering af komparator

For de RWE, der ligger til grund for effektanalyserne med RWD-patientpopulationen fra USA + EU, indgår der behandlinger, der ikke er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis (se Bilag 5). Der indgår langt flere behandlinger, end man vil anvende på en dansk NSCLC-patientpopulation, der har progredieret på platinbaseret kemoterapi. Størstedelen af patientpopulationen vil allerede have været behandlet med de målrettede behandlinger som checkpoint-hæmmere eller EGFR-hæmmere inden behandling med platinbaseret kemoterapi, og derfor vil de ikke blive tilbudt disse behandlinger efter svigt af platinbaseret kemoterapi. I Danmark vil NSCLC-patienter, der progredierer på platinbaseret kemoterapi, i udgangspunktet behandles med ikke-platinbaseret kemoterapi, primært docetaxel og pemetrexed. Denne afvigelse mellem USA + EU RWD-patientpopulationen og dansk klinisk praksis bidrager med usikkerhed, men er formentlig af mindre betydning for vurdering af effekten, da der ikke forventes at være en stor forskel i behandling med de forskellige lægemiddelklasser efter svigt af platinbaseret kemoterapi.

For RWD-patientpopulationerne fra enten EU eller USA alene foreligger der ikke samme information over inkluderede behandlinger, men da denne usikkerhed formentlig er af mindre betydning for vurdering af effekten, finder Medicinrådet dette forhold acceptabelt.

Det er hensigtsmæssigt at ekskludere lægemiddelklasser, der ikke er repræsentative for dansk klinisk praksis, men der er usikkerhed forbundet med, at det sker på bekostning af afvigelser mellem de data, der ligger til grund for estimering af sundhedsgevinster og estimering af omkostninger. Medicinrådet vælger kun at inkludere lægemiddelklassen ikke-platinbaseret kemoterapi, som er den behandling danske patienter primært vil modtage ved svigt af platinbaseret kemoterapi. De inkluderede lægemidler samt deres fordeling fremgår af Tabel 10.

Tabel 10. Inkluderede lægemidler i Medicinrådets hovedanalyse samt deres fordeling

Lægemiddel	Fordeling
Docetaxel	50 %
Pemetrexed	50 %



2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for effektmålene ORR, OS, PFS og TTNT samt sikkerhedsmålene uønskede hændelser \geq grad 3, alvorlige uønskede hændelser samt behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

Fra den indirekte sammenligning mellem amivantamab og RWD-patientpopulationerne (den justerede analyse) har ansøger indsendt data på effektmålene ORR, OS, PFS og TTNT. Der findes ikke sikkerhedsdata fra RWD-patientpopulationerne. I stedet for bliver sikkerhedsmål gennemgået kvalitativt på baggrund af de studier, der er listet i Tabel 11.

Tabel 11. Studier, der anvendes ved kvalitativ beskrivelse af sikkerhedsmål

Sikkerhedsmål	
Lægemiddel	Datakilde
Amivantamab	CHRYSALIS [13,15,16]
Pembrolizumab som repræsentativ for immunterapi	KEYNOTE-010 (2. linje pembrolizumab i PD-L1-positiv NSCLC) [17,18]
Osimertinib som repræsentativ for EGFR-hæmmere	AURA3 (2. linje osimertinib i EGFR-positiv NSCLC) [19,20]
Docetaxel som repræsentativ for ikke-platinbaseret kemoterapi	Produktresumé [21]

Der foreligger kun livskvalitetsdata (NSCLC-SAQ og EQ-5D-5L) fra 27 patienter fra CHRYSALIS-studiet og ingen data fra RWD-patientpopulationerne. I den sundhedsøkonomiske analyse benytter ansøger litteraturbaserede nytteværdier fra en tidligere NICE-vurdering (2. linjebehandling med nivolumab hos patienter med uhelbredelig NSCLC [22]), og det antages, at patienternes nytteværdier i modellens sygdomsstadier vil være den samme i de to behandlingsarme.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Ansøger har inkluderet effekt- og sikkerhedsmål, der er relevante i vurderingen af onkologisk behandling. I den kliniske vurdering inkluderer Medicinerådet estimater fra den indirekte sammenligning for både OS, PFS og ORR, mens ORR undlades i den sundhedsøkonomiske analyse. Medicinerådet vurderer, at det er vigtigt at medtage responsrater i vurderingen, da det giver en indikation af om lægemidlet har en symptomlindrende effekt samt varigheden af denne. Sikkerhedsmål bliver gennemgået narrativt og kvalitativt på baggrund af det indsendte materiale, suppleret med information fra lægemidlernes produktresuméer. Det er ikke meningsfuldt at gennemgå livskvalitetsdata fra CHRYSALIS, når det baseres på meget få patienter, og der ikke foreligger data fra RWD-patientpopulationen.

Det bidrager med usikkerhed i vurderingen, at effektmål ikke nødvendigvis er sammenlignelige mellem CHRYSALIS-patientpopulationen og RWD-patientpopulationerne, hvor patienterne ikke har været fulgt endeligt med samme



monitoreringsplan som i det kliniske studie. Derudover bidrager det med usikkerhed i vurderingen, at der ikke foreligger sikkerhedsinformation eller livskvalitetsdata fra RWD-patientpopulationen.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Da evidensgrundlaget for vurderingen af amivantamab består af et ukontrolleret studie uden en direkte sammenligning med en relevant komparator, har ansøger udført justerede komparative analyser for effektmålene ORR, OS, PFS og TTNT mellem amivantamab og de forskellige RWD-patientpopulationer jf. afsnit 2.3.1. Ansøger har indsendt forskellige analyser, der bliver oplistet i Tabel 12 og omfatter sammenligninger ved brug af vægtning (*inverse probability weighting* (IPW)) eller kovariat-justeringer direkte i Cox-modellerne (for at demonstrere konsistens). Derudover har ansøger også indsendt ikke-justerede (naive) sammenligninger. Ansøgers hovedanalyse er baseret på en indirekte sammenligning mellem amivantamab og det poolede USA + EU datasæt, efter justering for prognostiske variable via IPW med vægte, der giver *Average Treatment effect on the Treated* (ATT). Formålet med vægtningen er at skabe balance mellem CHRYSALIS kohorte D og RWD-populationerne på de inkluderede prognostiske baselinekarakteristika (potentielle konfoundere) således, at det eneste, der adskiller de to grupper, er behandlingen, hvilket er svarende til formålet med randomisering i et RCT. Patienter fra amivantamab indgår med vægten 1, mens patienter fra RWD-patientpopulationerne vægtes således, at RWD-patientpopulationernes baselinekarakteristika ligner amivantamab-patienterne, se yderligere detaljer i Bilag 6. Ansøger argumenterer, at ved at poole data fra alle RWD-databaser opnås en større patientpopulation og dermed et mere robust resultat end ved at sammenligne amivantamab med hver enkelt database for sig eller med de poolede EU- og USA-kohorter hver for sig.



Tabel 12. Oversigt over indsendte analyser

Amivantamab vs.	Indirekte sammenligning med IPW-ATT	Indirekte sammenligning med kovariat justering	Ikke-justeret indirekte sammenligning	Effektestimater
RWD-patientpopulation og alle lægemiddelklasser jf. Bilag 5[¶]				
USA + EU-kohorte	X*	-	X	Median OS, PFS, ORR og TTNT
EU-kohorte	X	-	X	Relativ risiko i form af hazard ratio (HR)
USA-kohorte	X	-	X	Kaplan-Meier (KM)-plots
RWD-patientpopulation, opdelt efter lægemiddelklasse**				
USA + EU-kohorte	X	X	X	Relativ risiko i form af HR. For de ikke-justerede sammenligninger foreligger der også medianer og KM-plot for OS og PFS.
EU-kohorte	-	X	X	Relativ risiko i form af HR
USA-kohorte	-	X	X	



Amivantamab vs.	Indirekte sammenligning med IPW-ATT	Indirekte sammenligning med kovariat justering	Ikke-justeret indirekte sammenligning	Effektestimater
RWD-patientpopulation fra enkelte EU-databaser og alle lægemidler der indgår ⁵				
ESME	-		X	Median PFS, ORR og TTNT Relativ risiko i form af hazard ratio (HR) Kaplan-Meier (KM)-plots
NGM	-		X	Median OS, PFS, ORR og TTNT Relativ risiko i form af hazard ratio (HR) Kaplan-Meier (KM)-plots
PHE	-		X	Median OS og TTNT Relativ risiko i form af hazard ratio (HR) Kaplan-Meier (KM)-plots

Vises ikke, der refereres til ansøgers ansøgning, appendix F

*Ansøgers hovedanalyse ⁴Der foreligger ikke information om, hvilke lægemidler indgår i RWD-patientpopulationerne fra EU- eller USA-kohortene alene, kun fra den poolede USA + EU RWD-patientpopulation ** Der findes resultater fra indirekte sammenligninger mellem amivantamab og følgende lægemiddelklasser: EGFR-hæmmere, checkpoint-hæmmere, ikke-platinbaseret kemoterapi, VEGF-hæmmere+kemoterapi, "andet", enten fra den EU+USA poolede RWD-patientpopulation eller opgjort efter geografisk region (EU eller USA). I disse sammenligninger er data fra den europæiske database ESME ikke inkluderet ⁵Der foreligger ikke information over, hvilke lægemidler der indgår i hver enkelte database.



Justering af RWD-patientpopulationerne på baggrund af prognostiske variable

Som det fremgår i afsnit 2.3.3 blev RWD-patientpopulationerne selekteret på baggrund af CHRYSALIS' inklusions- og eksklusionskriterier (hvor muligt). Baselinekarakteristika fra RWD-patientpopulationerne blev justeret således, at populationerne matchede patientpopulationen i CHRYSALIS på vigtige prognostiske variable. De prognostiske variable blev identificeret via systematisk litteratursøgning og valideret af kliniske eksperter. Følgende prognostiske variable blev overvejet:

- Alder
- Køn
- Etnicitet (asiatisk vs. ikke-asiatisk)
- Rygehistorik
- Stadiet ved diagnose
- Antal lokationer med metastaser
- Hjernemetastaser
- Levermetastaser
- Tidligere behandlingslinjer
- Performancestatus
- Hæmoglobin
- BMI (*Body mass index*).

Der var ikke data for alle variable i RWD-patientpopulationerne. Tabel 13 giver en oversigt over hvilke baselinekarakteristika i CHRYSALIS, der var muligt at justere for i RWD-populationerne, opdelt efter population (USA, EU eller USA + EU).

Tabel 13. Baselinekarakteristika i CHRYSALIS sammenlignet med de vægtede RWD-patientpopulationer*

Baselinekarakteristika	CHRYSALIS, kohorte D	Vægtet USA + EU RWD-population	Vægtet EU RWD-population**	Vægtet USA RWD-population
N	114	321	126	195
Antal tidligere behandlinger, n (%)				
1	48 (42,1)	135 (42,2)	53 (42,4)	87 (44,4)
2	34 (29,8)	96 (30)	39 (30,8)	58 (30)
3	15 (13,2)	41 (12,9)	16 (12,9)	25 (12,7)
4+	17 (14,9)	48 (14,9)	18 (14)	25 (12,9)



Baselinekarakteristika	CHRYSALIS, kohorte D	Vægtet USA + EU RWD-population	Vægtet EU RWD-population**	Vægtet USA RWD-population
Hjernemetastaser, n (%)				
Nej	85 (74,6)	239 (74,5)	94 (74,3)	147 (75,1)
Ja	29 (25,4)	82 (25,5)	32 (25,7)	48 (24,9)
Levermetastaser, n (%)				
Nej	101 (88,6)		110 (87,7)	
Ja	13 (11,4)		16 (12,3)	
Aldersgrupper for USA, n (%)				
< 60	48 (42,1)			80 (41,3)
60 - 70	38 (33,3)			65 (33,1)
≥ 70	28 (24,6)			50 (25,6)
Aldersgrupper for poolede EU og USA + EU, n (%)				
≤ 55	30 (26,3)	81 (25,3)	30 (23,9)	
55- 60	20 (17,5)	58 (18)	22 (17,1)	
>60	64 (56,1)	182 (56,7)	74 (59)	
Køn, n (%)				
Mænd	44 (38,6)	124 (38,6)	49 (39,2)	77 (39,3)
Kvinder	70 (61,4)	297 (61,4)	77 (60,8)	118 (60,7)
ECOG				
0	33 (28,9)			54 (27,7)
1	81 (71,1)			141 (72,3)
Antal lokationer med metastaser, n (%)				
1	42 (36,8)			72 (37)
2	45 (39,5)			76 (39,2)



Baselinekarakteristika	CHRYSALIS, kohorte D	Vægtet USA + EU RWD-population	Vægtet EU RWD-population**	Vægtet USA RWD-population
3	18 (15,8)			31 (15,9)
4	9 (7,9)			15 (7,9)
Hæmoglobin				
Normal/high	62 (54,4)			107 (54,9)
Low	52 (45,6)			88 (45,1)
Stadie ved diagnose, n (%)				
I	8 (7)			15 (7,7)
II	6 (5,3)			10 (5,3)
IIIA	6 (5,3)			11 (5,5)
IIIB/IV	94 (82,5)			159 (81,4)

**n for de vægtede RWD-populationer præsenterer sum af vægte *ESME-databasen er ekskluderet

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Ansøgers indirekte sammenligninger er i henhold med Medicinerådets metoder, men det understreges, at enhver sammenligning af et klinisk studie med RWE er forbundet med stor usikkerhed.

Medicinerådet er ikke enige i valget af de analyser, der ligger til grund for ansøgers hovedanalyse, hvilket uddybes nedenfor.

RWD-patientpopulation

Som det fremgår af Tabel 13, var der mange prognostiske variable, det ikke var muligt at justere for i EU RWD-patientpopulationen, hvorfor disse ej heller blev justeret i den poolede USA + EU RWD-patientpopulation. Det gælder performancestatus, "antal lokationer med metastaser", hæmoglobin og stadie ved diagnose. Især manglende justering af variabelen "antal lokation med metastaser" og performancestatus vurderes at bidrage med væsentlig usikkerhed i analyserne. Medicinerådet vælger derfor at basere vurderingen af amivantamab på USA RWD-patientpopulationen. I denne RWD-patientpopulation er der blevet justeret for flere prognostiske variable dog på bekostning af en mindre patientpopulation (195 patienter i USA-kohorten sammenlignet med 321 patienter i den poolede USA + EU-kohorte).

Lægemidler i komparatorarm

Jf. afsnit 2.3.3 indgår der mange lægemidler, der ikke er relevante for dansk klinisk praksis i den poolede kunstige komparatorarm, som ligger til grund for ansøgers



hovedanalyse. Den relevante komparator for dansk klinisk praksis er ikke-platinbaseret kemoterapi.

Medicinrådet vurderer, at IPW-metoden skal ligge til grund for vurderingen af effekt og estimering af sundhedsgevinster vha. ekstrapolering. Det skyldes, at med den metode ligner den kunstige komparatorarm så vidt muligt patientpopulationen i CHRYSALIS-studiet hvad angår de variable, der indgår i vægtningen.

Jf. Tabel 12 kan IPW-metoden kun anvendes ved at bruge RWD-patientpopulationerne på tværs af lægemiddelklasser, hvor alle lægemidler indgår. Det vil sige, ansøger har ikke indsendt analyser ved brug af IPW, hvor der kun indgår data for lægemiddelklassen ikke-platinbaseret kemoterapi (og som afspejler dansk klinisk praksis), da det vil basere sig på for få observationer. Denne afvigelse mellem RWD-patientpopulationerne og dansk klinisk praksis bidrager med usikkerhed men er formentlig af mindre betydning for vurdering af effekten, da der ikke forventes at være en stor forskel i behandling med de forskellige lægemiddelklasser efter svigt af platinbaseret kemoterapi.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 14 viser effektestimater fra de indirekte sammenligninger i ansøgers og Medicinrådets hovedanalyser. Begge analyser er baseret på en indirekte sammenligning mellem amivantamab og RWD-patientpopulationerne ved brug af IPW på tværs af lægemiddelklasser. Tabel 15 viser de tilsvarende naive estimater.



Tabel 14. Oversigt over effektestimer fra ansøgers og Medicinrådets hovedanalyser, indirekte sammenligning med IPW (ATT-vægte)

Ansøgers hovedanalyse				Medicinrådets hovedanalyse			
Analysemetode				Indirekte sammenligning med IPW (ATT-vægte)			
Lægemiddelklasse				Alle lægemidler, der indgår i RWD**			
Effekt mål	Amivantamab n= 114	USA + EU RWD- patientpopulation n = 367	Estimeret forskel	Amivantamab n =114	USA RWD- patientpopulation n = 195	Estimeret forskel	
Median OS, mdr. (95 % CI)	22,77 (17,48; NE)			22,77 (17,48; NE)			
Median PFS, mdr. (95 % CI)	6,93 (5,55; 8,64)			6,93 (5,55; 8,64)			
ORR (95 % CI)	36,8 %			36,8 %			

*Estimerede effektestimer på baggrund af den indirekte sammenligning **Se Bilag 5 for lægemidler i EU + USA RWD-patientpopulationen. Der foreligger ikke information over, hvilke lægemidler der indgår i RWD-patientpopulationen fra USA alene.



Tabel 15. Oversigt over naive estimater for amivantamab, USA + EU RWD-patientpopulationen og USA RWD-patientpopulationen

Analysemetode		Naiv sammenligning			
Lægemiddelklasse		Alle lægemidler, der indgår i RWE*			
Effektmål	Amivantamab n=114	USA + EU RWD- patientpopulation n = 367	Forskel vs. amivantamab (absolut, relativ)	USA RWD- patientpopulation n = 195	Forskel vs. amivantamab (absolut, relativ)
Median OS, mdr. (95 % CI)	22,77 (17,48; NE)	■	■	■	■
Median PFS, mdr. (95 % CI)	6,93 (5,55; 8,64)	■	■	■	■
ORR (95 % CI)	36,8 %	■	■	■	■

*Se Bilag 5 for lægemidler i EU + USA RWD-patientpopulationen. Der foreligger ikke information over hvilke lægemidler der indgår i RWD-patientpopulationen fra USA alene



2.4.3 Samlet overlevelse (OS)

OS blev defineret i CHRYSALIS-studiet som tid fra randomisering til død uanset årsag. I RWD-patientpopulationerne dækker OS-data over tiden fra den modtagne behandling (dag 0) indtil død. Tabel 16 viser de estimerede overlevelsesdata på baggrund af de indirekte sammenligninger med IPW. Tabel 17 viser de naive estimater for RWD-patientpopulationerne.

Tabel 16. OS-data fra CHRYSALIS og RWD-patientpopulationerne på baggrund af IPW

	CHRYSALIS	RWE
Intervention	Amivantamab	USA + EU RWD-patientpopulation på tværs af lægemiddelklasser
N	114	367
Hændelser, n (%)	40 (35,09)	■
Median OS, måneder (95 % CI)	22,77 (17,48; NE)	■
Resultat af indirekte analyse HR (95 % CI)	■	
Intervention	Amivantamab	USA RWD-patientpopulation på tværs af lægemiddelklasser
N	114	195
Hændelser, n (%)	40 (35,09)	■
Median OS, måneder (95 % CI)	22,77 (17,48; NE)	■
Resultat af indirekte analyse HR (95 % CI)	■	

Tabel 17. Naive OS-data fra CHRYSALIS og RWD-patientpopulationerne

	CHRYSALIS	RWE
Intervention	Amivantamab	USA + EU RWD-patientpopulation på tværs af lægemiddelklasser
N	114	367
Hændelser, n (%)	40 (35,09)	■
Median OS, måneder (95 % CI)	22,77 (17,48; NE)	■
HR (95 % CI)	■	



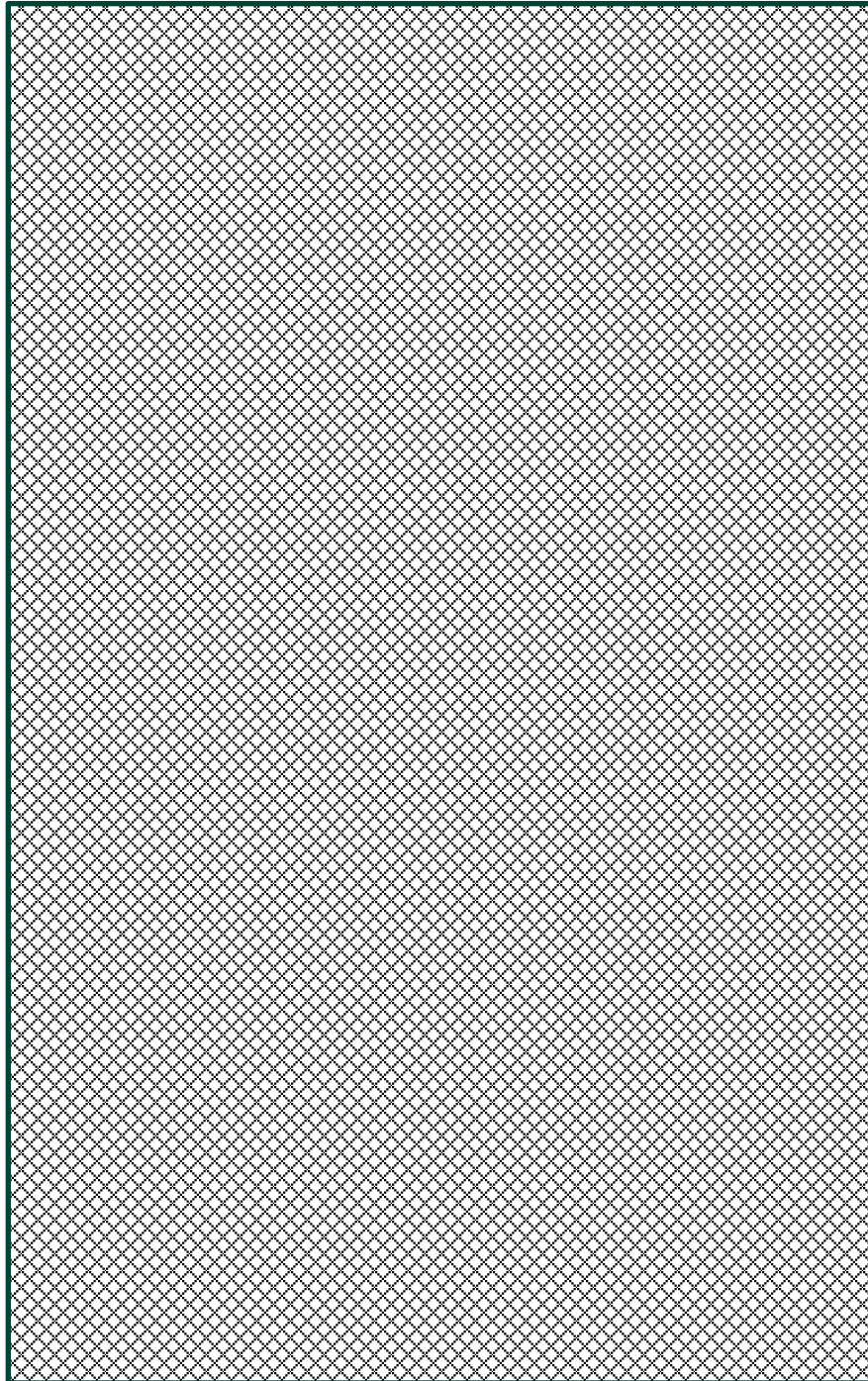
	CHRYSALIS	RWE
Intervention	Amivantamab	USA RWD-patientpopulation på tværs af lægemiddelklasser
N	114	195
Hændelser, n (%)	40 (35,09)	■
Median OS, måneder (95 % CI)	22,77 (17,48; NE)	■
HR (95 % CI)	■	

Efter median opfølgningstid på 12,5 måneder er median OS 22,77 måneder ved behandling med amivantamab. Median opfølgningstid for RWD-patientpopulationerne er ikke tilgængelig.

Den estimerede median OS for RWD-patientpopulationen, som baseres på data fra både USA- og EU-databaserne på tværs af lægemiddelklasser (dvs. alle lægemidler, der fremgår af Bilag 5), er ■ måneder, hvilket giver en estimeret absolut forskel på ■ måneder med en hazard ratio på ■. Kaplan-Meier (KM)-plot kan ses i Figur 3.

Den estimerede median OS for RWD-patientpopulationen, som baseres på data fra USA-databaserne på tværs af lægemiddelklasser, er ■ måneder, hvilket giver en estimeret absolut forskel på ■ måneder med en hazard ratio på ■. KM-plot kan ses i Figur 3.

I Tabel 17 fremgår de naive OS-data for begge RWD-patientpopulationer, og KM-plots kan ses i Bilag 7 Subgruppeanalyser. Ansøger har indsendt adskillige subgruppeanalyser jf. Tabel 12, hvoraf nogle fremgår af Bilag 7 Subgruppeanalyser.



Figur 3. Kaplan-Meier-plot for overlevelse fra den indirekte sammenligning ved brug af RWD-patientpopulation fra a) USA +EU eller b) USA på tværs af lægemiddelklasser. Data for RWD-patientpopulationerne er baseret på vægtede (IPW)-populationer.



Medicinrådets vurdering af OS

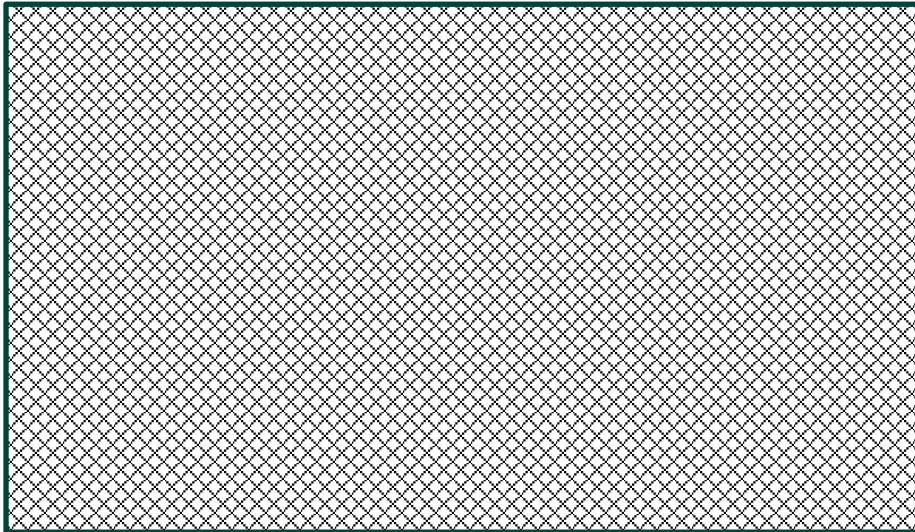
Resultaterne fra justerede (vægtede) indirekte sammenligninger samt de naive sammenligninger indikerer, at patienter lever længere på behandling med amivantamab efter svigt af platinbaseret kemoterapi sammenlignet med de kunstige komparatorarme, hvor der indgår forskellige lægemidler. Dette er uafhængigt af RWD-patientpopulation (USA el. EU el. EU+USA) eller lægemiddelklasse (på tværs af lægemiddelklasser eller på baggrund af enkelte lægemiddelklasser), se yderligere data på subgruppeanalyser i Bilag 7 Subgruppeanalyser. Der ses ikke stor forskel mellem de vægtede OS-data og de naive OS-data for RWD-patientpopulationerne.

Vurderingen er behæftet med stor usikkerhed. Amivantamab er undersøgt i et ikke-kontrolleret fase I-studie, som ikke havde som primært formål at undersøge effekten af amivantamab hos patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC. Da der findes begrænset evidens på patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC, har ansøger sammenlignet effekten af amivantamab indirekte med RWE fra patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC fra både USA og EU, hvilket i sig selv er forbundet med væsentlig usikkerhed, da disse patienter er fulgt og behandlet udenfor et kontrolleret studie set-up. Det forhold, at patienterne i CHRYSALIS er mere selekterede, gør det vanskeligt at vurdere sammenligningernes validitet.

Der mangler vigtig baggrundsviden om RWD-patientpopulationen jf. afsnit 2.3.1, og i Danmark er der begrænset klinisk erfaring med behandling af disse patienter. Dermed er det også svært at vurdere validiteten af RWD-patientpopulationerne, om end Medicinrådet vurderer, at overlevelsedata i den kunstige komparatorarm er repræsentative for dansk klinisk praksis.

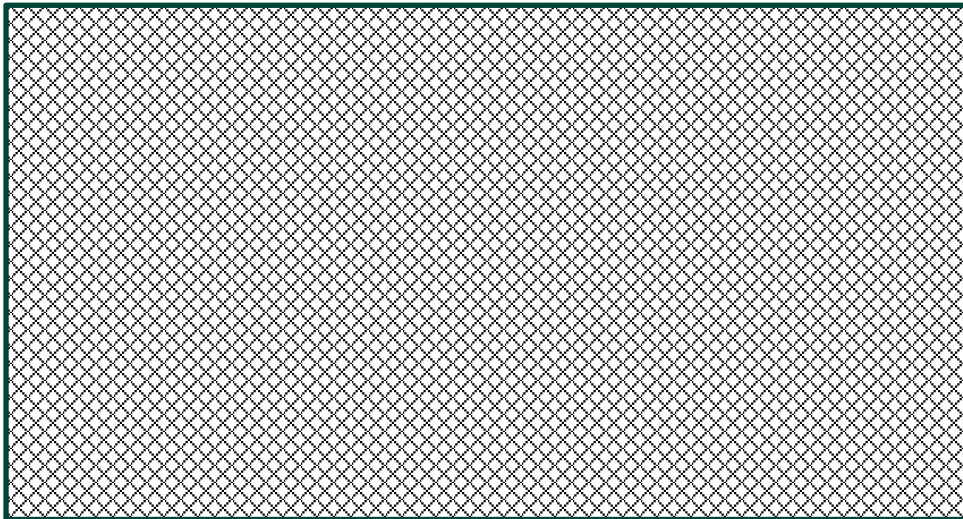
Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med anvendelse af amivantamab er det nødvendigt at ekstrapolere OS-data fra CHRYSALIS, da opfølgningen i studiet er kortere end den relevante tidshorisont. Ansøger har testet seks standard parametriske modeller til ekstrapolering af OS og har for amivantamab valgt at anvende Weibull-fordelingen, se den grå kurve i Figur 4. På baggrund af test for statistisk fit, vurderer ansøger, at Weibull-fordelingen giver det bedste statistiske fit og resulterer i klinisk plausible estimater for den forventede samlede overlevelse for amivantamab.⁷



Figur 4. Kaplan-Meier-kurve og ekstrapolerede OS-kurve for amivantamab på baggrund af patient-level data fra CHRYSALIS

For den kunstige komparatorarm, baseret på RWD-patientpopulationen (USA + EU) på tværs af lægemiddelklasser, har ansøger ligeledes testet seks standard parametriske modeller til ekstrapolering af OS. På baggrund af visuel inspektion og det statistiske fit vurderer ansøger, at den log-logistiske fordeling har både det visuelt og statistisk bedste fit på det observerede data, se den lyseblå kurve i Figur 5. Ansøger vurderer dog, at OS-data er tilstrækkelig modent, hvorfor ansøger vælger at anvende det observerede data direkte i modellen, mens den log-logistiske fordeling undersøges i en følsomhedsanalyse.



Figur 5. Kaplan-Meier-kurve og ekstrapolerede OS-kurve for RWD-patientpopulationen (USA + EU) på tværs af lægemiddelklasser

Ansøger vælger at justere OS-kurverne for amivantamab og RWD-patientpopulationen for mortaliteten i baggrundsbefolkningen, så patienterne ikke kan have lavere mortalitet end baggrundsbefolkningen. Den gennemsnitlige og mediane samlede overlevelse, baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 18.



Tabel 18. Ansøgers antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige OS, ikke-diskonterede tal

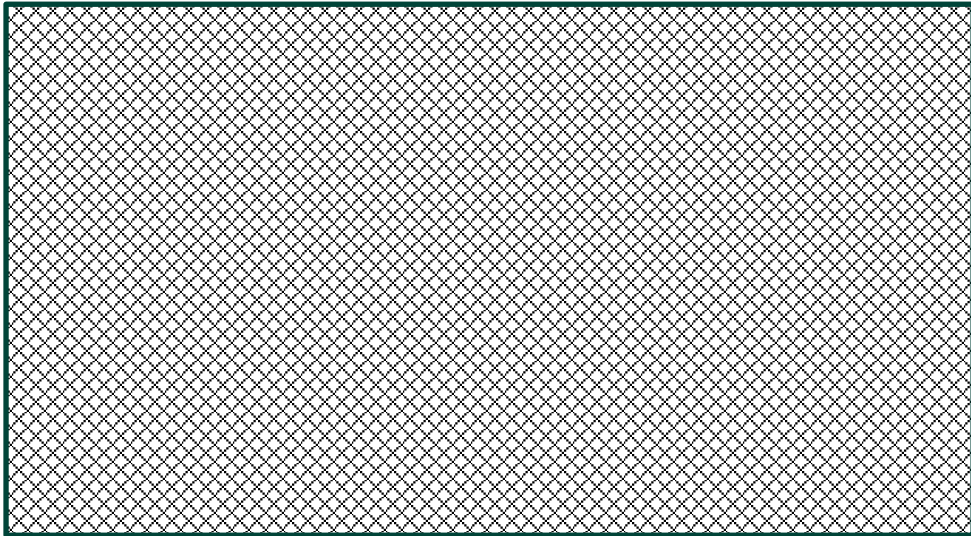
Behandling	Observeret median OS [måneder]	Median OS i ansøgers model [måneder]	Gennemsnitlig OS i ansøgers model [måneder]
Amivantamab	■	■	■
RWD-patientpopulationen (USA + EU)	■	■	■

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for overall survival

Medicinerådet vurderer, at ekstrapolering af OS-data for amivantamab er behæftet med væsentlig usikkerhed grundet den korte opfølgningstid (median 12,5 måneder) i CHRYSALIS-studiet, og derfor ses der også stor variation i de forskellige ekstrapolerede kurver for OS-data (Figur 4). Det er derfor usikkert, hvordan mortalitet vil udvikle sig efter studiets opfølgningstid.

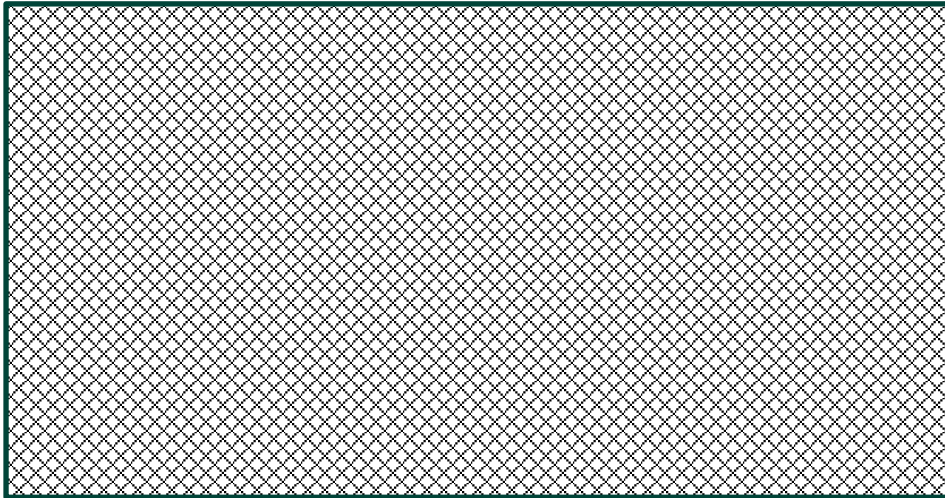
Medicinerådet vurderer, at der er flere af de parametriske modeller, der generelt er meget optimistiske og ikke klinisk plausible – sandsynligvis grundet det lille antal patienter og censureringer, der er i slutningen af opfølgningsperioden. Dette drejer sig om den eksponentielle, log-logistiske og log-normal-fordeling, som resulterer i en urealistisk høj andel langtidsoverlevende. Af de tre resterende parametriske fordelinger estimerer generaliseret gamma og Weibull en gennemsnitlig overlevelse på ca. ■ år, mens Gompertz estimerer en gennemsnitlig overlevelse på ca. ■ år. Det er svært at afgøre, hvilken af de tre resterende fremskrivninger, der bedst estimerer langtidseffekten af amivantamab. Medicinerådets hovedanalyse baseres på ekstrapolering af OS for amivantamab med den parametriske fordeling Weibull, idet Weibull er den af de tre plausible fordelinger, der har et godt statistisk fit på det observerede data. Medicinerådet undersøger betydningen af at ekstrapolere OS for amivantamab med en Gompertz-fordeling i en følsomhedsanalyse.

Jf. afsnit 2.3.3 og 2.4.1 baseres Medicinerådets hovedanalyse på RWD-patientpopulationen fra USA, hvilket ikke vurderes tiltrækkelig modent til en direkte anvendelse i modellen, og derfor er det nødvendigt at ekstrapolere data, se Figur 6. Af de seks standard parametriske modeller til ekstrapolering af OS, vurderer Medicinerådet, at den eksponentielle, log-logistiske og log-normale-fordeling ikke er klinisk plausibel, da de vurderes for optimistiske. Af de tre resterende parametriske fordelinger vurderer Medicinerådet, at Weibull-fordelingen vurderes klinisk plausibel, samtidig med at den har et godt statistisk fit på det observerede data.



Figur 6. Kaplan-Meier-kurve og ekstrapolerede OS-kurve for RWD-patientpopulationen (USA) på tværs af lægemiddelklasser

Medicinerådets foretrukne ekstrapolering af samlet overlevelse for amivantamab og RWD-patientpopulationen samt følsomhedsanalysen med Gompertz-fordelingen for amivantamab kan ses i Figur 7.



Figur 7. De observerede og ekstrapolerede kurver for samlet overlevelse for amivantamab og RWD-patientpopulationen i Medicinerådets hovedanalyse

Den gennemsnitlige og mediane samlede overlevelse baseret på de ekstrapolerede kurver i Medicinerådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 19.



Tabel 19. Medicinrådets antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige OS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Observeret median OS [måneder]	Median OS i modellen [måneder]	Gennemsnitlig OS i modellen [måneder]
Amivantamab	■	■	■
RWD-patientpopulationen (USA)	■	■	■

2.4.4 Progressionsfri overlevelse

PFS blev defineret i CHRYSALIS-studiet som tid fra randomisering til progression iht. RECIST-kriterier eller død uanset årsag. For RWD-patientpopulationen dækker PFS-data over tiden fra den modtagne behandling (dag 0) indtil registrering af progression. Tabel 20 giver oversigt over de estimerede PFS-data på baggrund af de indirekte sammenligninger med IPW. Tabel 21 giver oversigt over de naive estimater for RWD-patientpopulationerne.

Tabel 20. PFS-data fra CHRYSALIS og RWD-patientpopulationen på baggrund af IPW

Studie	CHRYSALIS	RWE
Intervention	Amivantamab	RWD-patientpopulation (EU+USA) på tværs af lægemiddelklasser
N	114	355
Hændelser, n (%)	81 (71,05)	■
Median PFS, måneder (95 % CI)	6,93 (5,55; 8,64)	■
Resultat af indirekte analyse HR (95 % CI)	■	
Intervention	Amivantamab	RWD-patientpopulation (USA) på tværs af lægemiddelklasser
N	114	195
Hændelser, n (%)	81 (71,05)	■
Median PFS, måneder (95 % CI)	6,93 (5,55; 8,64)	■
Resultat af indirekte analyse HR (95 % CI)	■	



Tabel 21. Naive PFS-data fra CHRYSALIS og RWD-patientpopulationerne

Studie	CHRYSALIS	RWE
Intervention	Amivantamab	RWD-patientpopulation (EU+USA) på tværs af lægemiddelklasser
N	114	357
Hændelser, n (%)	81 (71,05)	■
Median PFS, måneder (95 % CI)	6,93 (5,55; 8,64)	■
HR (95 % CI)	■	
Intervention	Amivantamab	RWD-patientpopulation (USA) på tværs af lægemiddelklasser
N	114	195
Hændelser, n (%)	81 (71,05)	■
Median PFS, måneder (95 % CI)	6,93 (5,55; 8,64)	■
HR (95 % CI)	■	

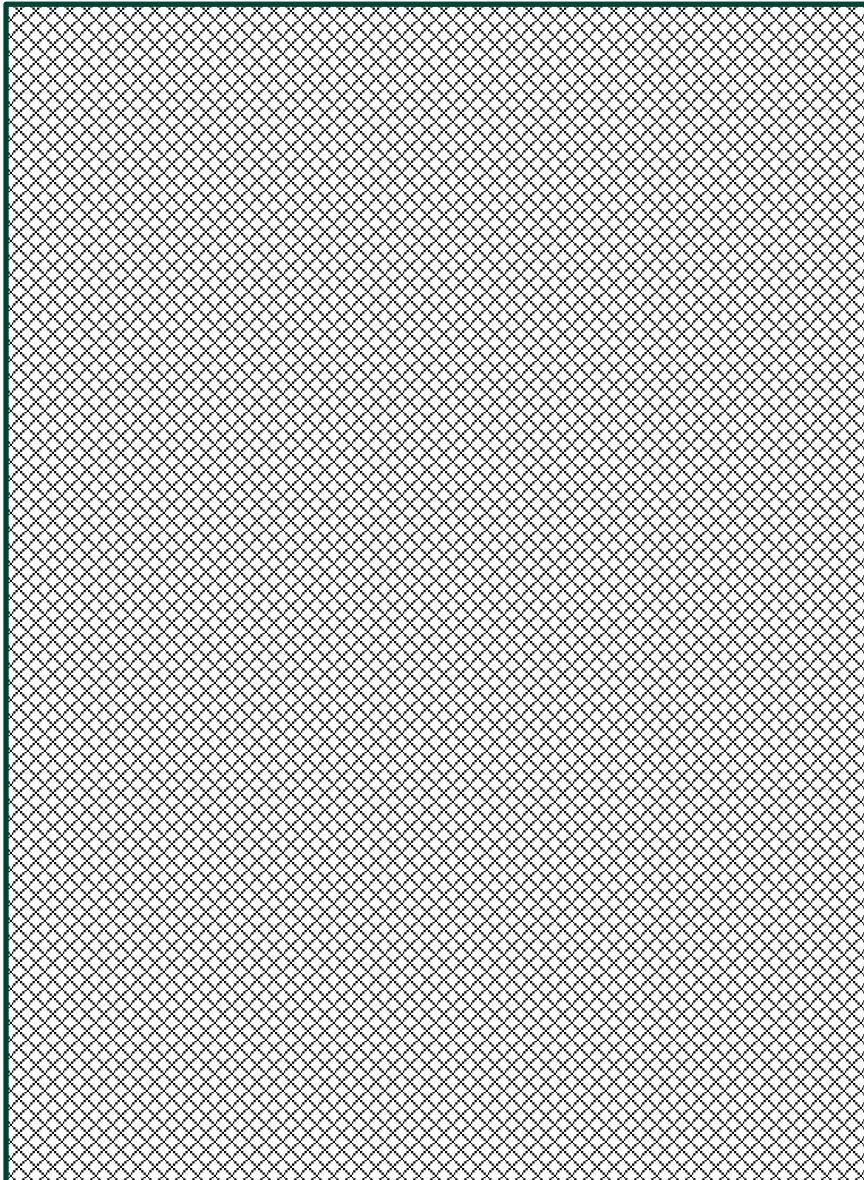
Efter median opfølgningstid på 12,5 måneder, er median PFS 6,93 måneder ved behandling med amivantamab. Median opfølgningstid for RWD-patientpopulationen er ikke tilgængelig.

Den estimerede median PFS for RWD-patientpopulationen, som baseres på data fra både USA- og EU-databaserne på tværs af lægemiddelklasser, er ■ måneder, hvilket giver en estimeret absolut forskel på ■ måneder med en hazard ratio på ■. KM-plot kan ses i Figur 8.

Den estimerede median PFS for RWD-patientpopulationen, som baseres på data fra USA-databaserne på tværs af lægemiddelklasser, er ■ måneder, hvilket giver en estimeret absolut forskel på ■ måneder med en hazard ratio på ■. KM-plot kan ses i Figur 8.

I Tabel 21 fremgår de naive PFS-data for begge RWD-patientpopulationer, og KM-plots kan ses i Bilag 7 Subgruppeanalyser. Ansøger har indsendt adskillige subgruppeanalyser, jf. Tabel 12, se Bilag 7 Subgruppeanalyser.

■
■
■
■
■
■



Figur 8. Kaplan-Meier-plot for PFS fra den indirekte sammenligning ved brug af RWD-patientpopulation fra a) USA + EU eller b) USA på tværs af lægemiddelklasser. Data for RWD-patientpopulationerne er baseret på vægtede (IPW)-populationer.

Medicinrådets vurdering af PFS

Resultaterne fra de justerede (vægtede) indirekte sammenligninger samt de naive sammenligninger indikerer, at patienter progredierer senere på behandling med amivantamab efter svigt af platinbaseret kemoterapi sammenlignet med den kunstige komparatorarm, hvor der indgår forskellige lægemidler. Dette er uafhængigt af RWD-patientpopulation (USA el. EU el. USA + EU) eller lægemiddelklasse (på tværs af lægemiddelklasser eller på baggrund af enkelte lægemiddelklasser), se yderligere data på subgruppeanalyser i Bilag 7 Subgruppeanalyser. Der ses ikke stor forskel mellem de vægtede PFS-data og de naive PFS-data for RWD-patientpopulationerne.



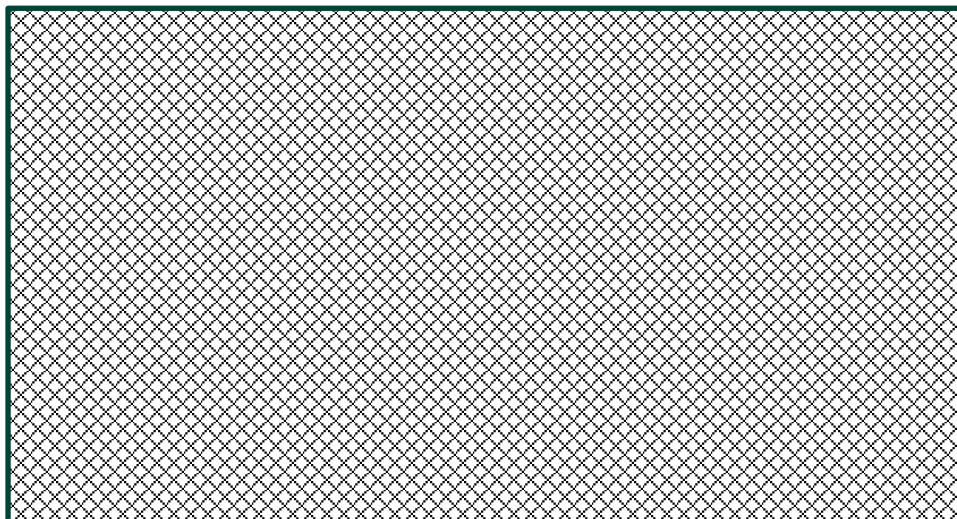
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] 25 ud af de 114 patienter i amivantamab-armen fortsatte i behandling med amivantamab efter progression jf. EMAs EPAR [11].

Ligesom i vurdering af overlevelsedata er vurdering af PFS forbundet med stor usikkerhed pga. af de begrænsninger, der er i datagrundlaget, oplistet i afsnit 2.3 og 2.4.1. I forbindelse med vurderingen af progressionsdata er det særlig relevant at fremhæve, at monitorering og registrering af progression hos en RWD-patientpopulation kan være heterogen og ikke nødvendigvis den samme som i CHRYSALIS, hvilket medfører usikkerhed ved sammenligning af studiedata (med prædefineret monitoreringsplan og brug af RECIST-kriterier) med registerdata (heterogen monitorering og registrering af progression).

Medicinerådet vurderer, at få patienter vil være progressionsfrie efter 12 måneder, hvorfor data for den kunstige komparatorarm formentlig er overestimeret, da over 10 % af patienterne er progressionsfrie i RWD-patientpopulationerne jf. KM-plot i Figur 8.

Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger har testet seks standard parametriske modeller til ekstrapolering af PFS for både amivantamab og RWD-patientpopulationen (USA + EU). På baggrund af visuel inspektion og statistisk fit vurderer ansøger, at det for amivantamab er svært at fremhæve én parametriske fordeling som mere klinisk plausibel end de øvrige fordelinger. Da data for PFS for amivantamab vurderes modent, har ansøger valgt at anvende det observerede data direkte i modellen, mens Weibull-fordelingen (se den grå kurve i Figur 9) undersøges i en følsomhedsanalyse.

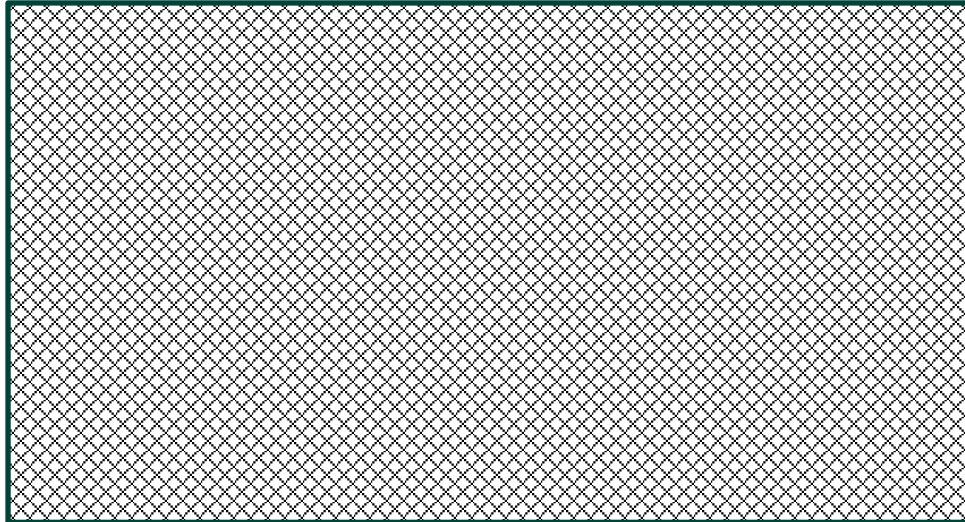


Figur 9. Kaplan-Meier-kurve og ekstrapolerede PFS-kurve for amivantamab på baggrund af patient-level data fra CHRYSALIS

For den kunstige komparatorarm, baseret på RWD-patientpopulationen (USA + EU) på tværs af lægemiddelklasser, har ansøger ligeledes testet seks standard parametriske modeller til ekstrapolering af PFS. Da PFS-data vurderes modent, har ansøger valgt at



anvende det observerede direkte i modellen, mens den log-logistiske fordeling, der på baggrund af visuel inspektion og statistisk fit vurderes at have det bedste fit (se den lyseblå kurve i Figur 10), undersøges i en følsomhedsanalyse.



Figur 10. Kaplan-Meier-kurve og ekstrapolerede PFS-kurve for RWD-patientpopulationen (EU+USA) på tværs af lægemiddelklasser

Den gennemsnitlige og mediane progressionsfrie overlevelse, baseret på ansøgers kurver, er præsenteret i Tabel 22.

Tabel 22. Ansøgers antagelser vedr. den median og gennemsnitlige PFS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Observeret median PFS [måneder]	Median PFS i ansøgers model [måneder]	Gennemsnitlig PFS i ansøgers model [måneder]
Amivantamab	■	■	■
RWD-patientpopulationen (EU + USA)	■	■	■

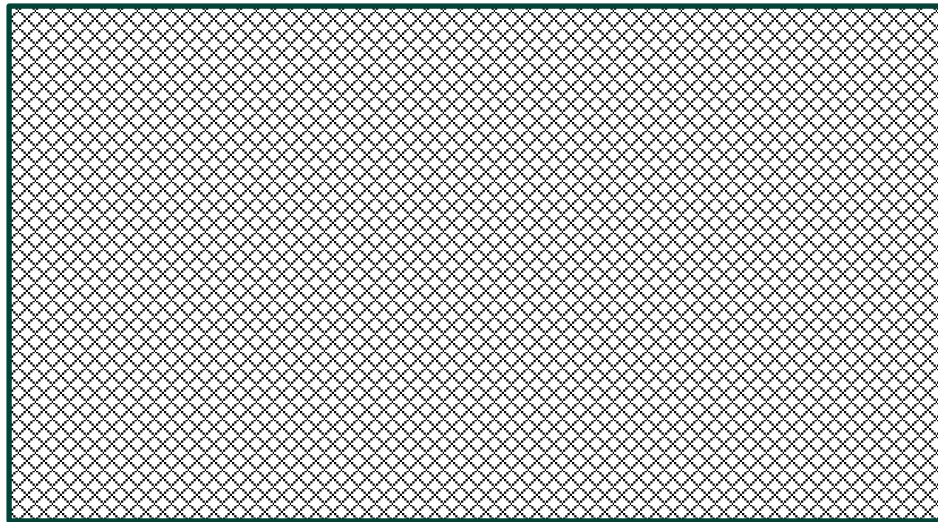
Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Jf. afsnit 2.3.3 og 2.4.1 baseres Medicinerådets hovedanalyse på RWD-patientpopulationen fra USA. Medicinerådet vurderer, at der er for stor usikkerhed forbundet med at anvende det observerede data for PFS for både amivantamab og RWD-patientpopulationen (USA) direkte i modellen, da især data for amivantamab er præget af censureringer. Derfor vælger Medicinerådet at anvende ekstrapolerede kurver i Medicinerådets hovedanalyse for at reducere den indvirken ganske få hændelser kan have på kurveforløbet. Af de seks standard parametriske fordelinger til ekstrapolering af OS for amivantamab, vurderer Medicinerådet, at de eksponentielle, log-logistiske og log-normale-fordelinger ikke er klinisk plausible, da de er for optimistiske i forhold til langtidseffekten af amivantamab. Af de tre restende parametriske fordelinger vurderer Medicinerådet, ligesom ansøger, at Weibull-fordelingen er mest klinisk plausibel.



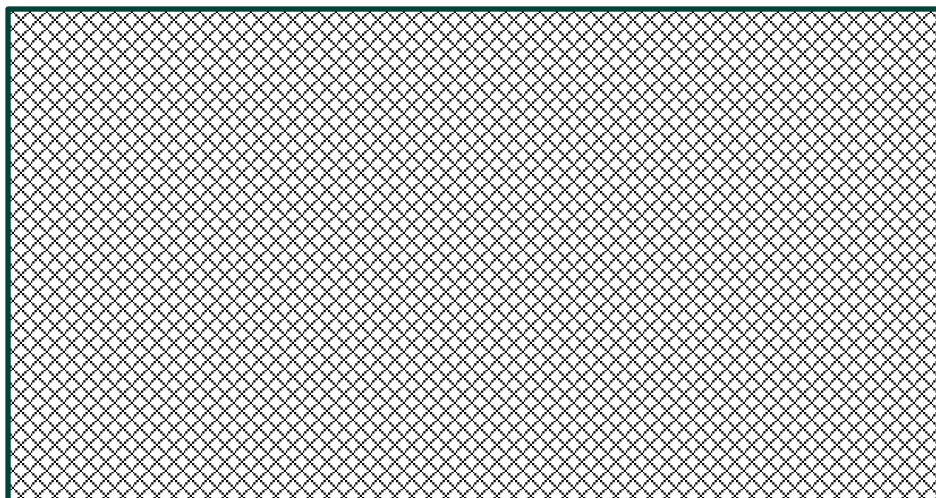
Medicinrådet præsenterer to følsomhedsanalyser, hvor Gompertz og den generaliserede gamma-fordeling testes. Følsomhedsanalysen har til formål at belyse indflydelsen af valg af parametriske fordeling.

For RWD-patientpopulationen (USA) ses der mindre variation i de forskellige ekstrapolerede kurver (se Figur 11), hvorfor valget af parametriske fordeling for PFS har mindre betydning for analysens resultat. Medicinrådet vurderer dog, at alle de ekstrapolerede kurver overestimerer effekten af RWD-patientpopulationen (USA). Medicinrådet vælger derfor at anvende den log-logistiske fordeling for RWD-patientpopulationen (USA), idet denne fordeling giver den mindste optimistiske ekstrapolering og dermed det mest klinisk plausible forløb.



Figur 11. Kaplan-Meier-kurve og ekstrapolerede PFS-kurve for RWD-patientpopulationen (USA) på tværs af lægemiddelklasser

Medicinrådets foretrukne ekstrapolering af progressionsfri overlevelse for amivantamab og RWD-patientpopulationen kan ses i Figur 12.





Figur 12. De observerede og ekstrapolerede kurver for progressionsfri overlevelse for amivantamab og RWD-patientpopulationen (USA) i Medicinrådets hovedanalyse

Den gennemsnitlige og mediane progressionsfrie overlevelse baseret på de ekstrapolerede kurver i Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 23.

Tabel 23. Medicinrådets antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige PFS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Observeret median PFS [måneder]	Median PFS i modellen [måneder]	Gennemsnitlig PFS i modellen [måneder]
Amivantamab	■	■	■
RWD-patientpopulationen (USA)	■	■	■

2.4.5 Overall response rate (ORR)

ORR blev defineret i CHRYSALIS-studiet som andel patienter, der opnår komplet (CR) eller partiel respons (PR) iht. RECIST-kriterier. Responsvarighed (*duration of response* (DOR)) blev analyseret hos patienter, der opnåede CR eller PR, og defineres som tiden fra første dokumentation af CR eller PR til første dokumentation af progression eller død uanset årsag. ORR hos RWD-patientpopulationen defineres på samme måde som i CHRYSALIS, hvor det dog er uklart, om RECIST-kriterier anvendes til at dokumentere respons. Der foreligger ikke data på DOR for RWD-patientpopulationen. Tabel 24 giver en oversigt over de estimerede ORR-data på baggrund af de indirekte sammenligninger med IPW. Tabel 25 giver oversigt over de naive estimater for RWD-patientpopulationerne.

Tabel 24. ORR-data fra CHRYSALIS og RWD-patientpopulationen på baggrund af IPW

Studie	CHRYSALIS	RWE
Intervention	Amivantamab	RWD-patientpopulation (EU+USA) på tværs af lægemiddelklasser
ORR	36,8 %	■
Resultat af indirekte analyse OR (95 % CI)	■	
Intervention	Amivantamab	RWD-patientpopulation (USA) på tværs af lægemiddelklasser
ORR	36,8 %	■
Resultat af indirekte analyse OR (95 % CI)	■	



Tabel 25. Naive ORR-data fra CHRYSALIS og RWD-patientpopulationerne

Studie	CHRYSALIS	RWE
Intervention	Amivantamab	RWD-patientpopulation (EU+USA) på tværs af lægemiddelklasser
ORR	36,8 %*	██████
OR (95 % CI)	██████	
Intervention	Amivantamab	RWD-patientpopulation (USA) på tværs af lægemiddelklasser
ORR	36,8 %*	██████
OR (95 % CI)	██████	

*Data efter median opfølgningstid på 12,5 måneder.

Den estimerede ORR for amivantamab er 36,8 % sammenlignet med den estimerede ORR på ██████ for RWD-patientpopulationen, som baseres på data fra både USA- og EU-databaserne på tværs af lægemiddelklasser, hvilket giver en estimeret absolut forskel på ██████ med en odds ratio på ██████.

Den estimerede ORR for RWD-patientpopulationen, som baseres på data fra USA-databaserne på tværs af lægemiddelklasser er ██████, hvilket giver en estimeret absolut forskel på ██████ sammenlignet med amivantamab med en odds ratio på ██████.

I Tabel 25 fremgår de naive ORR-data for begge RWD-patientpopulationer.

Median responsvarighed (DOR) for amivantamab var 10,8 måneder, vurderet af en uafhængig komité.

Medicinrådets vurdering af ORR

Medicinrådet vurderer, at flere patienter opnår respons ved behandling med amivantamab sammenlignet med de kunstige komparatorarme, og at den mediane responsvarighed ved behandling med amivantamab er klinisk relevant. Klinisk betyder denne forskel, at patienterne har større chance for at opnå symptomlindring og i længere tid har sygdoms- og dermed symptomkontrol.

Ligesom i vurdering af OS- og PFS-data, er vurdering af ORR forbundet med stor usikkerhed pga. de begrænsninger, der er i datagrundlaget, oplistet i afsnit 2.3 og 2.4.1. Det bidrager særligt til usikkerheden, at det ikke vides, om vurdering af respons blev foretaget på samme måde i CHRYSALIS og hos RWD-patientpopulationen.

Data på ORR indgår ikke i den sundhedsøkonomiske model.



2.4.6 Livskvalitet

Pga. meget begrænset livskvalitetsdata fra CHRYSALIS (data fra 27 patienter) og manglende data fra RWD-patientpopulationerne inddrager Medicinrådet ikke livskvalitetsdata i vurderingen af den kliniske effekt.

Se afsnit 3.3, hvordan litteraturbaserede nytteværdier anvendes i den sundhedsøkonomiske model.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Til sammenligning af sikkerhed har ansøger indsendt data på amivantamab fra CHRYSALIS samt data på de forskellige lægemiddelklasser, der indgår i RWD-patientpopulationen ved at inddrage de studier, der listes i Tabel 11 som repræsentative for de forskellige lægemiddelklasser. Der foreligger data på uønskede hændelser \geq grad 3, alvorlige uønskede hændelser samt behandlingsophør grundet uønskede hændelser ved behandling med amivantamab, se Tabel 26. Tabel 27 giver en oversigt over, hvilke uønskede hændelser, der blev rapporteret i ≥ 10 % af patienterne i CHRYSALIS.

Ansøger har kun indsendt en oversigt over frekvens af specifikke uønskede hændelser for lægemiddelklasserne, der indgår i RWD-patientpopulationerne, se Bilag 8, samt alvorlige uønskede hændelser og behandlingsophør pga. uønskede hændelser ved behandling med checkpoint-hæmmere eller EGFR-hæmmere.

Tabel 26. Oversigt over sikkerhedsdata fra CHRYSALIS samt alvorlige uønskede hændelser (SAE) og behandlingsophør grundet uønskede hændelser for checkpointhæmmere og EGFR-hæmmere

	Amivantamab, n (%) Udvidet sikkerhedspopulation (n = 129) [15,16]	Checkpointhæmmere [18]	EGFR- hæmmere [19,20]
Median behandlingstid*, mdr.	5,6 (0,03; 23,9)	-	-
\geq grad 3 uønskede hændelser	■	-	-
behandlingsrelaterede	■	-	-
Alvorlige uønskede hændelser (SAE)	■	9,4 %	17,9 %
behandlingsrelaterede	■	-	-
Dødsfald grundet uønskede hændelser	■	-	-
behandlingsrelaterede	■	-	-



	Amivantamab, n (%) Udvidet sikkerhedspopulation (n = 129) [15,16]	Checkpointhæmmere [18]	EGFR- hæmmere [19,20]
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	■	13,6 %	7 %
behandlingsrelaterede	■	-	-
Dosisreduktioner grundet uønskede hændelser	■	-	-
behandlingsrelaterede	■	-	-
Dosisafbrydelser grundet uønskede hændelser	■	-	-
behandlingsrelaterede	■	-	-

*Data stammer fra EMAs EPAR [11] fra data-cut i marts 2021; n = 153

Tabel 27. Oversigt over uønskede hændelser rapporteret i ≥ 10 % af patienterne i CHRYSALIS

	Amivantamab, n (%) Udvidet sikkerhedspopulation (n = 129)
Infusionsrelaterede reaktioner	■
Negletoksicitet (paronychia)	■
Dermatitis acneiform	■
Udslæt	■
Hypoalbuminæmi	■
Kvalme	■
Forstoppelse	■
Stomatitis	■
Perifert ødem	■
Træthed	■
Dyspnø	■
Øget alanin aminotransferase	■



	Amivantamab, n (%)
	Udvidet sikkerhedspopulation (n = 129)
Kløe	■
Rygmerter	■
Diarré	■
Nedsat appetit	■
Tør hud	■
Opkast	■
Hoste	■
Myalgi	■
Øget aspartat aminotransferase	■
Svimmelhed	■
Øget alkalisk fosfatase i blodet	■
Hovedpine	■

Jf. produktresuméet er de hyppigste bivirkninger, uanset grad, ved behandling med amivantamab udslæt (76 %), infusionsrelaterede reaktioner (IRR) (67 %), negletoksicitet (47 %), hypoalbuminæmi (31 %), ødem (26 %), træthed (26 %), stomatitis (24 %), kvalme (23 %) og forstoppelse (23 %). Alvorlige bivirkninger omfatter interstitielle lungesygdomme (ILS, 1,3 %), IRR'er (1,1 %) og udslæt (1,1 %). De hyppigste bivirkninger, der førte til behandlingsophør, er IRR'er (1,1 %), ILS (0,5 %) og negletoksicitet (0,5 %). IRR, ILS, hud- og neglereaktioner og øjenlidelser fremhæves som særlige advarsler ved behandling med amivantamab [14].

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet vurderer, at behandling med amivantamab giver bivirkninger, der kendetegner de tidligere generationer af EGFR-hæmmere (første- og andengenerations EGFR-hæmmere), og som sjældent er livstruende. Amivantamab ser ud til at adskille sig, hvad angår hyppigheden af hudrelaterede bivirkninger og negletoksicitet, som potentielt kan være belastende for patienterne. Medicinerådet vurderer, at andelen af patienter, der stopper i behandling med amivantamab pga. uønskede hændelser, er forventeligt for patienter med uhelbredelig NSCLC. Medicinerådet understreger, at de tilgængelige sikkerhedsdata for amivantamab er baseret på eksponering af få patienter.



Sikkerhedsdata indsendt af ansøger på de øvrige lægemiddelklasser er begrænset, hvilket besværliggør sammenligningen med amivantamab. Langt størstedelen af patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC behandles i nuværende dansk klinisk praksis med de kemoterapeutiske stoffer docetaxel eller pemetrexed efter svigt af platinbaseret kemoterapi. Behandling med kemoterapi giver andre typer bivirkninger end de targeterede behandlinger, primært hæmatologiske. Samlet set vurderer Medicinrådet, at bivirkningsprofilen for amivantamab ikke er værre end for docetaxel/pemetrexed, om end vurderingen skal tages med forbehold, da der forsat er begrænset sikkerhedsdata og klinisk erfaring med amivantamab.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Den indirekte sammenligning mellem amivantamab og RWD-patientpopulationerne er forbundet med væsentlig usikkerhed, hvilket som regel er tilfældet, når kliniske studier bliver sammenlignet med registerdata. Der er grundlæggende forskelle på data fra et interventionelt klinisk studie og RWE, som vanskeliggør sammenligningen, jf. afsnit 2.3 og 2.4.1. Ansøger har forsøgt at imødekomme denne usikkerhed ved at etablere en komparatorarm ud fra registerdata, der i så vidt omfang som muligt ligner patientpopulationen i CHRYSALIS, hvad angår baselinekarakteristika. Derudover er der indsendt adskillige indirekte sammenligninger, hvilket i højere grad har gjort det muligt at tilpasse sammenligning til dansk klinisk praksis.

Når der er forskelle i baselinekarakteristika mellem to datakilder, der sammenlignes, er det nødvendigt at justere for forskelle i prognostiske variable for at reducere risikoen for bias. Dette var især muligt for patienter fra USA-databaserne, hvor der var oplysninger om flere prognostiske variable, hvorfor Medicinrådets hovedanalyse tager udgangspunkt i denne RWD-patientpopulation. Usikkerheden ved at basere vurderingen på RWD-patientpopulationen fra USA alene er, at datagrundlaget er mindre, og patienterne er blevet behandlet i et land, hvor klinisk praksis kan være anderledes end i Danmark. Medicinrådet vurderer dog, at denne usikkerhed bliver opvejet af muligheden for at justere for flere prognostiske variable end i den poolede USA + EU RWD-patientpopulation eller EU RWD-patientpopulation.

En anden forskel mellem RWD-patientpopulationen og de forventede kandidater til amivantamab i Danmark er de behandlinger, RWD-patientpopulationen har modtaget, (se Bilag 5 for RWD-patientpopulationen fra USA + EU, der foreligger ikke information om, hvilke behandlinger der indgår i RWD-patientpopulationen fra USA alene), og dermed bliver sammenlignet med amivantamab. Her indgår der behandlinger, som danske patienter sandsynligvis ikke vil modtage ved svigt af platinbaseret kemoterapi, hvor langt de fleste patienter i Danmark vil modtage ikke-platinbaseret kemoterapi (primært docetaxel og pemetrexed). Ansøger har også indsendt resultater fra en indirekte sammenligning mellem amivantamab og lægemiddelklassen ikke-platinbaseret kemoterapi. Medicinrådet vurderer, at denne analyse metodisk er for usikker til at kunne ligge til grund for Medicinrådets hovedanalyse. Det skyldes, at det ikke er muligt at justere for forskelle i prognostiske variable ved brug af vægtning i denne sammenligning.



Denne afvigelse mellem RWD-patientpopulationen og dansk klinisk praksis bidrager med usikkerhed men er formentlig af mindre betydning for vurdering af effekten, da der ikke forventes at være en stor forskel ved behandling med de forskellige lægemiddelklasser efter svigt af platinbaseret kemoterapi.

Der ses ikke stor variation i resultaterne fra alle de indsendte indirekte sammenligninger, hvorfor Medicinrådet vælger at basere vurderingen på et datagrundlag, der bedre afspejler dansk klinisk praksis på trods af, at en mindre patientpopulation (og dermed mere sparsomt data) ligger til grund for vurderingen.

Derudover fremhæver Medicinrådet følgende usikkerheder:

- Monitorering og registrering af progression hos en RWD-patientpopulation kan være heterogen og ikke nødvendigvis den samme som i CHRYSALIS, hvilket medfører usikkerhed ved sammenligning af studiedata (med prædefineret monitoreringsplan og brug af RECIST-kriterier) med registerdata (heterogen monitorering og registrering af progression).
- Pga. manglende data indgår livskvalitet ikke i vurderingen. Dette medfører især usikkerhed i den sundhedsøkonomiske analyse, hvor der anvendes litteraturbaseret helbredsrelateret livskvalitet fra en tidligere NICE-vurdering (2. linjebehandling med nivolumab hos patienter med uhelbredelig NSCLC [22]), dvs. fra patienter, der ikke har en EGFR exon 20ins-mutation.
- I vurderingen bliver sikkerhedsdata sammenlignet kvalitativt, og sikkerhedsdata for amivantamab er baseret på eksponering af relativt få patienter. Dermed er det også svært at vurdere, om der er forskel af klinisk betydning mellem amivantamab og komparator.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med amivantamab sammenlignet med den kunstige komparatorarm på baggrund af RWD-patientpopulationen til patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC, som er progredieret på platinbaseret kemoterapi.

Analysen er baseret på effektdata fra CHRYSALIS-studiet samt RWD-patientpopulationen. Der anvendes således PFS- og OS-data, som beskrevet i afsnit 2.4.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger anvendt et begrænset samfundsperspektiv. Ansøgers analyse har en tidshorisont på 15 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 år ved behandlingsstart.



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

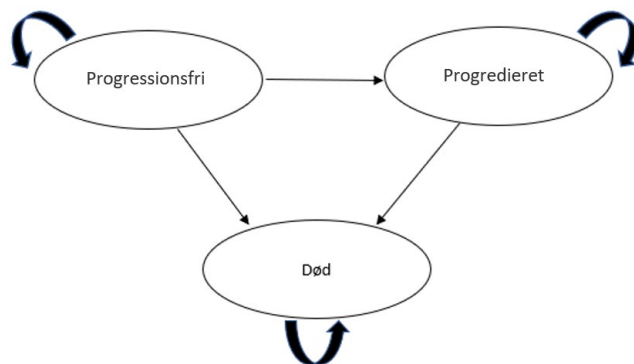
Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender samme antagelser vedr. analyseperspektiv som ansøger.

3.2 Model

Ansøger anvender en *partitioned survival* model, der består af tre sygdomsstadier, som patienterne bevæger sig igennem i takt med sygdommens progression. Modellen 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 Kaplan-Meier-data fra CHRYSALIS. Patientens tid i det progressionsfrie stadie bestemmes ud fra PFS-data fra CHRYSALIS for amivantamab og RWD (EU + USA) for komparator. 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 OS-data, CHRYSALIS for amivantamab og RWD (EU + USA) for komparator, der justeres i forhold baggrunds dødeligheden i den generelle population. Fra det progredierede stadie kan patienterne udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret ud fra OS-data.

Modellen har en cykluslængde på 4 uger, og ansøger benytter *half-cycle correction*.



Figur 13. Beskrivelse af modelstruktur

Ud over data for OS og PFS er det også nødvendigt med et estimat for behandlingsvarigheden (*time on treatment, ToT*). Som beskrevet i afsnit 2.4.4 var der 25 ud af de 114 patienter i amivantamab-armen, der fortsatte i behandling med amivantamab efter progression i CHRYSALIS. Ansøger baserer derfor i modellen den gennemsnitlige behandlingsvarighed for amivantamab på den gennemsnitlige tid til progression fra CHRYSALIS. Det skyldes, at behandling med amivantamab, jf. produktresuméet for amivantamab, anbefales at fortsætte til sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Da ToT-data ikke er tilgængeligt for RWD-patientpopulationen, (EU+USA) baserer ansøger ligeledes den gennemsnitlige behandlingsvarighed for RWD-patientpopulationen på den gennemsnitlige tid til progression fra RWD (EU + USA).



Afsnit 2.4.3 og 2.4.4 beskriver ansøgers valg af parametriske fordelinger, der anvendes til at ekstrapolere og dermed estimere de gennemsnitlige behandlingsvarigheder, tid med progressionsfri sygdom, tid med progredieret sygdom og tid til død. Resultaterne fremgår i Tabel 28.

Tabel 28. Modelleret gennemsnitlig varighed af behandlingsvarighed, tid med progressionsfri sygdom og tid til død (OS), ikke diskonterede tal (ansøgers analyse)

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	PFS [måneder]	OS [måneder]
Amivantamab	■	■	■
RWD-patientpopulation (EU+USA)	■	■	■

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS)

Medicinerådets vurdering af model

Jf. afsnit 2.3.3 baseres Medicinerådets hovedanalyse på RWD-patientpopulationen fra USA. Medicinerådet anvender ansøgers antagelser vedrørende valg af model og estimering af behandlingsvarighed for amivantamab og RWD-patientpopulationen.

Afsnit 2.4.3 og 2.4.4 beskriver Medicinerådets valg af fordelinger, der anvendes til at estimere de gennemsnitlige behandlingsvarigheder, gennemsnitlig tid til progression og gennemsnitlig tid til død. Resultaterne fremgår af Tabel 29. Forskellen mellem ansøgers og Medicinerådets hovedanalyse skyldes valg af RWD-patientpopulation og ekstrapolering.

Tabel 29. Modelleret gennemsnitlig varighed af behandlingsvarighed, tid med progressionsfri sygdom og tid til død (OS), ikke diskonterede tal (Medicinerådets hovedanalyse)

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	PFS [måneder]	OS [måneder]
Amivantamab	■	■	■
RWD-patientpopulation (USA)	■	■	■

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS)

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

EQ-5D-5L data blev indsamlet i CHRYSALIS på dag 1 i hver cyklus, ved behandlingens ophør og ved efterfølgende monitorering. Som nævnt i afsnit 2.4.6 er livskvalitetsdata fra CHRYSALIS forbundet med stor usikkerhed grundet en lav responsrate, som skyldes, at *patient-reported outcomes* (PRO) først blev introduceret ved den 7. protokoljustering (august 2019). Derfor vurderer ansøger, at nytteværdierne indsamlet i CHRYSALIS ikke kan generaliseres til hele studiepopulationen.



I manglen på tilstrækkelige livskvalitetsdata i CHRYSALIS anvender ansøger ekstern litteratur som kilde til nytteværdierne forbundet med behandling med amivantamab og den kunstige komparatorarm. Nytteværdierne forbundet med sygdomsstadierne er indhentet fra en vurdering af nivolumab fra det engelske prioriteringsinstitut, NICE [22]. Vurderingen tager udgangspunkt i tidligere behandlede patienter med ikke-planocellulært NSCLC [TA484 (omdøbt til TA713) [22]]. Disse nytteværdier har ansøger valgt grundet lighed mellem populationerne f.eks. median alder, kønsfordeling, ECOG-score, lignende fremskredet sygdomsstadie samt, at 100 % af patienterne modtog platin-baseret kemoterapi.

Da livskvalitetsdata på patientniveau ikke er tilgængeligt, har ansøger ikke omregnet til nytteværdier baseret på danske præferencevægte. Derudover har ansøger ikke aldersjusteret nytteværdierne. Det skyldes, at patienterne har en alder på 62 år ved diagnostidspunktet, og ca. 1 % er i live, når de fylder 70 år, hvorfor anvendelsen af aldersjustering vil være af lille eller ingen betydning, idet patienterne ikke skifter aldersinterval jf. Medicinrådets metode for aldersjustering for sundhedsrelateret livskvalitet [23]. Nytteværdierne anvendt i modellen ses i Tabel 30.

Tabel 30. Nytteværdier forbundet med sygdomsstadierne

HRQoL	Nytteværdi (SE)	Instrument	Præferencevægte
PFS	0,713 (0,07*)	EQ-5D-3L	Engelske
PD	0,569 (0,06*)	EQ-5D-3L	Engelske

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), progredieret (PD), standard fejl (SE)

* Beregnet som 10 % af middelværdien.

Forværring i patienternes livskvalitet som følge af bivirkninger bliver opgjort separat for intervention og komparator baseret på \geq grad 3 bivirkninger, se Tabel 31. Til at opgøre fald i livskvalitet som følge af bivirkninger benytter ansøger estimer fra litteraturen. De negative nytteværdier forbundet med bivirkninger anvendes i modellen som en engangsværdi. Ansøger antager, at varigheden af \geq grad 3 bivirkninger, patienterne oplever, er 14 dage. Ansøger tager i modellen ikke højde for, at patienter kan opleve samme bivirkning flere gange.

Tabel 31. Fald i nytteværdier som følge af \geq grad 3 bivirkninger

	Nytteværdi	Standardfejl	Kilde
Anæmi	-0,297	Ansøger antager en 10 % variation af SE	[24]
Asteni	-0,297	på behandlingsniveau	[24]
Infektion	-0,195		[25]
Neutropeni	-0,090		[26]



Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Idet ansøger anvender ekstern litteratur som kilder til nytteværdierne i modellen og ikke har haft adgang til patientdata, er nytteværdierne, der indgår i den sundhedsøkonomiske analyse, ikke mappet til EQ-5D-5L og de danske præferencevægte, som, jf. Medicinrådet metodevejledning, er det foretrukne instrument. Ydermere er de anvendte nytteværdier baseret på patienter, der modtager behandling i 2. linje og ikke 3. linje, som er den relevante indikation i denne ansøgning.

Medicinrådet bemærker, at det giver ophav til usikkerhed i den sundhedsøkonomiske analyse, at der ikke foreligger livskvalitetsdata for behandling med amivantamab, og at analysen derfor beror på en antagelse om ens nytteværdier ved amivantamab og RWD-patientpopulationen. Det konstateres dog, at de anvendte nytteværdier generelt er på linje med værdier anvendt i flere af Medicinrådets tidligere vurderinger inden for NSCLC. Medicinrådet præsenterer en følsomhedsanalyse, hvori nytteværdierne op- og nedjusteres med 10 %. Justeringerne i følsomhedsanalysen er arbitrære, men har til formål at belyse usikkerheden omkring de anvendte nytteværdier.

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). I den kunstige komparatorarm inkluderer ansøger kun behandling med checkpoint-hæmmere, EGFR-hæmmere og ikke-platinbaseret kemoterapi (se afsnit 2.3.3), da ansøger vurderer, at disse behandlinger er relevante komparatorer i dansk klinisk praksis. Doser anvendt i ansøgers analyse er hentet i de respektive lægemidlers produktresuméer.

For lægemidler, der doseres efter vægt eller kropsoverfladeareal (BSA), anvender ansøger en gennemsnitsvægt på 64,8 kg og BSA på 1,7 m² fra CHRYSALIS. Ansøger inkluderer ikke omkostninger forbundet med spild af lægemidler.

I CHRYSALIS afhænger doseringen af amivantamab af patienternes baseline kropsvægt. Patienter med en kropsvægt < 80 kg (som udgør 80,7 % af patienterne i CHRYSALIS) modtager en dosis på 1.050 mg, hvor patienter med en baseline kropsvægt ≥ 80 kg modtager en dosis på 1.400 mg.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Jf. afsnit 2.3.3 og afsnit 2.4.1 vurderer Medicinrådet, at der i den kunstige komparatorarm i ansøgningen indgår behandlinger, der ikke er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. I Danmark vil patienter med NSCLC, der progredierer på platinbaseret kemoterapi, i udgangspunktet blive behandlet med ikke-platinbaseret kemoterapi, docetaxel og pemetrexed. Medicinrådet ændrer derfor lægemiddelomkostningerne forbundet med komparatorarmen, så de kun inkluderer



docetaxel og pemetrexed. Medicinrådet vurderer i den forbindelse, at der er en lige fordeling mellem docetaxel og pemetrexed. Medicinrådet udfører også en følsomhedsanalyse baseret på ansøger fordeling af lægemiddelklasser i den kunstige komparatorarm jf. Tabel 8 (RWD-patientpopulation (USA)). I følsomhedsanalysen avendes der en fordeling af lægemidler inden for de tre lægemiddelklasser (checkpoint-hæmmere, EGFR-hæmmere og ikke-platinbaseret kemoterapi) svarende til efterfølgende behandling, se Tabel 38. Denne følsomhedsanalyse er udført, da nogle patienter bliver forsøgt behandlet med enten EGFR-hæmmere eller immunterapi i dansk klinisk praksis.

Medicinrådet anvender samme tilgang til dosering af lægemidlerne som ansøger.

Medicinrådet udskifter priserne på lægemidlerne fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 32.

Tabel 32. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (februar 2022)

	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Amivantamab	350 mg	1 stk.	■	Amgros
Pemetrexed	500 mg	1 stk.	■	Amgros
Docetaxel	160 mg	1 stk.	■	Amgros

3.4.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger inkluderer administrations- og monitoreringsomkostninger forbundet med amivantamab og RWD-patientpopulationen.

Administrationsomkostninger

Ansøger antager, at lægemidler, der gives subkutant eller intravenøst, administreres ved et ambulant besøg og er forbundet med den samme administrationsomkostning. For administration har ansøger anvendt 2022 DRG-taksten for intravenøs administration på 3.225 DKK (17MA98, MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år). Ansøger antager, at lægemidler, der administreres oralt, ikke er forbundet med en administrationsomkostning.

Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at monitoreringsomkostningerne omfatter ambulante besøg, røntgen af thorax, CT-scanninger, elektrokardiogram og besøg af sygeplejerske (kommunalt). I modellen antager ansøger, at ressourceforbruget forbundet med monitorering varierer afhængigt af sygdomsstadiet. Desuden antages det, at både amivantamab og RWD-patientpopulationen er forbundet med det samme ressourceforbrug [27]. Ressourceforbruget baserer ansøger på en rapport fra *National Institute for Health Research*. Ressourceforbruget forbundet med monitorering for begge sygdomsstadier samt de estimerede enhedsomkostninger kan ses i Tabel 33.

Ansøger inkluderer terminale omkostninger relateret til palliativ pleje af patienterne som en engangsomkostning i modellen.



Tabel 33. Ressourceforbrug til monitorering (frekvens pr. cyklus)

	Progressionsfri	Progredieret	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
Ambulant besøg	0,74	0,61	2.180	DRG 2022, 04MA98
Røntgen af thorax	0,52	0,50	3.399	DRG 2022, 30PR17
CT-scanning (thorax)	0,05	0,02	1.979	DRG 2022, 30PR07
CT-scanning (andet)	0,03	0,03	1.979	DRG 2022, 30PR07
Elektrokardiogram	0,08	0,07	918	Intern medicin Takstkort 17A, Ekkokardiografi
Ikke-ledende Sygeplejerske	0,67	0,67	591	Medicinrådet, Værdisætning af enhedsom- kostninger: "Sygeplejersker" 1 h, 2022
Ledende sygeplejerske	0,92	0,92	2.180	DRG 2022, 04MA98
Terminal pleje	Engangsomkostning		71.612	DRG 2022, 26MP48

Medicinrådets vurdering af hospitalsomkostninger

Medicinrådet ændrer administrationsomkostningerne for intravenøs administration. Hertil anvendes en omkostning på 1.234 DKK, svarende til 2023 DRG-taksten (04MA98: MDC04 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år), jf. Interaktiv DRG med diagnosekode: 'Kræft i lunge og procedurekode: Medicingivning med intravenøs injektion'.

Medicinrådet bemærker, at monitoreringen af patienterne i dansk klinisk praksis omfatter ambulante besøg i forbindelse med administrering af behandling samt opfølgende konsultation, hvor der gives svar på CT-scanning. Patienter i begge sygdomsstadier får lavet CT-scanning hver 8. uge. På baggrund af dette ændrer Medicinrådet frekvenserne for ambulante besøg og CT-scanninger samt ekskluderer omkostninger forbundet med røntgen af thorax, elektrokardiogram og besøg ved sygeplejerske (kommunalt). Denne ændring har lille betydning for analysens resultat.

Medicinrådet vælger ikke at inkludere ansøgers antagelser vedr. omkostninger til et terminalt forløb, da ansøger ikke har specificeret, hvad det konkret forventes, at dette forløb indeholder.



Medicinrådet opdaterer alle 2022 DRG-takster til 2023 DRG-takster. De opdaterede frekvenser og omkostninger relateret til monitoreringen kan ses i Tabel 34.

Tabel 34. Ressourceforbrug til monitorering (frekvens pr. cyklus)

	Progressionsfri	Progredieret	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
Ambulant besøg	1,00 (første cyklus, amivantamab) 0,5 (efterfølgende cyklus)	0,5	1.234	DRG 2023, 04MA98
CT-scanning	0,5	0,5	2.440	DRG 2023, 30PR06

3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til behandling relateret til bivirkninger af \geq grad 3, som forekom i mindst 5 % af patienterne i CHRYSALIS. For diarré er alle grader inkluderet, da det vurderes at være klinisk relevant. For RWD-patientpopulationen anvender ansøger en tidligere vurdering af NICE [18], AURA3-studiet [20] og produktresuméet for docetaxel [21] som kilde til bivirkningsfrekvenserne. Ansøger anvender DRG-takster til at estimere omkostninger forbundet med behandlingen af bivirkningerne. De inkluderede bivirkninger kan ses i Tabel 35. Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med behandlingen af bivirkningerne som en engangsomkostning i modellen.

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers opgørelse af bivirkningsfrekvensen for amivantamab og docetaxel [21,28]. Da Medicinrådet kun inkluderer ikke-platinbaseret kemoterapi som komparator i Medicinrådets hovedanalyse, ekskluderes bivirkningsfrekvenserne for de resterende lægemiddelklasser. De anvendte bivirkningsfrekvenser er præsenteret i Tabel 35.

Medicinrådet vurderer, at omkostningerne forbundet med enkelte bivirkninger er underestimeret i ansøgningen, herunder om bivirkningerne er indlæggelseskrævende eller, om de kan behandles ambulant. Derfor ændrer Medicinrådet DRG-taksterne for udvalgte bivirkninger, se Tabel 36. Medicinrådet opdaterer derudover alle DRG-taksterne, så de baseres på diagnosekoden relateret til den pågældende bivirkning. Medicinrådet opdaterer alle DRG-takster til 2023-takster. Denne ændring har minimal betydning for analysens resultat.

Tabel 35. Rapporterede bivirkningsfrekvenser

Bivirkning	Amivantamab (CHRYSALIS)	RWD-patientpopulationen (docetaxel)
Anæmi	■	10,8 %



Bivirkning	Amivantamab (CHRYSALIS)	RWD-patientpopulationen (docetaxel)
Asteni	■	12,4 %
Infektion (paronychion)	■	5,0 %
Neutropeni	■	54,2 %

Tabel 36. Anvendte enhedsomkostninger til bivirkninger

Bivirkning	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Anæmi	2.240	DRG 2023, 16MA98
Asteni	1.582	DRG 2023, 21MA98
Infektion (paronychion)	32.645	DRG 2023, 09MA04
Neutropeni	2.240	DRG 2023, 16MA98

3.4.4 Efterfølgende behandlinger

Baseret på RWD (EU+USA) antager ansøger, at andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling, er 70 % for begge behandlingsarme.

Som efterfølgende behandling inkluderer ansøger følgende lægemiddelklasser; checkpoint-hæmmer, EGFR TKI, ikke-platinbaseret kemoterapi og platinbaseret kemoterapi. Fordelingen af efterfølgende behandlinger baserer ansøger på RWD (EU+USA) og er afhængig af tidligere behandlingslinjer.

I ansøgers analyse baseres behandlingsvarigheden for efterfølgende behandling på den mediane behandlingsvarighed i relevante publikationer, se Tabel 37. Den mediane behandlingsvarighed anvender ansøger til at estimere omkostningerne forbundet med den efterfølgende behandling. Ansøger har inkluderet omkostningerne i modellen som en engangsomkostning og antager desuden, at effekten af den efterfølgende behandling er registreret i overlevelseskurverne.

Tabel 37. Fordeling og gennemsnitlige varighed af efterfølgende behandling

Efterfølgende behandling	Amivantamab	RWD-patientpopulationen	Gennemsnitlig behandlingsvarighed
Immunterapi	24 %	40 %	4,2 måneder [29]
Nivolumab	25 %	25 %	
Pembrolizumab	25 %	25 %	



Efterfølgende behandling	Amivantamab	RWD-patientpopulationen	Gennemsnitlig behandlingsvarighed
Durvalumab	25 %	25 %	
Atezolizumab	25 %	25 %	
EGFR TKI	22 %	48 %	3,9 måneder [30]
Osimertinib	25 %	25 %	
Erlotinib	25 %	25 %	
Afatinib	25 %	25 %	
Gefitinib	25 %	25 %	
Ikke-platinbaseret kemoterapi	41 %	0 %	2,3 måneder [30]
Docetaxel	33 %	33 %	
Pemetrexed	33 %	33 %	
Docetaxel + ramucirumab	33 %	33 %	
Platinbaseret kemoterapi	13 %	22 %	3,5 måneder [30]
Carboplatin + pemetrexed	33 %	33 %	
Carboplatin + pemetrexed + pembrolizumab	33 %	33 %	
Carboplatin + pemetrexed + bevacizumab	33 %	33 %	

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet anvender samme tilgang som ansøger til estimering af omkostninger forbundet med efterfølgende behandling. Medicinrådet har dog, som beskrevet i afsnit 2.4.1, valgt at bruge RWD (USA) til vurderingen af BSC, samt at BSC udelukkende består af ikke-platinbaseret kemoterapi. Dette har indflydelse på den efterfølgende behandling, idet patienterne ikke genbehandles med ikke-platinbaseret kemoterapi i 3. linje, såfremt de har fået det i 2. linje.



Det vurderes, at fordelingen mellem de efterfølgende behandlinger baseret på RWD (USA) samt de inkluderede lægemidler ikke er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Derfor justeres fordelingen således, at en større andel af patienterne modtager efterfølgende behandling med platinbaseret kemoterapi, se Tabel 38.

Medicinerådet præsenterer en følsomhedsanalyse, hvori omkostningerne forbundet med efterfølgende behandling ekskluderes. Følsomhedsanalysen har til formål at belyse usikkerheden forbundet med opgørelsen af den efterfølgende behandling.

Priserne på lægemidlerne, der indgår i efterfølgende behandling, fremgår af Tabel 39.

Tabel 38. Fordelingen af efterfølgende behandlinger

Efterfølgende behandling	Amivantamab	RWD-patientpopulationen
Immunterapi	23 %	52 %
Nivolumab	10 %	10 %
Pembrolizumab	10 %	10 %
Durvalumab	0 %	0 %
Atezolizumab	80 %	80 %
EGFR TKI	15 %	15 %
Osimertinib	90 %	90 %
Erlotinib	0 %	0 %
Afatinib	0 %	0 %
Gefitinib	10 %	10 %
Ikke-platinbaseret kemoterapi	44 %	0 %
Docetaxel	50 %	0 %
Pemetrexed	50 %	0 %
Docetaxel + ramucirumab	0 %	0 %
Platinbaseret kemoterapi	18 %	33 %
Carboplatin + pemetrexed	100 %	100 %
Carboplatin + pemetrexed + pembrolizumab	0 %	0 %



Efterfølgende behandling	Amivantamab	RWD-patientpopulationen
Carboplatin + pemetrexed + bevacizumab	0 %	0 %

Tabel 39. Lægemiddelpriser til efterfølgende behandling, SAIP (februar 2022)

	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Amivantamab	350 mg	1 stk.	■	Amgros
Nivolumab	240 mg	1 stk.	■	Amgros
Pembrolizumab	100 mg	1 stk.	■	Amgros
Atezolizumab	1200 mg	1 stk.	■	Amgros
Osimertinib	80 mg	30 stk.	■	Amgros
Gefitinib	250 mg	30 stk.	■	Amgros
Pemetrexed	500 mg	1 stk.	■	Amgros
Docetaxel	160 mg	1 stk.	■	Amgros
Carboplatin	150 mg	1 stk.	■	Amgros

3.4.5 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af tiden, patienterne bruger på administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og transportomkostninger på 100 DKK pr. besøg. Ansøger antager, at et ambulant besøg tager to timer, samt at administration af behandling og monitorering udføres i løbet af det ambulante besøg.

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet opdaterer enhedsomkostningerne for patientens tid og transport til hhv. 181 DKK pr. time og 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger. Medicinerådet anvender samme antagelser som ansøger vedrørende patientomkostninger.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet har ændret i ansøgers analyse. Ændringerne er listet i Tabel 40.



Tabel 40. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Komparator population	RWD (EU + USA)	RWD (USA)	Afsnit 2.3.3
Komparator	BSC: Immunterapi EGFR TKI Ikke-platinbaseret kemoterapi	Ikke-platinbaseret kemoterapi: Docetaxel: 50 % Pemetrexed: 50 %	Afsnit 2.3.3
Parametriske funktioner for PFS			Afsnit 2.4.4
Amivantamab:	Kaplan-Meier	Single fit: Weibull	
BSC:	Kaplan-Meier	Single fit: Log logistisk	
Parametriske funktioner for OS			Afsnit 2.4.3
Amivantamab:	Single fit: Weibull	Single fit: Weibull	
BSC:	Kaplan-Meier	Single fit: Weibull	
Efterfølgende behandling, amivantamab	Immunterapi: 24 % EGFR TKI: 22 % Ikke-platinbaseret kemoterapi: 41 % Platinbaseret kemoterapi: 13 %	Immunterapi: 23 % EGFR TKI: 15 % Ikke-platinbaseret kemoterapi: 44 % Platinbaseret kemoterapi: 18 %	Afsnit 3.4.4
Efterfølgende behandling, BSC	Immunterapi: 40 % EGFR TKI: 48 % Ikke-platinbaseret kemoterapi: 0 % Platinbaseret kemoterapi: 22 %	Immunterapi: 52 % EGFR TKI: 15 % Ikke-platinbaseret kemoterapi: 0 % Platinbaseret kemoterapi: 33 %	Afsnit 3.4.4

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af amivantamab til 0,55 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle



omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 751.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 1,4 mio. DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 41.

Tabel 41. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Amivantamab	BSC	Forskel
Lægemeddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	84.233	46.075	38.158
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	31.239	18.295	12.944
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	2,21	1,35	0,86
Totale QALY	1,38	0,83	0,55

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 874.400
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.365.497
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekt af variation i forskellige parametre undersøges. Medicinrådet præsenterer i Tabel 42 resultaterne af følgende deterministiske følsomhedsanalyser:

- Valg af ekstrapolering af PFS-kurven for amivantamab, generaliseret gamma og Gompertz
- Valg af ekstrapolering af OS-kurven for amivantamab, Gompertz
- Omkostninger ved ansøgers fordeling af behandlingskategorier for komparator jf. Tabel 8
- Variation af nytteværdier, +/- 10 %
- Ekskludering af efterfølgende behandling.

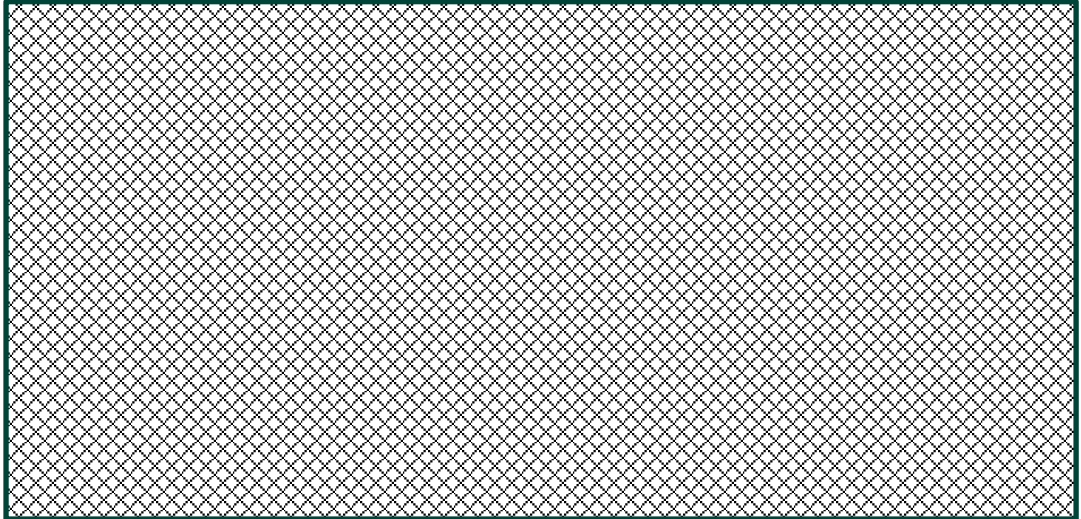


Tabel 42. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger [DKK]	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen		0,55	■	■
Ekstrapolering af PFS, amivantamab	Gompertz	0,55	■	■
Ekstrapolering af PFS, amivantamab	Generaliseret gamma	0,57	■	■
Ekstrapolering af OS, amivantamab	Gompertz	0,39	■	■
Omkostninger ved ansøgers fordeling af behandlingskategorier for komparator	Immunterapi: 35% EGFR TKI: 22% Ikke-platinbaseret kemoterapi: 43%	0,55	■	■
Variation af nytteværdier	+ 10 %	0,60	■	■
	- 10 %	0,50	■	■
Efterfølgende behandling	Ekskluderet	0,55	■	■



Ansøger har udarbejdet en analyse, der viser den forventede ICER for amivantamab beregnet ved forskellige rabatter ift. til den nuværende pris. Ansøger har indsendt denne baseret på AIP, jf. Medicinrådets metodevejledning, men Medicinrådet præsenterer analysen baseret på nuværende pris, se Figur 14.

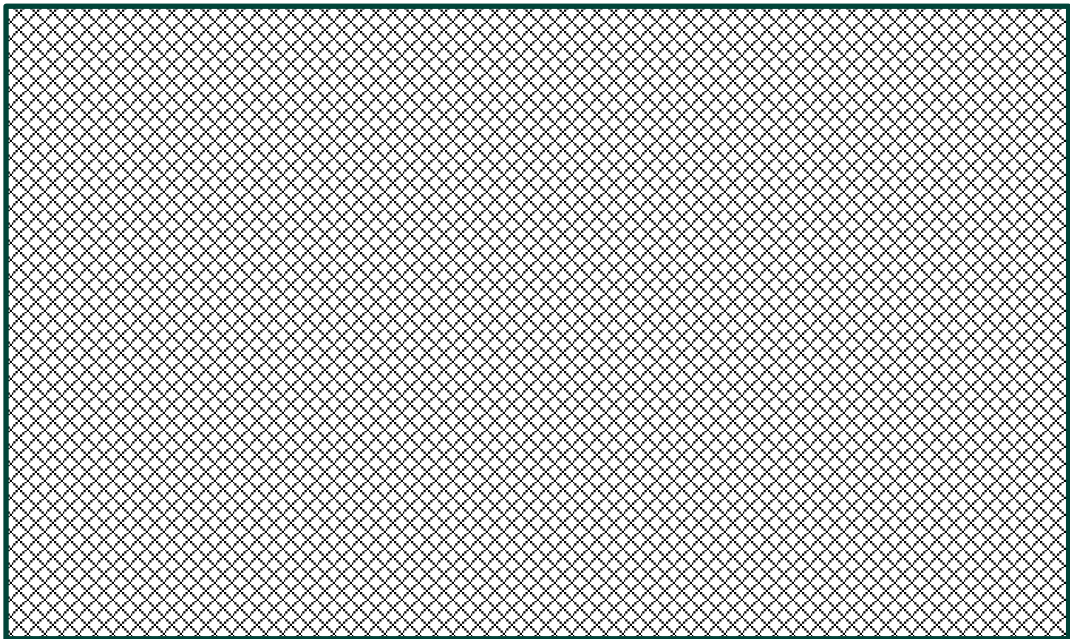


Figur 14. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for amivantamab beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse

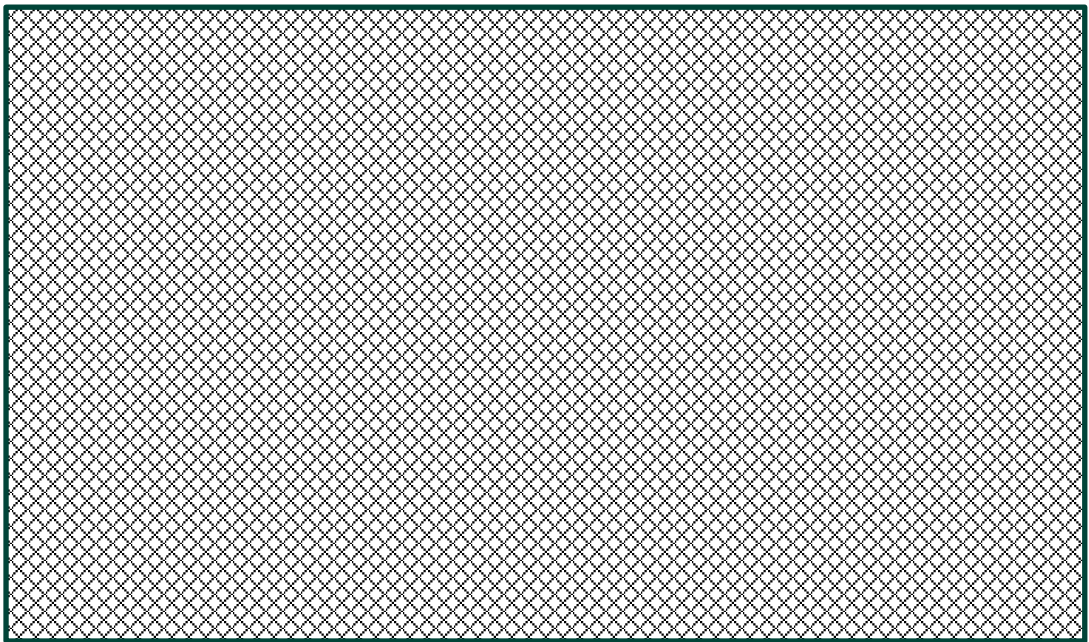
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimerne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed i parameterestimerne for alle parametre på én gang. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre OS og PFS. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i bilag 9.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 15. Figur 16 præsenterer sandsynligheden for, at amivantamab vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 15.



Figur 15. Probabilistisk følsomhedsanalyse vedr. amivantamab



Figur 16. Cost Effectiveness Acceptability Curve for amivantamab

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at det udelukkende er usikkerheden i parameterestimerne, der analyseres. Analysen adresserer ikke usikkerheder som valg af population og parametriske fordeling til ekstrapolering. 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 amivantamab har bedre effekt end RWD-patientpopulationen, men også er omkostningsmæssigt dyrere end komparator.



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 8 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med amivantamab. Dette er baseret på et estimat om 10-16 patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC årligt, hvoraf ca. 50 % vil kunne modtage 2. linjebehandling. Hvis behandlingen anbefales, antager ansøger, at amivantamab vil have et markedsoptag på 78 % fra år 1 og op til 91 % fra år 4.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at 8 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med amivantamab til den pågældende indikation.

Tabel 43. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Amivantamab	6	6	7	7	7
BSC	2	2	1	1	1
Anbefales ikke					
Amivantamab	0	0	0	0	0
BSC	8	8	8	8	8

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af amivantamab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 44.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 5,4 mio. DKK i år 5.

Tabel 44. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Diskussion

Data indikerer, at patienter lever længere (absolut forskel i OS på ca. 10 måneder) og progredierer senere (absolut forskel i PFS på ca. 3 måneder) på behandling med amivantamab sammenlignet med en kunstig komparatorarm baseret på RWE, hvor der indgår en række lægemidler fra forskellige lægemiddelklasser.

Evidensgrundlaget består af en indirekte sammenligning mellem et fase I-studie af amivantamab og RWE, i form af registerdatabaseudtræk fra patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC, som har progredieret på platinbaseret kemoterapi og efterfølgende modtaget forskellige behandlinger, bl.a. checkpoint-hæmmere, EGFR-hæmmere og ikke-platinbaseret kemoterapi. Sammenligning af studiedata med RWE er forbundet med væsentlig usikkerhed, som beskrevet i afsnit 2.3, 2.4 og 2.6. I den indirekte sammenligning er der blevet justeret for forskelle i prognostiske variable ved brug af vægte, hvilket betyder, at den kunstige komparatorarm i videst muligt omfang ligner patientpopulationen i CHRYSALIS-studiet, hvad angår baselinekarakteristika. På trods af disse justeringer, som er med til at reducere usikkerheden ved sammenligningen, så skal resultaterne af den indirekte sammenligning fortolkes med forbehold.

I den sundhedsøkonomiske analyse, som Medicinrådet finder mest sandsynlig, giver behandling med amivantamab en QALY-gevinst på 0,55 QALY (0,86 leveår), mens de inkrementelle omkostninger forbundet med behandlingen er ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med komparator. Dette resulterer i en ICER på [REDACTED] DKK. Jf. den usikkerhed, der er forbundet med datagrundlaget, er resultatet fra den sundhedsøkonomiske analyse behæftet med stor usikkerhed. Hertil kommer usikkerhed omkring fremskrivning af overlevelsedata, hvorfor der er udført en følsomhedsanalyse, der viser, at valg af parametrisk fordeling til ekstrapolering af den samlede overlevelse har væsentlig betydning for analysens resultat. Ekstrapoleres OS for amivantamab med en mere konservativ fordeling (Gompertz), giver amivantamab en QALY-gevinst på ca. 0,39, mens de inkrementelle omkostninger forbundet med behandlingen er ca. [REDACTED] DKK. Det resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK.



6. Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2021. 2021; Tilgængelig fra: <https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2022/09/Årsrapport-2021offentlig.pdf>
2. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register National årsrapport 2019-2020 [internet]. 2021. s. 1–182. Tilgængelig fra: https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2021/10/Årsrapport-20192020_netudgave.pdf
3. Burnett H, Emich H, Carroll C, Stapleton N, Mahadevia P, Li T. Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review. Kancha RK, red. PLoS One [internet]. 2021;16(3):e0247620. Tilgængelig fra: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0247620>
4. Bazhenova L, Minchom A, Viteri S, Bauml JM, Ou S-HI, Gadgeel SM, et al. Comparative clinical outcomes for patients with advanced NSCLC harboring EGFR exon 20 insertion mutations and common EGFR mutations. Lung Cancer [internet]. 2021;162:154–61. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169500221005912>
5. Jansen. Data on file. Schain Research: Non-Small Cell Lung Cancer Diagnostics and Treatment in the Nordics: Physician Advisory Interviews. 2020;
6. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge. 2020; Tilgængelig fra: <https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/92/en/countries/208/lung-160-denmark-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. Ann Oncol. 2016;27(July):V1–27.
8. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [internet]. 2018;29:iv192–237. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419317107>
9. Saw SPL, Zhou S, Chen J, Lai G, Ang M-K, Chua K, et al. Association of Clinicopathologic and Molecular Tumor Features With Recurrence in Resected Early-Stage Epidermal Growth Factor Receptor–Positive Non–Small Cell Lung Cancer. JAMA Netw Open [internet]. 2021;4(11):e2131892. Tilgængelig fra: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2785908>
10. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. Transl Lung Cancer Res [internet]. 2016;5(3):288–300. Tilgængelig fra: <http://tlcr.amegroups.com/article/view/8139/7308>
11. European Medicines Agency (EMA). EPAR amivantamab. 2021; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybrevant-epar-public-assessment-report_en.pdf
12. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe. Pallierende behandling af ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2021. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/lungecancer/dlcg_pall_beh_ikke_smacellet_lungekraft_v3.0_admgodk071221.pdf
13. Park K, Haura EB, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion–Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. J Clin Oncol [internet]. 2021;39(30):3391–402. Tilgængelig fra:



- <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.00662>
14. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé amivantamab. 2021; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybrevant-epar-product-information_da.pdf
 15. Jansen. Data on file. 120 Day Safety Update. Amivantamab for the Treatment of Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Exon 20 Insertion Mutations After Platinum-based Chemotherapy. 2021;
 16. Jansen. Interim Clinical Study Report (Data Cutoff 08 June 2020). A Phase 1, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of JNJ-61186372, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 2020;
 17. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* [internet]. 2016;387(10027):1540–50. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615012817>
 18. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for Treating PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer After Chemotherapy, Technology Appraisal Guidance [TA428] [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta428/documents/committee-papers>
 19. European Medicines Agency (EMA). EPAR osimertinib til EGFR T790M NSCLC. 2017; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tagrisso-h-c-4124-ii-0009-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 20. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2017;376(7):629–40. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1612674>
 21. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé docetaxel. 2021; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_da.pdf
 22. National Institute of Health and Care. Nivolumab for Previously Treated Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer, Technology Appraisal Guidance [TA484] [internet]. 2021. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta713/resources/nivolumab-for-advanced-nonsquamous-nonsmallcell-lung-cancer-after-chemotherapy-pdf-82611131893189>
 23. Medicinrådet. Appendiks til Medicinrådets metodevejledning - aldersjustering for sundhedsrelateret livskvalitet. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/mbtgpjil/efter-1-januar-2021-appendiks-til-medicinraadets-metodevejledning-aldersjustering-adlegacy.pdf>
 24. Lloyd A, De Jonge PVH, Doyle S, Cornes P. Health State Utility Scores for Cancer-Related Anemia through Societal and Patient Valuations. *Value Heal*. 2008;11(7):1178–85.
 25. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Heal Econ*. 2013;14(5):749–59.
 26. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:1–15.
 27. Brown T, Pilkington G, Bagust A, Boland A, Oyee J, Smith CT, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2013;17(31).
 28. Janssen. Data on File. CHRYSALIS Clinical Overview Report. Data Cut-Off: 30th



- March 2021. 2021;
29. Migliorino MR, Santo A, Romano G, Cortinovis D, Galetta D, Alabiso O, et al. Economic burden of patients affected by non - small cell lung cancer (NSCLC): the LIFE study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(5):783–91.
 30. Park K, Bennouna J, Boyer M, Hida T, Hirsh V, Kato T, et al. Lung Cancer Sequencing of therapy following first-line afatinib in patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* [internet]. 2019;132:126–31. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.04.014>
 31. Minchom A, Viteri S, Bazhenova L, Gadgeel SM, Ou S-HI, Trigo J, et al. Amivantamab compared with real-world therapies in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR exon 20 insertion mutations who progressed after platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer* [internet]. 2022;168:74–82. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169500222003749>



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Medicinerådets fagudvalg vedrørende lungekræft	
Formand	Indstillet af
Lotte Holm Land (fra 1. april 2023) <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
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
Daniela Zitnjak <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
Finn Klausen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Lisbeth Søbæk Hansen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Nille Behrendt <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab



Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Christa Hugaard Nyhus (vikar for
formanden fra 12. august 2022)
Overlæge

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for
Klinisk Onkologi



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. april 2023	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag 1

9.1 Liste over single-arm studier på EGFR exon 20ins-positiv NSCLC identificeret ved systematisk litteratursøgning.

Sabari, J.K., *OA04.04 - Amivantamab in Post-platinum EGFR Exon 20 Insertion Mutant Non-small Cell Lung Cancer*, in *IASLC 2020*. 2020.

Piotrowska Z, W.Y., Sequist LV, Ramalingam SS, *ECOG-ACRIN 5162: A phase II study of osimertinib 160 mg in NSCLC with EGFR exon 20 insertions*, in *ASCO 2020*. 2020.

Riely, G.J., Neal, J. W., Camidge, D. R., Spira, A. I., Piotrowska, Z., Costa, D. B., Tsao, A. S., Patel, J. D., Gadgeel, S. M., Bazhenova, L., Zhu, V. W., West, H. L., Mekhail, T., Gentzler, R. D., Nguyen, D., Vincent, S., Zhang, S., Lin, J., Bunn, V., Jin, S., Li, S. and Janne, P. A., *Activity and Safety of Mobocertinib (TAK-788) in Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Exon 20 Insertion Mutations From a Phase 1/2 Trial*. *Cancer Discovery*, 2021

Heymach, J., et al., *A Phase II Trial of Poziotinib in EGFR and HER2 exon 20 Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*. *Journal of Thoracic Oncology*, 2018. **13 (10 Supplement)**: p. S323-S324.

Janne, P.A., et al., *Phase I dose-escalation study of the pan-HER inhibitor, PF299804, in patients with advanced malignant solid tumors*. *Clinical cancer research*, 2011. **17(5)**: p. 1131-1139.

Kim, T.M.C.O., ; M. Kim,; S.H. Kim,; B. Keam, Y.J.; Kim, D. Kim,; J. Lee, D.S. Heo, *5733 - Phase II study of osimertinib in NSCLC patients with EGFR exon 20 insertion mutation: A multicenter trial of the Korean Cancer Study Group (LU17-19)*, in *ESMO 2019*. 2019.

Passaro, A., et al., *Activity of afatinib in patients (pts) with NSCLC harboring uncommon EGFR mutations: Pooled analysis of three large phase IIIB trials*. *Annals of Oncology*, 2019. **30 (Supplement 9)**: p. ix169-ix170.

Piotrowska, Z., et al., *Activity of the Hsp90 inhibitor luminespib among non-small-cell lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions*. *Annals of Oncology*, 2018. **29(10)**: p. 2092-2097.

Piotrowska, Z., et al., *Preliminary safety and activity of CLN-081 in NSCLC with EGFR exon 20 insertion mutations (Ins20)*. *Annals of Oncology*, 2020. **31 (Supplement 4)**: p. S862-S863.

Liu, S.V., et al., *First analysis of RAIN-701: Study of tarloxotinib in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) EGFR Exon 20 insertion, HER2-activating mutations & other solid tumours with NRG1/ERBB gene fusions*. *Annals of Oncology*, 2020. **31 (Supplement 4)**: p. S1189.

Riess, J.W., et al., *Osimertinib (Osi) plus necitumumab (Neci) in EGFR-mutant NSCLC: An ETCTN California cancer consortium phase I study*. *Journal of Clinical Oncology*. Conference, 2019. **37(Supplement 15)**.



Socinski, M.A., et al., *ZENITH20, a multinational, multi-cohort phase II study of poziotinib in NSCLC patients with EGFR or HER2 exon 20 insertion mutations*. *Annals of Oncology*, 2020. **31 (Supplement 4)**: p. S1188.



10. Bilag 2

10.1 Inklusions og eksklusionskriterier i CHRYSALIS

Tabel 45. CHRYSALIS inklusionskriterier

Inclusion Criteria	
General	<p>Patient must be aged ≥ 18 and satisfy the legal age of consent in the jurisdiction in which the study is being conducted</p> <p>Patient must have histologically or cytologically confirmed NSCLC that is metastatic or unresectable</p> <p>Patient must have either progressed after receiving prior therapy for metastatic disease, be ineligible for, or have refused all other currently available therapeutic options. In cases where patients refuse currently available therapeutic options, this must be documented in the study records</p> <p>Patient must have ECOG performance status 0 or 1</p> <p>Patient must have the following organ and bone marrow function, without history of red blood cell transfusion, platelet transfusion or G-CSF support within 7 days prior to the date of the test:</p> <ul style="list-style-type: none">• Haemoglobin ≥ 10 g/dL• ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$• Platelets $\geq 75 \times 10^9/L$• AST and ALT ≤ 3 x upper limit of normal• Total bilirubin ≤ 1.5 x upper limit of normal• Serum creatine ≤ 1.5 x upper limit of normal <p>Before enrolment, a female patient must be either:</p> <ul style="list-style-type: none">• not of childbearing potential (premenarchal, postmenopausal, permanently sterilised or otherwise be incapable of pregnancy), or• of childbearing potential and practicing effective methods of birth control and have a negative serum β-human chorionic gonadotropin at screening, and• agree not to donate eggs for the purposes of assisted reproduction during the study and for 6 months after receiving the last dose of study drug <p>A male subject who is sexually active with a woman of childbearing potential must:</p> <ul style="list-style-type: none">• agree to use a condom with spermicidal foam/gel/film/cream/suppository• have a partner also practicing a highly effective method of contraception• not donate sperm during the study and for 6 months after receiving the last dose of study drug <p>Patients must sign an informed consent form indicating that they understand the purpose of and procedures required for the study and are willing to participate in the study, including the requirement to provide information during the follow-up period</p>
Part 1	<p>Patients must have been diagnosed with EGFR Exon 19 deletion or L858R activating mutation and</p>



Inclusion Criteria

- have progressed after front-line treatment with first (erlotinib or gefitinib) or second generation (afatinib) TKI, or
- have been treated with a third generation TKI (e.g., osimertinib) in either the front-line or second-line setting, and
- be ineligible for enrolment in Cohort C

Patients must have evaluable disease

Part 2

Patients must have disease with a previously diagnosed activating EGFR mutation (includes both inhibitor sensitive primary mutations such as Exon 19 deletion and L858R, as well as marketed TKI-resistant mutations such as Exon 20 insertions or activating MET Exon 14 skipping mutation)

Documentation of primary activating EGFR or MET mutation eligibility by CLIA-certified laboratory (or equivalent) testing is required

Patients must have measurable disease according to RECIST v1.1

In cohort C, patients with primary EGFR-mutated disease must have a documented EGFR alteration (e.g., C797S) mediating resistance to previous treatment with a third generation EGFR TKI (e.g., osimertinib)

- In patients with primary Exon 20 insertion disease, the documented EGFR alteration may arise following treatment with a TKI with known activity against Exon 20 insertion disease (e.g., poziotinib)

In cohort D, patients must have been previously diagnosed with an EGFR Exon 20 insertion and have not been previously treated with a TKI with known activity against Exon 20 insertion disease (e.g., poziotinib)

In cohort E, patients must have been diagnosed with EGFR Exon 19 deletion or L858R activating mutation, who have progressed after first or second-line treatment with a third generation TKI (e.g., osimertinib)

Patients must agree to the pre-treatment tumour biopsy (or submission of equivalent archival material) and a tumour biopsy at the time of disease progression, as well as corresponding blood samples for ctDNA analysis

- For patients in cohort C equivalent pre-treatment tumour tissue must have been collected after progression on the most recent systemic anti-cancer treatment

ALT = alanine aminotransferase; ANC = absolute neutrophil count; AST = aspartate aminotransferase; CLIA = clinical laboratory improvement amendments; MET = hepatocyte growth factor receptor; ctDNA = circulating tumour DNA; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = epidermal growth factor receptor; G-CSF = granulocyte colony stimulating factor; NSCLC = non-small cell lung cancer; RECIST = Response Criteria in Solid Tumours Version 1.1; TKI = tyrosine kinase inhibitor

Tabel 46. CHRYSALIS eksklusionskriterier

Exclusion Criteria

General Patient has uncontrolled inter-current illness, including but not limited to poorly controlled hypertension or diabetes, ongoing or active infection (i.e., has discontinued all antibiotics for at least one week prior to first dose of amivantamab), or psychiatric illness/social situation that would limit compliance with study requirements

Patients with medical conditions requiring chronic continuous oxygen therapy

Patient has had prior chemotherapy, targeted cancer therapy, immunotherapy or treatment with an investigational anti-cancer agent within 2 weeks or 4 half-lives



Exclusion Criteria

whichever is longer, before the first administration of amivantamab. For agents with long half-lives, the maximum required time since last dose is 4 weeks

Patients with untreated brain metastases

Patient has a history of malignancy other than the disease under study within 3 years before screening (exceptions are squamous and basal cell carcinomas of the skin and carcinoma in situ of the cervix, or malignancy with minimal risk of recurrence within a year from screening)

Patient has a history of clinically significant cardiovascular disease

Patient has leptomenigeal disease

Patient has known allergies, hypersensitivity or intolerance to amivantamab or its excipients

Patient has received an investigational drug (including investigational vaccines, but not including anti-cancer therapy) or used an invasive investigational medical device within 6 weeks before the planned first dose of study drug

Patient is a woman who is pregnant, or breast-feeding, or planning to become pregnant while enrolled in this study or within 6 months after the last dose of study drug

Patient is a man who plans to father a child while enrolled in this study or within 6 months after the last dose of study drug

Patient has, or will have, any of the following:

- An invasive operative procedure with entry into a body cavity, within 4 weeks or without complete recovery before Cycle 1 Day 1
- Significant traumatic injury within 3 weeks before the start of Cycle 1 Day 1 (all wounds must be fully healed prior to Day 1)
- Any medical condition that requires intact wound healing capacity and is expected to endanger subject safety if wound healing capacity would be severely reduced during administration of the investigational agent
- Expected major surgery while the investigational agent is being administered or within 6 months after the last dose of study drug

Patient has any condition for which, in the opinion of the investigator, participation would not be in the best interest of the subject or that could prevent, limit or confound the protocol-specified assessments

Any investigative site personnel directly affiliated with this study

Part 1 For cohort E, any previous treatment with systemic anti-cancer immunotherapy, including but not limited to anti-PD-1, anti-PD-L1 and anti-CTLA-4 agents

Patient has positive hepatitis B virus surface antigen, hepatitis C antibody or other clinically active infectious liver disease

Patient has a history of HIV antibody positive, or tests positive for HIV at Screening



Exclusion Criteria

Patient has any serious underlying medical or psychiatric condition (e.g., alcohol or drug abuse), dementia or altered mental status or any issue that would impair the ability of the subject to receive or tolerate the planned treatment at the investigational site, to understand informed consent or that in the opinion of the investigator would contraindicate the subject's participation in the study or confound the results of the study

Medical history of interstitial lung disease, including drug-induced or radiation pneumonitis requiring treatment with prolonged steroids or other immune suppressive agents within the last 2 years

Part 2 For cohort C, any prior treatment with >2 lines of cytotoxic chemotherapy for metastatic disease (maintenance therapy is not included)

For cohort D, any previous treatment with an EGFR TKI with activity against EGFR Exon 20 insertions (such as poziotinib)

For cohort E, any previous treatment in the metastatic setting with other than a first, second or third generation EGFR TKI

CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; EGFR = epidermal growth factor receptor; HIV = human immunodeficiency virus; TKI = tyrosine kinase inhibitor



11. Bilag 3

11.1 Karakteristika for de inkluderede RWD-databaser



		Specific selection criteria		
Name of data source	Location	Time period of data collection	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Flatiron, ConcertAI and COTA	US	15 December 2009–16 October 2020	<ul style="list-style-type: none"> Advanced NSCLC and EGFR ex20ins ≥ 18 years at advanced NSCLC diagnosis Platinum-based chemotherapy after metastatic diagnosis or in 12 months prior ≥ 1 LOT after platinum-based chemotherapy ECOG PS score of 0 or 1 (or missing) at start of qualifying therapy No record of other malignancy in 3 years before start of qualifying therapy 	
			See Minchom et al. for more details [31]	
PHE ^a	England	01 Jan 2016 to 31 December 2016 and 01 Jan 2018 to 31 December 2018	<ul style="list-style-type: none"> Age ≥18 years Stage IIIB/C or IV NSCLC E20ins diagnosis prior start of line of therapy Progression on/after prior platinum-based chemotherapy ECOG<2 	See Tabel 3.



Specific selection criteria				
nNGM	Germany	20 Sep 2013–08 July 2021	See Tabel 3. Only criteria not applied: no transfusions or use of G-CSF within 7 days prior to testing.	See Tabel 3.
CRISP	Germany	27 April 2017–30 June 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Age ≥18 years • Stage IIIB/C or IV NSCLC • E20ins diagnosis prior start of line of therapy • Progression on/after prior platinum-based chemotherapy • ECOG<2 • AST and ALT ≤3 x ULN, total bilirubin ≤1.5 ULN 	N/A
ESME ^b	France	01 Jan 2015–12 July 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Age ≥18 years • Stage IIIB/C or IV NSCLC • E20ins diagnosis prior start of line of therapy • Progression on/after prior platinum-based chemotherapy • ECOG<2 	Other primary cancer diagnoses within 3 years before NSCLC diagnosis



Specific selection criteria

CATERPILLAR	Pan-European (France, Germany, Italy, the Netherlands, Portugal, Spain and the UK)	01 January 2011 – 31 May 2021	Chart review; primary data collection using retrospective data
-------------	--	-------------------------------	--

a No ORR/PFS data were available from the PHE cohort; b No ORR data were available for ESME



12. Bilag 4

12.1 Baselinekarakteristika fra CHRYSALIS og ESME-, NGM- og PHE-databaserne

Tabel 47. Baseline characteristics of treatment lines for patients in CHRYSALIS, ESME, NGM and PHE

Characteristics	CHRYSALIS EAS	ESME	NGM	PHE
N	114	46	96	10
Prior lines of treatment				
1	48 (42.1)	34 (73.9)	50 (52.1%)	6 (60%)
2	34 (29.8)	9 (19.6)	25 (26%)	3 (30%)
3	15 (13.2%)	3+: 3 (6.5)	16 (16.7%)	0
4+	17 (14.9%)		5 (5.2%)	1 (10%)
Brain metastasis				
No	85 (74.6)	28 (60.9)	61 (63.5%)	9 (90%)
Yes	29 (25.4)	18 (39.1)	35 (36.5%)	1 (10%)
Liver metastasis				
No	101 (88.6)	32 (69.6)	77 (80.2%)	7 (70%)
Yes	13 (11.4)	14 (30.4)	19 (19.8%)	3 (30%)
Age at index				
<60	48 (42.1)	22 (47.8)		
60 - <70	38 (33.3)	16 (34.8)		
>=70	28 (24.6)	8 (17.4)		
<=55	30 (26.3%)		28 (29.2%)	3 (30%)
55- <=60	20 (17.5%)		3 (3.1%)	3 (30%)
>60	64 (56.1%)		65 (67.7%)	4 (40%)
Number of metastatic locations				
0 or 1	42 (36.8)	15 (32.6)		
2	45 (39.5)	5 (10.9)		
3	18 (15.8)	14 (30.4)		
4+	9 (7.9)	12 (26.1)		
Gender				
Male	44 (38.6%)		43 (44.8%)	2 (20%)
Female	70 (61.4%)		53 (55.2%)	40 (40%)



13. Bilag 5

13.1 Oversigt over behandlinger, som RWD-patientpopulationen fra EU+ USA modtager, opgjort efter lægemiddelklasse

Treatment group	Treatment Regimen	Total	Percentage of the group
TKI (18%)	Afatinib	28	39%
	Erlotinib	16	23%
	Osimertinib	23	32%
	Gefitinib	1	1%
	Afatinib, Carboplatin, Pemetrexed	1	1%
	Afatinib, Paclitaxel	1	1%
	Erlotinib, Pemetrexed	1	1%
	Subtotal	71	100%
IO (24%)	Atezolizumab	4	4%
	Carboplatin/Gemcitabin/Nivolumab	1	1%
	Carboplatin/Paclitaxel/Atezolizumab	1	1%
	Nivolumab	60	61%
	Nivolumab/Ipilimumab	2	2%
	Pembrolizumab	16	16%
	Pembrolizumab/Pemetrexed	3	3%
	Carboplatin, Nivolumab	1	1%
	Carboplatin, Pembrolizumab, Pemetrexed	7	7%
	Durvalumab	2	2%
	Nivolumab, Paclitaxel, Ramucirumab	1	1%



Treatment group	Treatment Regimen	Total	Percentage of the group
	Subtotal	98	100%
Non-platinum chemotherapy (23%)	Docetaxel	25	27%
	Gemcitabine	16	18%
	Pemetrexed	19	21%
	Vinorelbine	1	1%
	Docetaxel, Paclitaxel	1	1%
	Gemcitabine, Paclitaxel	1	1%
	Gemcitabine, Vinorelbine	3	3%
	Mitomycin	1	1%
	Methotrexate	1	1%
	Paclitaxel	15	16%
	Paclitaxel Protein-Bound	2	2%
	Vinorelbine	6	7%
	Subtotal	91	100%
	VEGFi (16%)	Carboplatin/Pemetrexed/Bevacizumab	2
Carboplatin/Nab-Paclitaxel/Bevacizumab		1	2%
Docetaxel/Nintedanib		20	31%
Docetaxel/Ramucirumab		14	22%
Pemetrexed/Bevacizumab		1	2%
Bevacizumab, Carboplatin, Paclitaxel, Pemetrexed		1	2%
Bevacizumab		1	2%
Bevacizumab, Paclitaxel		4	6%
Bevacizumab, Carboplatin, Paclitaxel		3	5%



Treatment group	Treatment Regimen	Total	Percentage of the group
	Bevacizumab, Carboplatin, Pemetrexed	8	12%
	Bevacizumab, Docetaxel	1	2%
	Bevacizumab, Gemcitabine	1	2%
	Bevacizumab, Pemetrexed	2	3%
	Bevacizumab-Awwb, Carboplatin, Paclitaxel Protein-	1	2%
	Paclitaxel, Ramucirumab	5	8%
	Subtotal	65	100%
Other (19%)	Cabozatinib	1	1%
	Capmatinib	1	1%
	Carboplatin/Gemcitabin	7	9%
	Carboplatin/Pemetrexed	13	17%
	Carboplatin/Vinorelbin	3	4%
	Carboplatin/Nab-Paclitaxel	2	3%
	Cisplatin/Pemetrexed	1	1%
	Mobocertinib	2	3%
	Nintedanib	1	1%
	Poziotinib	1	1%
	Afatinib, Bevacizumab, Pemetrexed	1	1%
	Afatinib, Cetuximab	1	1%
	Bevacizumab, Carbolpatin, Osimertinib, Pemetrexed	1	1%
	Alectinib	1	1%
	Atezolizumab, Bevacizumab, Carboplatin, Paclitaxel	3	4%



Treatment group	Treatment Regimen	Total	Percentage of the group
	Carboplatin, Gemcitabine, Paclitaxel	1	1%
	Carboplatin, Paclitaxel	6	8%
	Crizotinib	1	1%
	Cetuximab	1	1%
	Paclitaxel, trastuzumab	1	1%
	Cisplatin, Etoposide	1	1%
	Clinical Study Drug	3	4%
	Investigational	13	17%
	Investigational, docetaxel	1	1%
	Necitumumab, Osimertinib	1	1%
	Pazopanib	1	1%
	Ramucirumab	1	1%
	Sunitinib	1	1%
	Trastuzumab	1	1%
	Unknown	6	8%
	Subtotal	78	100%
Total		403	

IO = Immuno-oncology drug, TKI = Tyrosine kinase inhibitor, VEGFi = VEGF inhibitors



14. Bilag 6

14.1 IPW-ATT og kovariat justering

Inverse probability weighting

I analyserne er der anvendt vægtning (IPW) baseret på propensity scores. Formålet med vægtningen er at skabe balance mellem CHRYSALIS kohorte D og RWD-populationerne på de inkluderede prognostiske baselinekarakteristika (potentielle confoundere) således, at det der adskiller de to grupper, er behandlingen, hvilket er svarende til formålet med randomisering i et RCT.

Propensityscoren, PS, for en person angiver sandsynligheden for at den pågældende person får en given behandling og afhænger af personens baselinekarakteristika. Propensityscorene er estimeret med logistisk regression med behandling som udfald (amivantamab vs. komparator) og de inkluderede prognostiske baselinekarakteristika som kovariater i modellen. Separate modeller til estimering af propensityscores er fittet for hver af de tre RWD-populationer, dvs. for EU alene, USA alene og EU+USA.

Inverse probability vægtning (IPW) bruger propensityscorene til at vægte hver person, således, at der dannes en pseudopopulation, hvor der er balance mellem de to behandlinger. Balance for hver baselinekarakteristika før og efter vægtning blev vurderet med standardiserede gennemsnit differenser. Fordelingen af propensityscorene samt vægtene blev brugt til vurdering af IPW-metodens validitet.

I ansøgningen er der brugt såkaldt *average treatment among treated* (ATT) vægte, hvilket betyder, at RWD-data vægtes således, at det kommer til at ligne CHRYSALIS kohorte D på de inkluderede baselinekarakteristika. Rent praktisk opnås dette ved, at hver person i CHRYSALIS kohorte D får vægten 1, mens personer fra RWD-populationen får vægten $PS/(1-PS)$. Endelig er vægtene for RWD-populationen skaleret således, at summen af vægtene matcher den originale stikprøvestørrelse.

Vægtede Kaplan-Meier-kurver estimeres efterfølgende baseret på ATT-vægtene. Risikoratioer estimeres ligeledes med det ATT-vægtede-data. Hazard ratioer estimeres med Cox-regression, hvor behandling er eneste variabel, men hvor hver person vægtes i forhold til deres ATT-vægt.

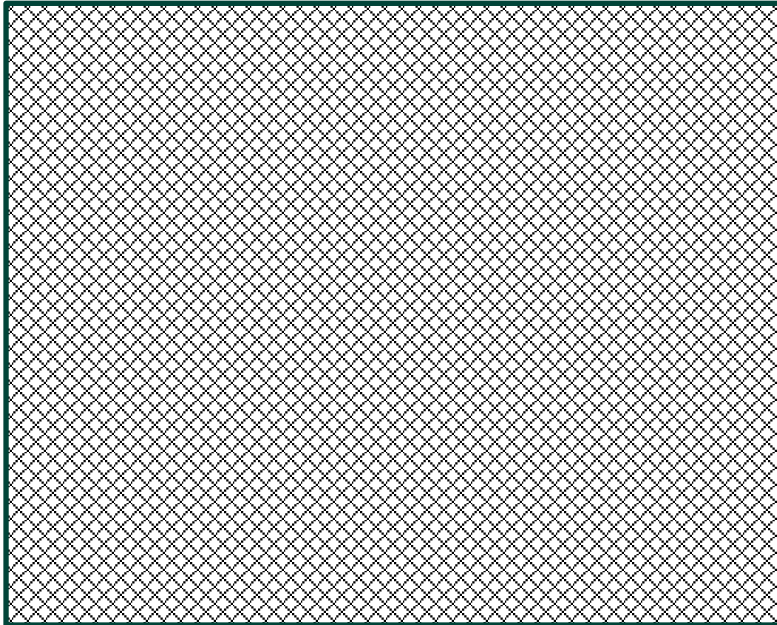
Kovariat justering

Som en følsomhedsanalyse til vægtning for de overordnede analyser, er der foretaget en mere klassisk confounder justering. Justeringen er foretaget med multivariable Cox-regression for tid-til-event data og med logistisk regression for binære udfald, hvor behandlingsvariablen samt de inkluderede baselinekarakteristika er inkluderet som forklarende variable. I tilfælde med små stikprøvestørrelser har ansøger foretrukket justering over vægtning, idet ansøger vurderer, at det ellers vil give ustabile vægte.

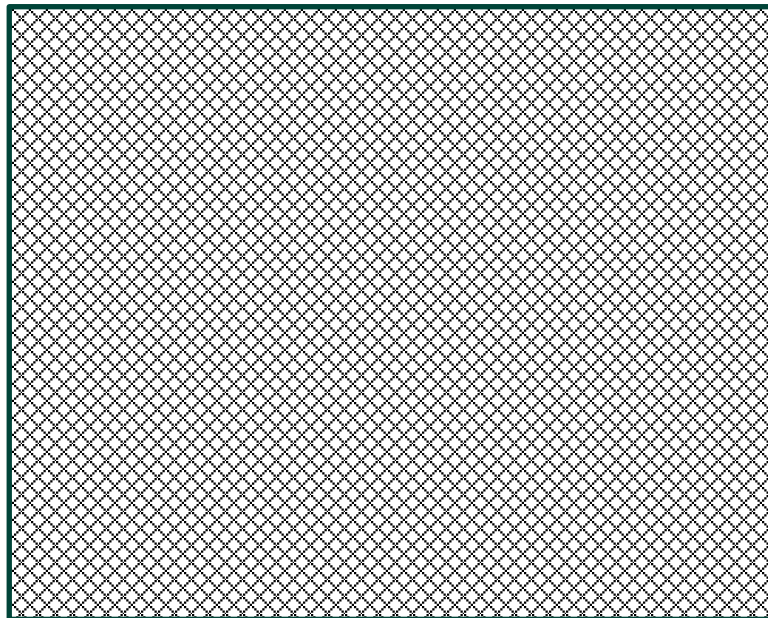


15. Bilag 7 Subgruppeanalyser

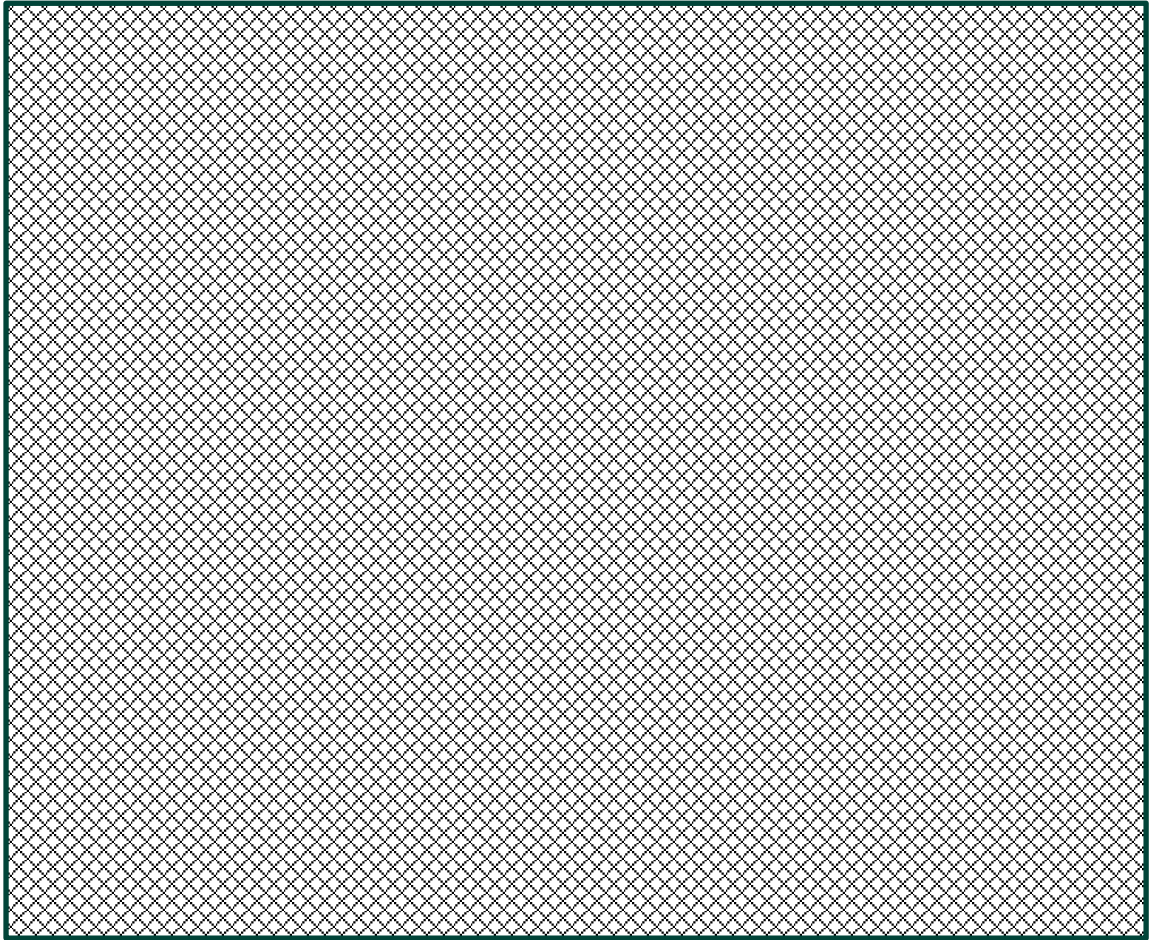
15.1 OS-data



b

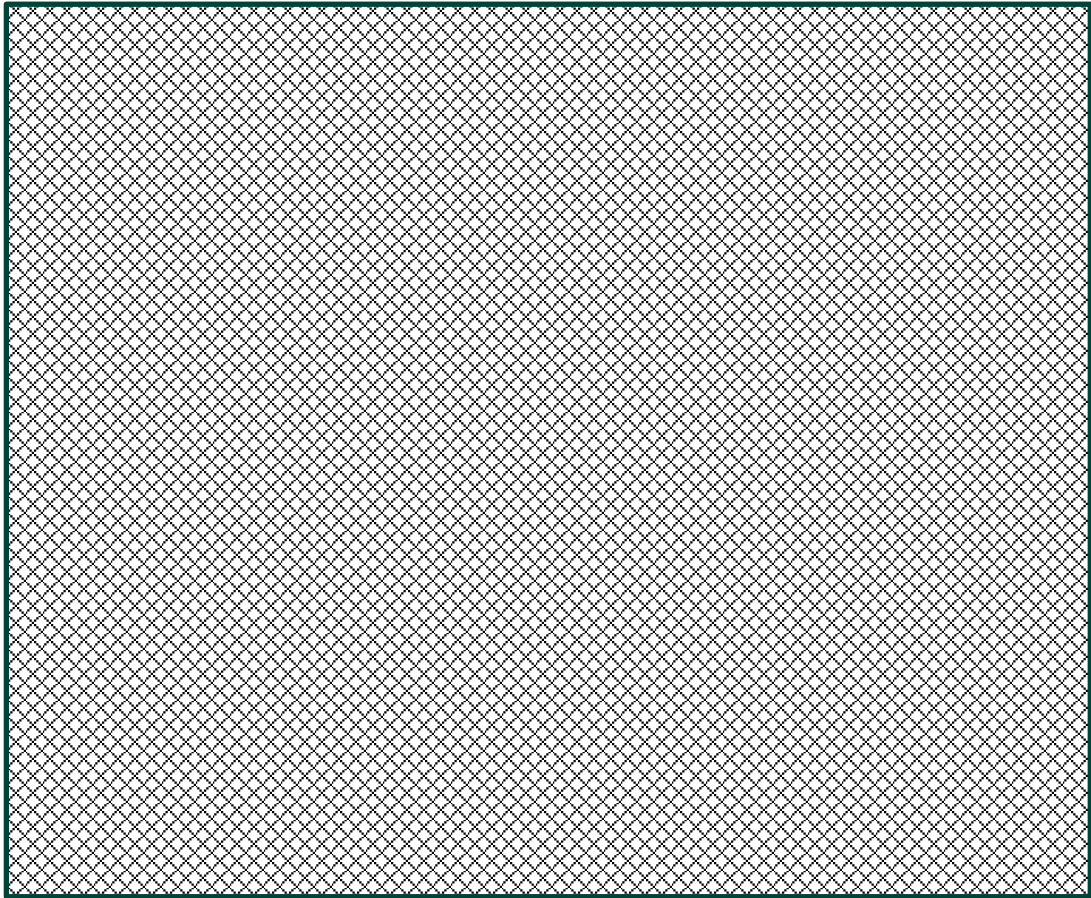


Figur 17. Kaplan-Meier-plot for overlevelse fra den ikke-justerede indirekte sammenligning ved brug af RWD-patientpopulation fra a) USA + EU eller b) USA på tværs af lægemiddelklasser. Den ikke-justerede indirekte sammenligning er foretaget på baggrund af uvægtet RWD-data.



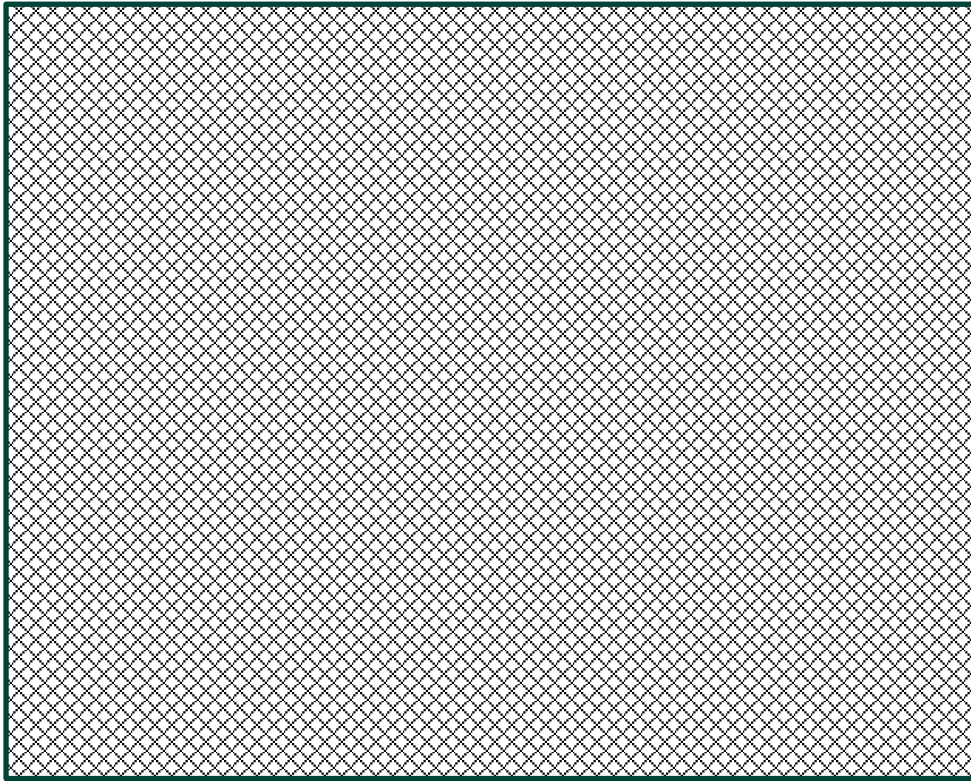
ATT: *average treatment effect among the treated*; IO: *immuno-oncology agent*; TKI: *tyrosine kinase inhibitor*;
VEGFi: *vascular endothelial growth factor inhibitor*

Figur 18. Forest plot med de estimerede HR for OS mellem amivantamab og USA + EU-RWD-patientpopulationen opgjort efter lægemiddelklasse og ved brug af forskellige indirekte sammenligninger (ikke-justeret, IPW og kovariat justering).



IO: immuno-oncology agent; TKI: tyrosine kinase inhibitor; VEGFi: vascular endothelial growth factor inhibitor

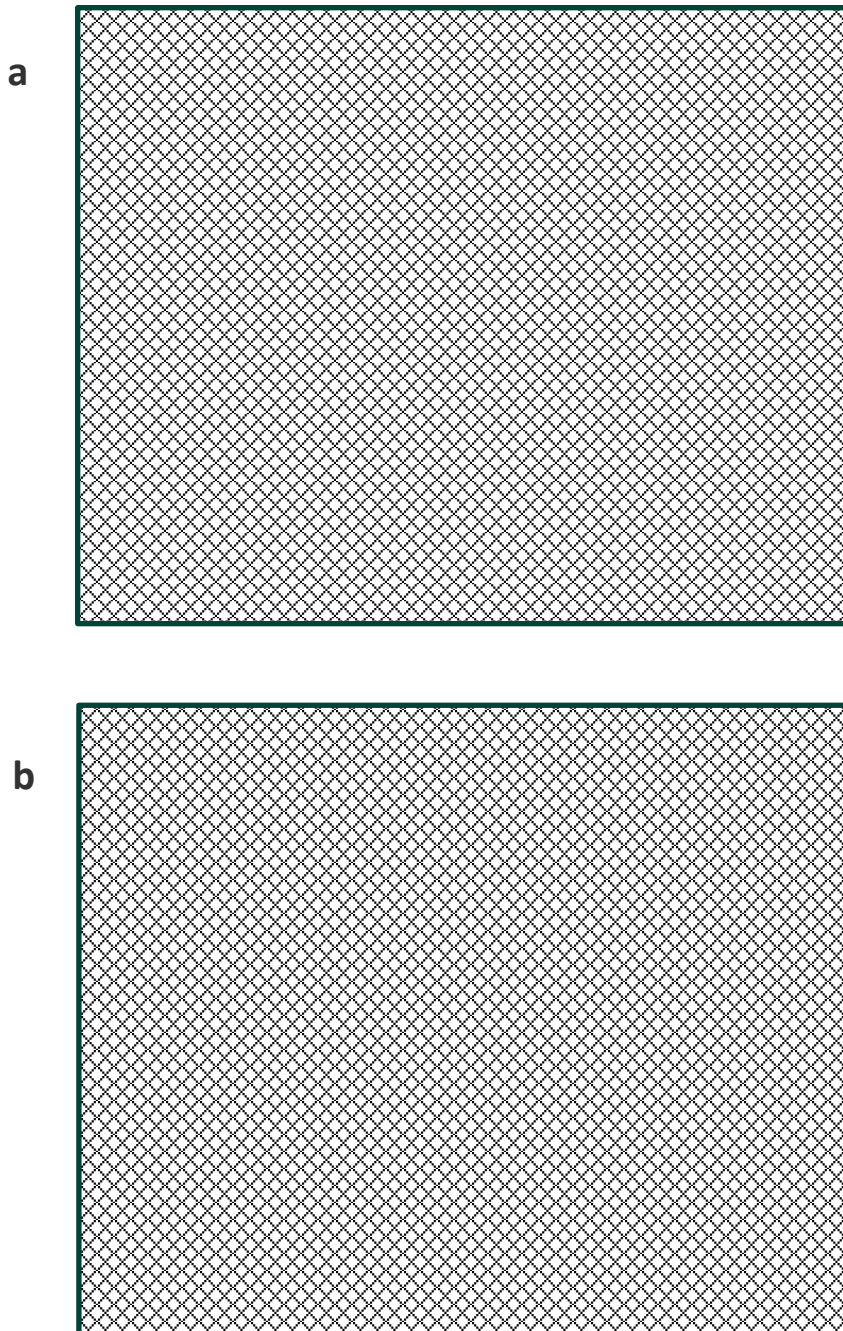
Figur 19. Forest plot med de estimerede HR for OS mellem amivantamab og USA-RWD-patientpopulationen opgjort efter lægemiddelklasse og ved brug af forskellige indirekte sammenligninger (ikke-justeret og kovariat justering).



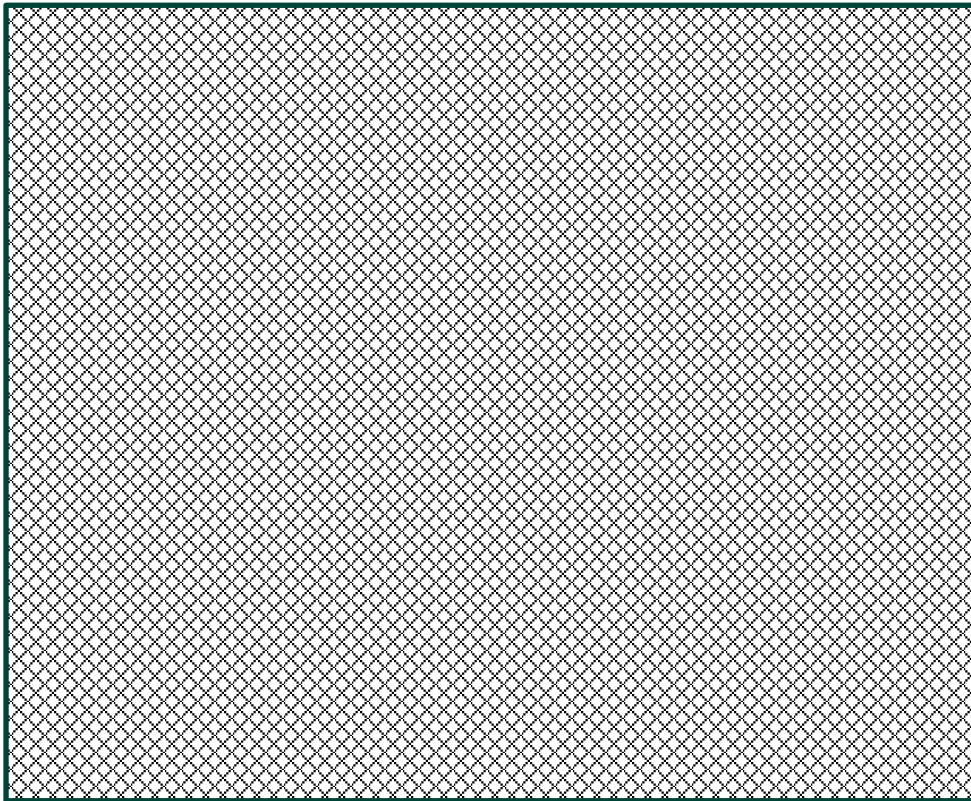
Figur 20. Kaplan-Meier-plot for overlevelse fra den ikke-justerede indirekte sammenligning ved brug af USA + EU-RWD-patientpopulationen opgjort efter lægemiddelklasse. Den ikke-justerede indirekte sammenligning er foretaget på baggrund af uvægtet RWD-data.



15.2 PFS-data

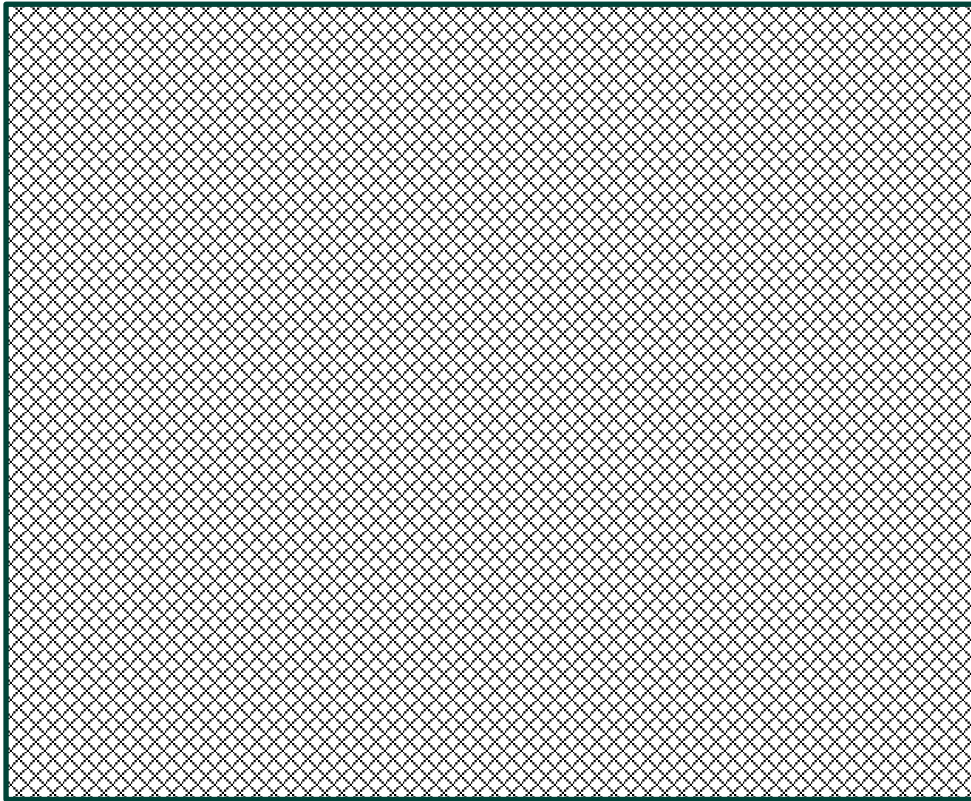


Figur 21. Kaplan-Meier-plot for PFS fra den ikke-justerede indirekte sammenligning ved brug af RWD-patientpopulation fra a) USA + EU eller b) USA på tværs af lægemiddelklasser. Den ikke-justerede indirekte sammenligning er foretaget på baggrund af uvægtet RWD-data.



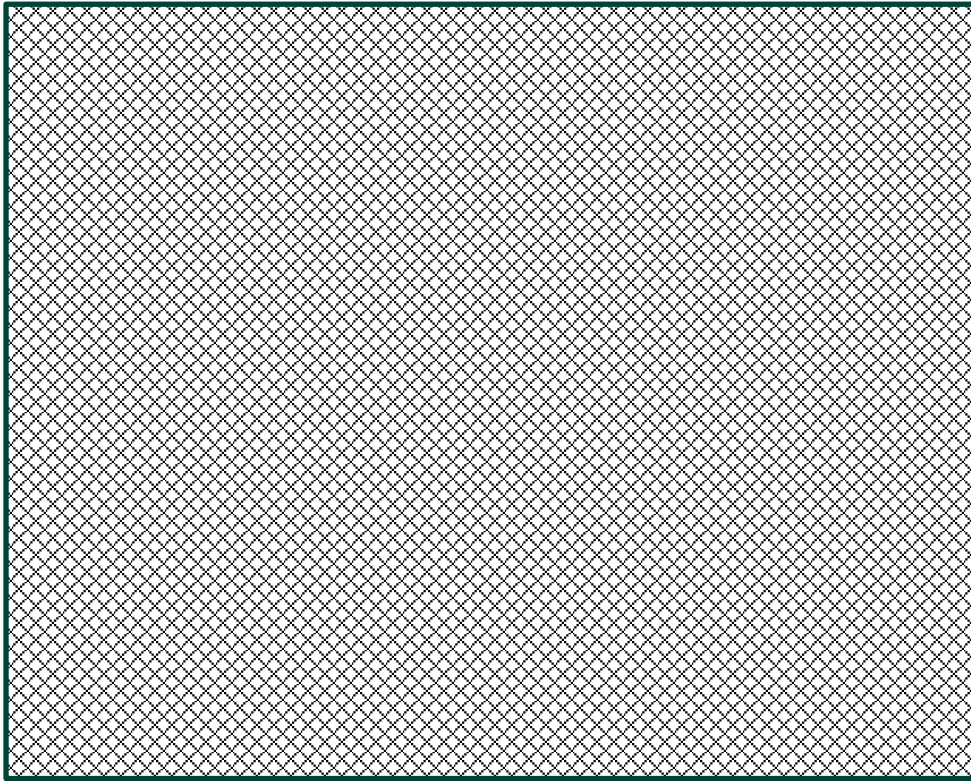
ATT: average treatment effect among the treated; IO: immuno-oncology agent; TKI: tyrosine kinase inhibitor; VEGFi: vascular endothelial growth factor inhibitor

Figur 22. Forest plot med de estimerede HR for PFS mellem amivantamab og RWD-patientpopulationen (USA+EU) opgjort efter lægemiddelklasse og ved brug af forskellige indirekte sammenligninger (ikke-justeret, IPW og kovariat justering).



IO: immuno-oncology agent; TKI: tyrosine kinase inhibitor; VEGFi: vascular endothelial growth factor inhibitor

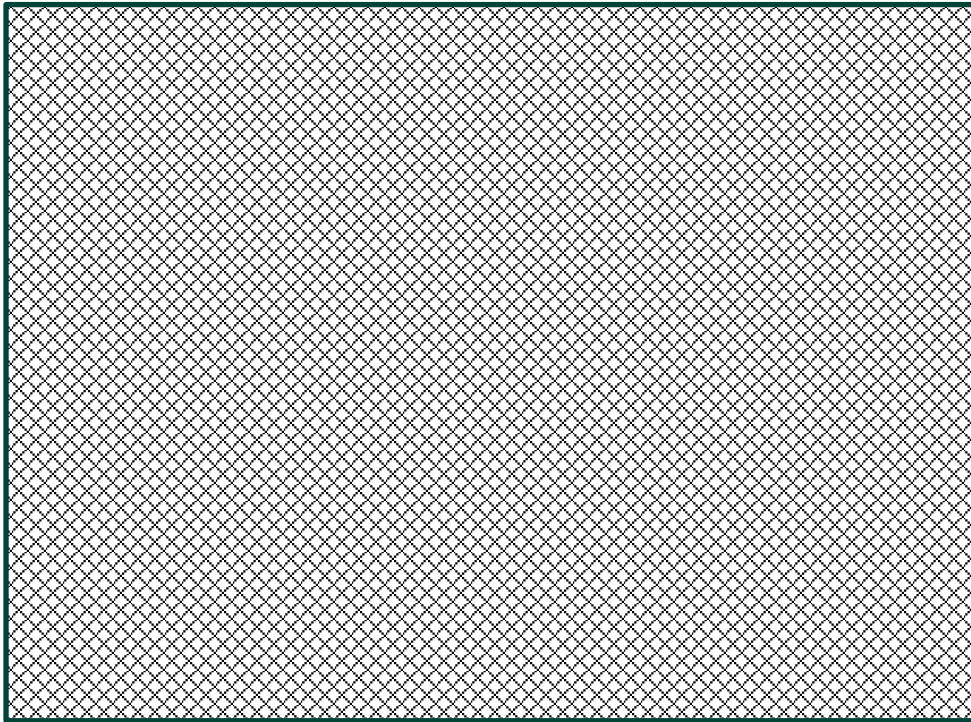
Figur 23. Forest plot med de estimerede HR for PFS mellem amivantamab og USA-RWD-patientpopulationen opgjort efter lægemiddelklasse og ved brug af forskellige indirekte sammenligninger (ikke-justeret og kovariat justering).



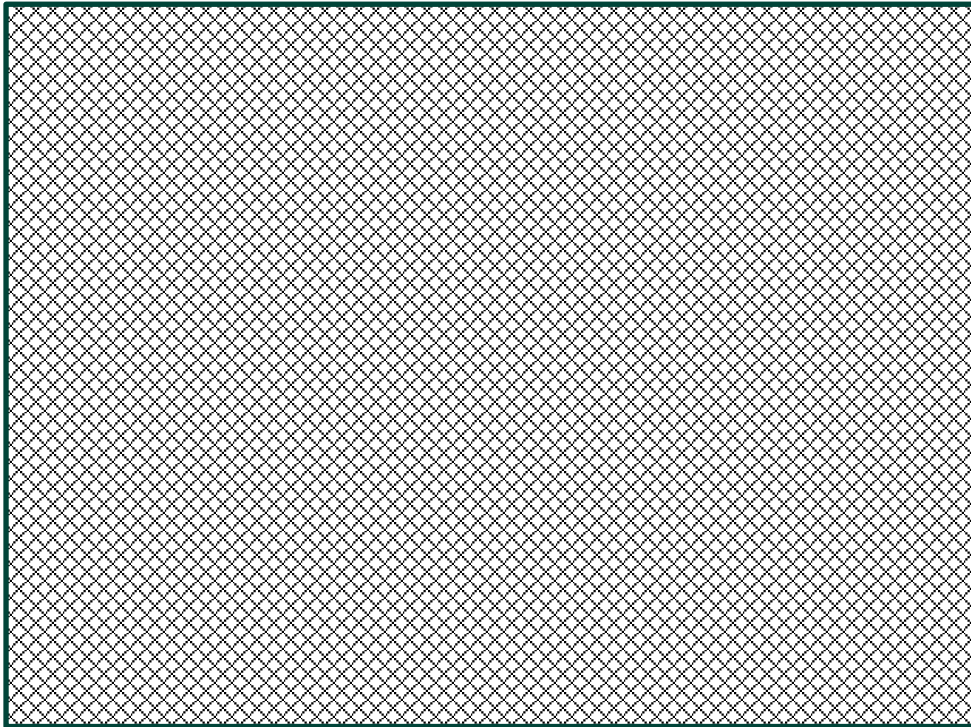
Figur 24. Kaplan-Meier-plot for PFS fra den ikke-justerede indirekte sammenligning ved brug af USA + EU-RWD-patientpopulationen opgjort efter lægemiddelklasse. Den ikke-justerede indirekte sammenligning er foretaget på baggrund af uvægtet RWD-data.



15.3 TTNT-data



Figur 25. Kaplan-Meier-plot for TTNT fra den indirekte sammenligning ved brug af USA + EU-RWD-patientpopulationen på tværs af lægemiddelklasser. Data for RWD-patientpopulationen er baseret på vægtede (IPW) populationer.



Figur 26. Kaplan-Meier-plot for TTNT fra den indirekte sammenligning ved brug af USA-RWD-patientpopulation på tværs af lægemiddelklasser. Data for RWD-patientpopulationen er baseret på vægtede (IPW) populationer.



16. Bilag 8

16.1 Oversigt over bivirkningshændelser for amivantamab, checkpoint-hæmmere, EGFR-hæmmere og ikke-platinbaseret kemoterapi

AE names		Frequency of AEs							
		Amivantamab (from CHRYSALIS safety population n=153, [28])		I-O Agents (from KEYNOTE-010 [18])		EGFR TKIs (from AURA3 Trial [20], AEs reported in at least 10% of patients in any group, rounded as presented in publication, n=279)		Non-platinum-based Chemotherapy (from docetaxel SmPC for 75 mg/m ² single agent [21]) [†]	BSC weighted average based on pooled EU-US RWE weights (Tabel 8)
		All grades (individual AEs reported in at least 5 % of patients)	Grades 3-4	All grades (AEs reported in at least 5 % of patients in any group)	Grades 3-5 (AEs reported in at least 0 % of patients in any group)	All events	Grades 3-5 (rounded percentages)	Grade 3-4 unless otherwise stated	Severity as reported for each type of treatment (grade 3-5 for I-O agents and EGFR TKIs and grade 3-4 for docetaxel)



Abdominal pain	■	■								
Acute kidney injury					1 (0.3%)			0.09%		
Acne	■	■								
Alanine aminotransferase increased	■	■			2 (0.6%)	18 (6%)	3 (1%)	0.45%		
Alopecia					3 (0.9%)					
Anemia	■	■			10 (2.9%)	3 (0.9%)	21 (8%)	2 (1%)	10.80%	5.21%
Arthralgia	■				13 (3.8%)					
Arthritis					1 (0.3%)				0.09%	
Aspartate aminotransferase increased	■	■			2 (0.6%)	14 (5%)	3 (1%)		0.45%	
Atrial fibrillation	■	■								
Asthenia	■				20 (5.9%)	1 (0.3%)	20 (7%)	3 (1%)	Severe: 12.40%	5.82%



Autoimmune hepatitis			1 (0.3%)		0.09%	
Back pain	■		1 (0.3%)	29 (10%)	1 (<1%)	0.18%
Blood alkaline phosphatase increased	■	■				
Blood creatine phosphokinase increased	■	■				
Blood bilirubin increased					<2%	0.88%
Cerebrovascular accident			1 (0.3%)			0.09%
Chronic obstructive pulmonary disease			1 (0.3%)			0.09%
Cellulitis	■	■				
Colitis			3 (0.9%)			0.27%
Confusional state			1 (0.3%)			0.09%



Constipation	████				39 (14%)	0		
Cough	████				46 (16%)	0		
Decreased appetite	████	████	46 (13.6%)	3 (0.9%)	50 (18%)	3 (1%)		0.54%
Dermatitis acneiform	████	████						
Diarrhea	████	████	24 (7.1%)	2 (0.6%)	113 (41%)	3 (1%)	1.70%	1.20%
Dizziness	████							
Dry skin	████				65 (23%)	0		
Dysgeusia			4 (1.2%)					
Dysphagia				1 (0.3%)				0.09%
Dyspnoea	████	████		2 (0.6%)	44 (16%)	3 (1%)		0.45%
Epistaxis	████							
Fatigue	████	████	20 (5.9%)	4 (1.2%)				0.36%
Fluid retention							Severe: 0.8%	0.35%
Growth of the eyelashes								



Gingival bleeding	■				
Gamma-glutamyltransferase increased	■	■			
Haemorrhoids	■				
Headache	■	■		28 (10%)	0
Hypercalcaemia	■	■		1 (0.3%)	0.09%
Hypertension	■	■			
Hypoalbuminaemia	■	■			
Hypokalaemia	■	■		1 (0.3%)	0.09%
Hypomagnesaemia	■				
Hyponatraemia	■	■		1 (0.3%)	0.09%
Hypopituitarism				1 (0.3%)	0.09%
Hypophosphataemia	■	■			
Hypoproteinaemia	■				



Hypothyroidism			25 (7.4%)			
Hypotension	■	■				
Hypoxia	■	■				
Infection			17 (5%)	3 (0.9%)	5.00%	2.20%
Infected dermal cyst		■				
Insomnia	■	■				
IRR	■	■				
International normalised ratio increased	■	■				
Leukopenia					22 (8%)	0
Lymphopenia	■	■				
Malaise	■				11 (4%)	0
Mental status changes	■	■				
Myalgia	■		9 (2.7%)			



Musculoskeletal pain	■								
Musculoskeletal chest pain	■								
Muscular weakness	■	■							
Nail disorders								Severe: 0.8%	0.35%
Nasopharyngitis					28 (10%)	0			
Nausea	■	■	37 (10.9%)	1 (0.3%)	45 (16%)	2 (1%)	3.3%	1.72%	
Neutropenia	■	■	1 (0.3%)		22 (8%)	4 (1%)	G4: 54.20%	24.23%	
Oedema peripheral	■	■	5 (1.5%)						
Pain in extremity	■								
Paraesthesia	■		3 (0.9%)						
Paraneoplastic syndrome				1 (0.3%)				0.09%	
Paronychia	■	■			61 (22%)	0			
Peripheral motor neuropathy							2.5%	1.10%	



Pericardial effusion	■	■			
Peripheral neuropathy			2 (0.6%)		
Peripheral sensory neuropathy				0.8%	0.35%
Pleural effusion	■	■	1 (0.3%)		0.09%
Pneumonia	■	■	3 (0.9%)		0.27%
Pneumonitis	■	■	6 (1.8%)		0.55%
Pneumonia aspiration	■	■			
Pneumonitis chemical			1 (0.3%)		0.09%
Productive cough	■				
Pruritus	■		25 (7.4%)	35 (13%)	0
Psoriasis			1 (0.3%)		0.09%
Pulmonary embolism	■	■	1 (0.3%)		0.09%



Pulmonary sepsis	■	■					
Pulseless electrical activity	■	■					
Pyrexia	■		10 (2.9%)	1 (0.3%)	18 (6%)	0	0.09%
Rash	■	■	29 (8.6%)	1 (0.3%)	94 (34%)	2 (1%)	0.27%
Rash maculo-papular	■			1 (0.3%)			0.09%
Rash papular	■	■					
Respiratory failure	■	■					
Respiratory tract infection	■	■					
Renal vein thrombosis	■	■					
Skin reaction						0.8%	0.35%
Sepsis	■	■					
Syncope	■	■					
Skin fissure	■						



Stomatitis	■	■	13 (3.8%)	41 (15%)	0	1.7%	0.75%
Sudden death		■					
Thrombocytopenia		■		28 (10%)	1 (<1%)	G4: 1.70%	0.84%
Toxic epidermal necrolysis		■					
Toxic leukoencephalopathy				1 (0.3%)			0.09%
Tubulointerstitial nephritis				1 (0.3%)			0.09%
Type 1 diabetes mellitus				1 (0.3%)			0.09%
Transitional cell carcinoma		■					
Uveitis							
Visual impairment							
Vomiting	■	■	12 (3.5%)	31 (11%)	1 (<1%)	0.8%	0.44%
Weight decreased	■						



Abbreviations: AE= adverse event, G4 = grade 4, IRR = infusion related reaction* Not reported as frequency under 5%, † Other mentioned AEs include: Febrile neutropenia, Hypersensitivity (no severe), Anorexia, Arrhythmia (no severe), Hypotension, Constipation, Alopecia, Myalgia, Pain



17. Bilag 9

Parameter	Distribution
Efficacy – KM curves	
PFS KM curve – Amivantamab	Normal
PFS KM curve – SoC	Normal
OS KM Curve – SoC	Normal
Efficacy - Extrapolations	
OS Weibull – Parameter 1: Amivantamab	Cholesky /Normal
OS Weibull – Parameter 2: Amivantamab	
Patient Characteristics	
Starting Age	Normal
Gender (% of male)	Beta
Utilities	
PF utility	Beta
PP utility	Beta
AE disutility: Amivantamab	Beta
AE disutility: SoC	Beta



Parameter	Distribution
Costs	
Drug costs, initial cycle: Amivantamab	Gamma
Drug costs, subsequent cycle: Amivantamab	Gamma
Drug costs, subsequent cycle: I-O Agents	Gamma
Drug costs, subsequent cycle: EGFR TKIs	Gamma
Drug costs, subsequent cycle: Non-platinum-based Chemotherapy Regimens	Gamma
Administration costs, first cycle: Amivantamab	Gamma
Administration costs, subsequent cycle: Amivantamab	Gamma
Administration costs: I-O Agents	Gamma
Administration costs: Non-platinum-based Chemotherapy Regimens	Gamma
AE Mgmt Cost: Amivantamab	Gamma
AE Mgmt Cost: SoC	Gamma
Disease Mgmt Cost - PF: Amivantamab	Gamma
Disease Mgmt Cost - PF: SoC	Gamma
Disease Mgmt Cost - Progressed: Amivantamab	Gamma
Disease Mgmt Cost - Progressed: SoC	Gamma



Parameter	Distribution
Disease Mgmt Cost - One-off cost of mortality	Gamma
Subsequent treatment cost: Amivantamab	Gamma
Subsequent treatment cost: SoC	Gamma
Indirect cost PF: Amivantamab	Gamma
Indirect cost PF: SoC	Gamma
Indirect cost Progressed: Amivantamab	Gamma
Indirect cost Progressed: SoC	Gamma

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk