

Tillæg til Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft

*Indplacering af osimertinib i kombination med
kemoterapi og amivantamab i kombination med
lazertinib til patienter med EGFR exon 19-
deletioner eller exon 21 L858R-
substitutionsmutationer*

Tillæg



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Når behandlingsvejledningerne bliver udarbejdet, er rollefordelingen mellem de tre enheder følgende:

- *Rådet* beslutter, hvilke behandlingsvejledninger der skal udarbejdes eller opdateres, og godkender de endelige dokumenter.
- *Sekretariatet* er overordnet projekt- og metodeansvarlige, faciliterer fagudvalgets arbejde og udarbejder udkast til dokumenterne.
- *Fagudvalgene* bidrager med specifik viden om sygdom og behandling inden for deres fagområde og samarbejder med sekretariatet om udkast til behandlingsvejledninger inden for et sygdomsområde.

Om Medicinrådets behandlingsvejledninger og tillæg

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledninger er at vurdere, hvilke lægemidler der ud fra en samlet klinisk og økonomisk betragtning er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde.

Behandlingsvejledningen indeholder Medicinrådets kliniske vurdering af de lægemidler, der kan sammenlignes, inden for et sygdomsområde.

Medicinrådets behandlingsvejledning inkluderer følgende dokumenter: protokol, evidensgennemgang og opsummering. På baggrund af behandlingsvejledningen kan Medicinrådet udarbejde en evt. omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

Dette dokument er et *tillæg til evidensgennemgangen*.

For yderligere information se *Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	25. marts 2026
------------------	----------------

Ikrafttrædelsesdato	25. marts 2026
---------------------	----------------

Dokumentnummer	236442
----------------	--------

Versionsnummer	1.0
----------------	-----



Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser	3
1. Baggrund	4
1.1 Osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi.....	5
1.2 Amivantamab i kombination med lazertinib	6
2. Metode.....	7
3. Resultater	7
3.1 Studie og populationskarakteristik	7
3.1.1 FLAURA2	10
3.1.2 MARIPOSA.....	10
3.1.3 Patientkarakteristika	11
3.2 Databehandling og analyse	12
3.3 Klinisk spørgsmål 1: Resultater pr. effektmål	12
3.3.1 Præsentation af resultater for samlet overlevelse (kritisk)	12
3.3.1 Præsentation af resultater for progressionsfri overlevelse (vigtigt).....	15
3.3.1 Præsentation af resultater for progressionsfri overlevelse i centralnervesystemet (CNS-PFS) (vigtig)	17
3.3.2 Præsentation af resultater for alvorlige uønskede hændelser af grad >3 (vigtig)	17
3.3.1 Præsentation af resultater for behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)	20
3.3.1 Præsentation af resultater for helbredsrelateret livskvalitet (vigtig)	22
4. Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler	26
5. Referencer	27
6. Sammensætning af fagudvalg.....	28
7. Versionslog	29
8. Bilag 1	30
9. Bilag 2	34
10. Bilag 3	35
11. Bilag 4	36



Begreber og forkortelser

AE:	Uønsket hændelse (<i>Adverse Event</i>)
ARR:	Absolut risikoreduktion
BICR:	<i>Blinded Independent Central Review</i>
CI:	Konfidensinterval (<i>Confidence Interval</i>)
CNS-PFS:	Progressionsfri overlevelse i centralnervesystemet
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR:	Epidermal vækstfaktorreceptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC:	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet (<i>Health Related Quality of Life</i>)
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
OR:	Odds ratio
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</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>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
TKI:	Tyrosinkinasehæmmer (<i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>)

© Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 26. marts 2026



1. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af Medicinrådets vurdering af:

- [Osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi](#) til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden NSCLC med EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-substitutionsmutationer fra februar 2026.
- [Amivantamab i kombination med lazertinib](#) til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-substitutionsmutationer fra februar 2026.

Behandlingerne er blevet direkte sammenlignet med osimertinib monoterapi i to randomiserede studier, og i begge tilfælde er behandlingerne blevet vurderet bedre end osimertinib monoterapi. I dette tillæg forholder Medicinrådet sig til, om osimertinib i kombination med kemoterapi (osimertinib + kemoterapi) kan ligestilles med amivantamab i kombination med lazertinib (amivantamab + lazertinib) i [Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft](#).

Medicinrådet har siden 2019 anbefalet osimertinib i monoterapi som førstelinjebehandling til voksne patienter med uhelbredelig NSCLC med aktiverende EGFR-mutationer (EGFR exon-19 deletioner eller EGFR L858R mutationer). Det kliniske spørgsmål i tillægget relaterer sig til klinisk spørgsmål 1 i Medicinrådets behandlingsvejledning:

Er det klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med en aktiverende EGFR-mutation?

Vurderingen omfatter nedenstående population, intervention, komparator og effektmål:

Population

Behandlingsnaive patienter med lokalavanceret eller metastatisk EGFR-muteret NSCLC (EGFR ex19del eller EGFR L858R).

Intervention

Osimertinib + kemoterapi, i alt 4 serier, efterfulgt af osimertinib samt pemetrexed vedligeholdelsesbehandling.

Amivantamab + lazertinib.

Komparator

Osimertinib.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1 og er beskrevet i detaljer i [protokollen](#).



Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål

Effektmål	Vigtighed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Forskel i median OS på 3 måneder og Forskel i andel af patienter i live efter 12 og 18 måneder på 5 % ARR
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Forskel i median PFS på 3 måneder og Forskel i andel af patienter som har PFS efter 12 og 18 måneder på 5 % ARR
Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 (SAE's)	Vigtig	5 % ARR og Kvalitativ sammenligning af bivirkningsprofiler
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Kritisk	5 % ARR
Livskvalitet	Vigtig	Klinisk betydende ændring på valideret skema
CNS-progression	Vigtig	Forskel i median på 3 måneder

1.1 Osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi

Osimertinib (Tagrisso) er en tredjegenerations tyrosinkinase inhibitor (TKI), der selektivt og irreversibelt hæmmer både aktiverende EGFR-mutationer og T790M-resistensmutation [1]. Osimertinib som monoterapi er godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) til førstelinjebehandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC med aktiverende EGFR-mutationer. I juni 2024 godkendte EMA desuden osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden NSCLC, hvis tumorer har EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-substitutionsmutationer. Data fra FLAURA2-studiet lå til grund for godkendelsen [2,3].

Osimertinib + kemoterapi gives som osimertinib (80 mg peroralt én gang dagligt) i kombination med:

- Pemetrexed, 500 mg/m² legemsoverflade intravenøst (i.v.) hver 3. uge
- Cisplatin (75 mg/m² legemsoverflade) eller carboplatin (AUC 5 mg/ml/min) i.v. hver 3. uge, 4 serier i alt



Efterfulgt af osimertinib (80 mg én gang dagligt) samt pemetrexed vedligeholdelsesbehandling (500 mg mg/m²) hver 3. uge. Ved bivirkninger kan osimertinib reduceres til 40 mg én gang dagligt [1].

Patienter anbefales at fortsætte med kombinationsbehandlingen indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet

1.2 Amivantamab i kombination med lazertinib

Amivantamab (Rybrevant) er et bispecifikt antistof mod EGFR og MET, der hæmmer tumorvækst og aktiverer immunsystemet.

Lazertinib (Lazcluze) er en selektiv EGFR-TKI, der hæmmer primære aktiverende EGFR-mutationer (ex19del og exon 21 L858R) samt T790M-resistensmutationer [5].

Amivantamab i kombination med lazertinib blev godkendt af EMA d. 30. december 2024 til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden NSCLC med EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 L858R-substitutionsmutationer. Data fra MARIPOSA-studiet lå til grund for godkendelsen [6].

Amivantamab kan administreres intravenøst eller subkutant hver anden uge efter opstartsfasen, se dosering i Tabel 2 [4]. Lazertinib anbefales i en dosis på 240 mg oralt én gang dagligt og administreres før behandlingen med amivantamab på samme dag [5]. Patienter anbefales at fortsætte med kombinationsbehandlingen indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet [5].

Tabel 2. Anbefalet dosis af amivantamab (IV hver 2. uge og SC hver 2. og 4. uge)

Kropsvægt	Amivantamab dosis	Skema
<80 kg	1.050 mg IV	Ugentligt 1.050 mg IV i uge 1–4 (i alt 4 doser): Uge 1 – opdelt infusion på dag 1 og dag 2 Uge 2–4 – infusion på dag 1 Herefter 1.050 mg IV hver 2. uge fra og med uge 5.
≥80 kg	1.400 mg IV	Ugentligt 1.400 mg IV i uge 1–4 (i alt 4 doser): Uge 1 – opdelt infusion på dag 1 og dag 2 Uge 2–4 – infusion på dag 1 Herefter 1.400 mg IV hver 2. uge fra og med uge 5.
<80 kg	1.600 mg SC	Ugentligt 1.600 mg SC i uge 1–4 (i alt 4 doser). Herefter 1.600 mg SC hver 2. uge fra og med uge 5.
≥80 kg	2.240 mg SC	Ugentligt 2.240 mg SC i uge 1–4 (i alt 4 doser)



Kropsvægt	Amivantamab dosis	Skema
		Herefter 2.240 mg SC hver 2. uge fra og med uge 5.
<80 kg	3.520 mg SC	Ugentligt 1.600 mg SC i uge 1–4 (i alt 4 doser). Herefter 3.520 mg SC hver 4. uge fra og med uge 5
≥80 kg	4.640 mg SC (2.240 mg + 2.400 mg)	Ugentligt 2.240 mg SC i uge 1–4 (i alt 4 doser). Herefter 4.640 mg SC hver 4. uge fra og med uge 5.

2. Metode

Medicinrådet har vurderet, hvorvidt osimertinib + kemoterapi og amivantamab + lazertinib er klinisk ligeværdige som førstelinjebehandling til behandlingsnaive patienter med lokalavanceret eller metastatisk EGFR-muteret NSCLC (EGFR ex19del eller EGFR L858R) på baggrund af data fra hhv. FLAURA2- og MARIPOSA-studierne, der indgik i Medicinrådets vurdering af behandlingerne, se [her](#) og [her](#).

Idet populationerne i FLAURA2 og MARIPOSA var sammenlignelige, og idet komparatoren i begge studier var osimertinib monoterapi, har Medicinrådet vurderet, at der kan foretages en indirekte sammenligning mellem resultaterne fra de to studier.

3. Resultater

3.1 Studie og populationskarakteristik

En oversigt over de inkluderende studier og relaterede publikationer kan ses i Tabel 3.



Tabel 3. Oversigt over studier og publikationer

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Relevante effektmål	Anvendelse
FLAURA2 , [NCT04035486] Planchard et al. (2023) [2] Jänne et al. (2026) [3]	Behandlingsnaive patienter med lokalavanceret eller metastatisk EGFR-muteret NSCLC (EGFR ex19del eller EGFR L858R)	Osimertinib (80 mg én gang dagligt) kombineret med intravenøs pemetrexed (500 mg/m ² hver 3. uge) samt enten cisplatin (75 mg/m ²) eller carboplatin (AUC 5 mg/ml/min), administreret intravenøst hver 3. uge, i alt 4 serier. Efterfulgt af osimertinib (80 mg én gang dagligt) samt pemetrexed vedligeholdelsesbehandling (500 mg mg/m ² hver 3. uge)	Osimertinib (80 mg én gang dagligt)	Primært endepunkt: Progressionsfri overlevelse (PFS) i henhold til RECIST version 1.1 (investigator vurderet): Median opfølgningstid 22,2 mdr. for intervention og 23,7 mdr. for komparator. Sekundært endepunkt: Samlet overlevelse (OS): Median opfølgningstid 42,6 måneder for interventionsarmen og 35,7 måneder for komparatorarmen. Øvrige endepunkter: CNS PFS (vurderet ved <i>Blinded Independent Central Review</i> (BICR)) Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L og EQ-VAS) Sikkerhed	Klinisk spørgsmål 1



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Relevante effektmål	Anvendelse
MARIPOSA, [NCT04487080] Cho et al. (2024) [6]	Nydiagnosticerede og behandlingsnaive patienter med lokalavanceret eller metastatisk EGFR-muteret NSCLC (EGFR ex19del eller EGFR L858R)	240 mg oral lazertinib én gang dagligt samt 1.050 mg (1.400 mg for patienter med kropsvægt ≥80 kg) amivantamab IV én gang ugentligt de første 4 uger, derefter én gang hver anden uge.	Osimertinib: 80 mg oral osimertinib én gang dagligt Lazertinib monoterapi: 240 mg oral lazertinib én gang dagligt (ikke anvendt i vurderingen)	Primært endepunkt: PFS vurderet ved BICR iht. RECIST v. 1.1. Sekundært endepunkt: OS Øvrige endepunkter: Overall response rate (ORR), Duration of response (DOR), PFS2, Tid til anden progression (TTSP), Tid til behandlingsophør eller død (TTDT), Intrakranielt PFS. HRQoL målt ved EORTC-QLQ-C30 Sikkerhed	Klinisk spørgsmål 1



3.1.1 FLAURA2

FLAURA2 var et internationalt, randomiseret, open-label, fase III-studie, som havde til formål at undersøge effekt og sikkerhed af kombinationen af osimertinib med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi (cisplatin eller carboplatin) sammenlignet med osimertinib monoterapi som førstelinjebehandling til patienter med EGFR-muteret, lokalavanceret (stadie IIIB-IIIC) eller metastatisk (stadie IVA-IVB) NSCLC.

Patienter i studiet skulle have ECOG Performance Status (PS) på 0 eller 1 og skulle være diagnosticeret med NSCLC med påvisning af én af de to almindelige EGFR-mutationer (Ex19del eller L858R), enten alene eller i kombination med andre EGFR-mutationer. Derudover måtte patienterne ikke tidligere have modtaget systemisk behandling for fremskreden sygdom.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten at modtage osimertinib kombineret med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi eller osimertinib alene.

Patienterne i interventionsgruppen modtog osimertinib i en dosis på 80 mg peroralt én gang dagligt kombineret med intravenøs pemetrexed (500 mg/m² hver 3. uge) samt enten cisplatin (75 mg/m²) eller carboplatin (AUC 5 mg/ml/min) administreret intravenøst hver 3. uge i 4 serier i alt. Dette blev efterfulgt af osimertinib (80 mg én gang dagligt samt pemetrexed vedligeholdelses-behandling (500 mg mg/m² hver 3. uge). Patienterne i komparatorgruppen modtog monoterapi med osimertinib i en dosis på 80 mg peroralt én gang dagligt. Behandlingen fortsatte, indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet, eller indtil andre kriterier for ophør af behandlingen, såsom tilbageetrækning af samtykke, var opfyldt.

Behandling efter sygdomsprogression (*treatment beyond progression*) var tilladt, såfremt investigator vurderede, at dette medførte en klinisk gevinst. Valg af terapi efter behandlingsophør blev ligeledes truffet af investigator, og patienterne blev derefter fulgt med henblik på sygdomsprogression på den efterfølgende behandling samt overlevelse.

Studiets primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet af investigator i henhold til RECIST version 1.1. Samlet overlevelse (OS) var et sekundært endepunkt. Øvrige endepunkter inkluderede progressionsfri overlevelse i centralnervesystemet (CNS-PFS) vurderet ved *Blinded Independent Central Review* (BICR), HRQoL (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L og EQ-VAS) samt sikkerhed.

I tillægget indgår PFS-data fra data-cut 3. april 2023 efter median opfølgningstid på 22,2 mdr. for intervention og 23,7 mdr. for komparator. OS-data stammer fra data-cut 12. juni 2025 efter median opfølgningstid på 42,6 mdr. for intervention og 35,7 mdr. for komparator.

3.1.2 MARIPOSA

MARIPOSA er et igangværende, randomiseret, open-label fase III-studie, som har til formål at undersøge effekt og sikkerhed af kombinationsbehandlingen med amivantamab og lazertinib sammenlignet med osimertinib monoterapi som



førstelinjebehandling til patienter med lokalavanceret eller metastatisk EGFR-muteret NSCLC (EGFR ex19del or EGFR L858R) [6]. I en tredje studiearm blev lazertinib givet som monoterapi for at vurdere bidraget fra de enkelte komponenter i kombinationsbehandlingen. Patienterne blev derfor randomiseret i et 2:2:1-forhold til følgende studiearme:

- Arm A bestående af amivantamab i komb. med lazertinib (n = 429)
 - o Amivantamab IV givet med en dosis på 1.050 mg til patienter med en kropsvægt under 80 kg og 1.400 mg til patienter med en kropsvægt på 80 kg eller derover. Behandlingen blev administreret én gang ugentligt i de første fire uger og herefter hver anden uge.
 - o Lazertinib blev administreret oralt i en dosis på 240 mg én gang dagligt.
- Arm B bestående af osimertinib (n = 429)
 - o Osimertinib som monoterapi i en dosis på 80 mg oralt én gang dagligt.
- Arm C bestående af lazertinib (n = 216)
 - o Lazertinib som monoterapi i en dosis på 240 mg oralt én gang dagligt.

Arm A var open-label, mens arm B og C var dobbeltblindet. Patienterne blev stratificeret efter mutationstype (exon 19-deletion vs. exon 21 L858R), race (asiatisk vs. ikke-asiatisk) samt forekomst af hjernemetastaser (tilstede vs. fraværende). Patienterne i studiet skulle være behandlingsnaive og ikke egnede til kurativ behandling, herunder kirurgi eller kemoradioterapi. Derudover skulle de have ECOG PS på 0 eller 1.

Studiebehandlingen blev givet indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller tilbagetrækning af samtykke. Det var dog tilladt at fortsætte behandlingen efter sygdomsprogression i overensstemmelse med lokal klinisk praksis, hvis det blev vurderet, at patienten fortsat havde klinisk gavn af behandlingen. Deltagere, der fortsatte behandlingen efter progression, forblev i behandlingsfasen af studiet, indtil behandlingen blev afsluttet.

Studiets primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet ved BICR i henhold til RECIST version 1.1. Studiets sekundære endepunkter omfattede samlet overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR), varighed af respons (DOR), progressionsfri overlevelse ved anden behandling (PFS2), tid til progression af den næste behandling (TTSP), intrakraniell progressionsfri overlevelse samt forekomst og sværhedsgrad af bivirkninger. Derudover måles ændringer fra baseline i hhv. NSCLC-SAQ og EORTC-QLQ-C30.

I tillægget indgår PFS-data fra data-cut 11. august 2023 efter median opfølgningstid på 22,0 mdr. OS-data stammer fra data-cut 4. december 2024 efter median opfølgningstid på 37,8 mdr.

3.1.3 Patientkarakteristika

Tabel 1 i Bilag 1 viser baselinekarakteristika for FLAURA2, og Tabel 2 i Bilag 1 viser baselinekarakteristika for MARIPOSA.



3.2 Databehandling og analyse

Medicinrådets vurdering af osimertinib + kemoterapi og amivantamab + lazertinib til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-substitutionsmutationer er baseret på en indirekte sammenligning af resultaterne fra FLAURA2 og MARIPOSA.

Begge studier inkluderede voksne patienter med fremskreden NSCLC med EGFR-mutationer (Ex19del eller L858R), og komparatoren i begge studier var osimertinib monoterapi.

Patienterne i FLAURA2 og MARIPOSA vurderes overordnet set at være sammenlignelige med danske patienter, men adskiller sig dog ved en større andel asiatiske deltagere og lavere median kropsvægt. Desuden var gennemsnitsalderen i FLAURA2 og MARIPOSA lidt lavere end for tilsvarende danske patienter [7]. Forskellene mellem studiepopulationerne og danske patienter forventes imidlertid ikke at påvirke overførbareheden i væsentlig grad.

Patienterne i begge studier havde performance status 0–1, hvilket er i overensstemmelse med den gruppe, der i Danmark forventes at blive vurderet egnet til førstelinjebehandling med osimertinib + kemoterapi og amivantamab + lazertinib.

Den indirekte sammenligning blev udført af Medicinrådet vha. en Bucher-analyse. Analysen blev gennemført med en fælles komparator, osimertinib monoterapi, for at estimere den relative effekt og sikkerhed af osimertinib + kemoterapi sammenlignet med amivantamab + lazertinib.

Metoden blev anvendt på relevante effekt- og sikkerhedsparametre, som beskrevet i behandlingsvejledningen, herunder OS, PFS, behandlingsophør på grund af uønskede hændelser samt alvorlige uønskede hændelser af grad ≥ 3 . For effektmålene CNS-progression og livskvalitet er data beskrevet deskriptivt.

3.3 Klinisk spørgsmål 1: Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor.

3.3.1 Præsentation af resultater for samlet overlevelse (kritisk)

Samlet overlevelse (OS) defineres som tiden fra randomisering til død og anses som et kritisk effektmål [8]. Den mindste kliniske relevante forskel (MKRF) er i protokollen angivet som en forskel i median OS på 3 måneder og forskel i andel af patienter i live efter 12 og 18 måneder på 5 % ARR.

Sammenligning af 12 og 18-måneders OS-rater mellem studierne var ikke mulig pga. manglende oplysninger fra FLAURA2, men 24-måneders OS-rater var tilgængelige fra både FLAURA2 og MARIPOSA.



Datacut for OS i FLAURA2 var d. 12. juni 2025 efter median opfølgningstid på 42,6 mdr. for intervention og 35,7 mdr. for komparator og d. 4. december 2024 i MARIPOSA efter median opfølgningstid på 37,8 mdr.

I Tabel 4 præsenteres en oversigt over effektestimaterne for OS i FLAURA2 og MARIPOSA samt resultaterne af den indirekte sammenligning.

I FLAURA2 var den overordnede modenhedsgrad af OS-data ved datacut d. 12. juni 2025 56,6 %, idet 144 (51,6 %) af patienterne i interventionsarmen og 171 (61,5 %) af patienterne i komparatorarmen var døde. Der sås en 9,9 måneder længere median OS ved kombinationsbehandlingen sammenlignet med osimertinib monoterapi, idet median OS var 47,5 måneder i interventionsarmen og 37,6 måneder i komparatorarmen, HR 0,77 (95 % CI: 0,61; 0,96).

I MARIPOSA var 40,3 % og 50,6 % af patienterne i hhv. interventions- og komparatorarmen døde ved datacut d. 4. december 2024. Den mediane OS var ikke nået i interventionsarmen, mens den mediane OS var 36,7 måneder i komparatorarmen. Den estimerede HR var 0,75 (95 % CI: 0,61; 0,92). Overlevelseshraten i interventionsarmen var 90 % efter 12 måneder, 82 % efter 18 måneder og 75 % efter 24 måneder, sammenlignet med 88 %, 79 % og 70 % i komparatorarmen.

I Bilag 2 ses Kaplan Meier-plots for OS i FLAURA2 og MARIPOSA. Som det fremgår af Figur 1, adskiller OS-kurven i FLAURA2 for osimertinib i komb. med kemoterapi sig fra kurven for komparatorarmen efter ca. 16 måneder, og kurverne forbliver adskilte derefter. Som det fremgår af Figur 2, adskiller OS-kurven i MARIPOSA for amivantamab i komb. med lazertinib sig fra kurven for komparatorarmen fra omkring måned 12, og kurverne forbliver adskilte derefter.



Tabel 4. Oversigt over effektestimater for OS i hhv. FLAURA2 (datacut: 12. juni 2025) og MARIPOSA (datacut: 4. december 2024) samt i den indirekte sammenligning

FLAURA 2			MARIPOSA		Indirekte sammenligning
	Osimertinib + kemoterapi (n = 279)	Osimertinib (n = 278)	Amivantamab + lazertinib (n = 429)	Osimertinib (n = 429)	Osimertinib + kemoterapi vs. amivantamab + lazertinib
Median OS, mdr. (95 % CI)	47,5 (41,0; NC)	37,6 (14,1; 21,3)	NE (42,9; NE)	36,7 (33,4; 41,0)	-
OS HR (95 % CI)	0,77 (0,61; 0,96)		0,75 (0,61, 0,92)		1,03 (0,76; 1,39)
24 mdr. OS rate, % (95 % CI)	79,7 (74,5; 84,0)	71,5 (65,8; 76,5)	75	70	



3.3.1 Præsentation af resultater for progressionsfri overlevelse (vigtigt)

Progressionsfri overlevelse (PFS) defineres som tiden fra randomisering til dokumenteret progression eller død og anses som et vigtigt effektmål. Den mindste kliniske relevante forskel er i protokollen angivet som en forskel i median PFS på 3 måneder og en forskel i andel af patienter, som har PFS efter 12 og 18 måneder på 5 % ARR.

Datacut for PFS i FLAURA2 var d. 3. april 2023 efter median opfølgningstid på 22,2 mdr. for intervention og 23,7 mdr. for komparator og d. 11 august 2023 i MARIPOSA efter median opfølgningstid på 22,0 mdr.

I Tabel 5 præsenteres en oversigt over effektestimaterne for PFS i FLAURA2 og MARIPOSA samt resultaterne af den indirekte sammenligning. Ligesom for OS-resultaterne er det 24-måneders PFS-rater fra FLAURA2 og MARIPOSA, som sammenlignes.

I FLAURA2 havde 43,0 % og 59,7 % af patienterne i hhv. interventions- og komparatorarmen oplevet sygdomsprogression ved datacut 3. april 2023. Den mediane PFS var 25,5 måneder i interventionsarmen og 16,7 måneder i komparatorarmen. Ved behandling med osimertinib + kemoterapi var HR for sygdomsprogression eller død 0,62 (95 % CI: 0,49; 0,79) sammenlignet med osimertinib alene. PFS-raten i interventionsarmen var 80 % efter 12 måneder, 71 % efter 18 måneder og 57 % efter 24 måneder, sammenlignet med 66 %, 49 % og 41 % i komparatorarmen.

I MARIPOSA havde 44,8 % og 58,7 % af patienterne i hhv. interventions- og komparatorarmen oplevet sygdomsprogression ved datacut 11. august 2023. Den mediane PFS var 23,7 måneder i interventionsarmen, mens den mediane PFS var 16,6 måneder i komparatorarmen. Den estimerede hazard ratio var 0,70 (95 % CI: 0,58; 0,85), PFS-raten i interventionsarmen var 73 % efter 12 måneder, 60 % efter 18 måneder og 48 % efter 24 måneder, sammenlignet med 65 %, 48 % og 34 % i komparatorarmen.

I Bilag 3 ses Kaplan Meier-plots for PFS i FLAURA2 og MARIPOSA. Som det fremgår af Figur 3, begynder PFS-kurverne at adskille sig fra hinanden omkring 3 måneder efter randomisering og forbliver adskilte gennem resten af studiet. Som det fremgår af Figur 4, adskiller PFS-kurven for amivantamab + lazertinib sig fra kurven for komparatorarmen fra omkring måned 7, og kurverne forbliver adskilte derefter.



Tabel 5. Oversigt over effektestimater for PFS i hhv. FLAURA2 (datacut: 3. april 2023) og MARIPOSA (datacut: 11. august 2023) samt i den indirekte sammenligning

FLAURA 2			MARIPOSA		Indirekte sammenligning
	Osimertinib + kemoterapi (n = 279)	Osimertinib (n = 278)	Amivantamab + lazertinib (n = 429)	Osimertinib (n = 429)	Osimertinib + kemoterapi vs. amivantamab + lazertinib
Median PFS, mdr. (95 % CI)	25,5 (24,7; NC)	16,7 (14,1; 21,3)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)	-
PFS HR (95 % CI)	0,62 (0,49; 0,79)		0,70 (0,58; 0,85)		0,89 (0,65; 1,20)
24 mdr. PFS rate, % (95 % CI)	57,2 (50,4; 63,3)	40,8 (34,7; 46,9)	48	34	-



3.3.1 Præsentation af resultater for progressionsfri overlevelse i centralnervesystemet (CNS-PFS) (vigtig)

CNS-PFS defineres som tiden fra randomisering til dokumenteret progression i centralnervesystemet eller død og anses som et vigtigt effektmål hos patienter med medaktiverende EGFR-mutationer.

I FLAURA2 fik alle patienter foretaget scanning af hjernen ved baseline, som blev vurderet ved *Blinded Independent Central Review* (BICR). Resultaterne fra disse baseline-scanninger viste, at 222 patienter (39,9 %) havde CNS-læsioner ved starten af studiet. En post-hoc analyse, som omfattede evaluerbare patienter (dvs. patienter med mindst én målbar CNS-læsion ved baseline), viste, at HR for CNS-progression med osimertinib + kemoterapi sammenlignet med patienter behandlet med osimertinib monoterapi var 0,40 (95 % CI: 0,19; 0,84) baseret på en modenhedsgrad af data på 37,2 %. Median CNS-PFS var ikke nået hos de evaluerbare patienter i interventionsgruppen (95 % CI: 23,0; NC), mens median CNS-PFS hos evaluerbare patienter i komparatorgruppen var 17,3 måneder (95 % CI: 13,9; NC).

I MARIPOSA blev intrakraniell PFS vurderet ved BICR hos patienter med CNS-læsioner ved starten af studiet. Median intrakraniell PFS var 25,4 mdr. (95 % CI 20,1; 29,5) i interventionsgruppen sammenlignet med 22,2 mdr. (95 % CI: 18,4; 26,9) i komparatorgruppen, og HR var 0,79 (95 % CI: 0,61; 1,02) [9].

Medicinerådets vurdering af PFS, CNS-PFS og OS

Medicinerådet vurderer, at osimertinib + kemoterapi forlænger PFS, OS og CNS-PFS sammenlignet med osimertinib monoterapi. Desuden vurderer Medicinerådet, at amivantamab + lazertinib forlænger PFS, OS og CNS-PFS sammenlignet med osimertinib monoterapi. Der kan ikke påvises en signifikant eller klinisk relevant forskel mellem osimertinib + kemoterapi og amivantamab + lazertinib hvad angår PFS og OS. Medicinerådet finder det sandsynligt, at behandlingerne er lige effektive i at forsinke tiden til CNS-progression. Medicinerådet betragter derfor de to behandlinger som klinisk ligeværdige hvad angår effekt på PFS, OS og CNS-PFS til førstelinjebehandling af behandlingsnaive patienter med lokalavanceret eller metastatisk EGFR-muteret NSCLC.

3.3.2 Præsentation af resultater for alvorlige uønskede hændelser af grad ≥ 3 (vigtig)

Alvorlige uønskede hændelser af grad ≥ 3 anses som et vigtigt effektmål, og den mindste klinisk relevante forskel er i protokollen angivet til 5 % ARR suppleret med en kvalitativ sammenligning af bivirkningsprofiler [8].

Datacut for uønskede hændelser af grad ≥ 3 var d. 12. juni 2025 i FLAURA2 og d. 4. december 2024 i MARIPOSA.

I FLAURA2 var andelen af patienter med uønskede hændelser (AE) $\geq$ grad 3 højere i interventionsarmen (69,9 %) end i komparatorarmen (34,2 %). Dette skyldtes primært en højere andel bivirkninger relateret til kemoterapi i form af hæmatologiske bivirkninger og gastrointestinale bivirkninger samt kvalme. I interventionsarmen var der en højere andel AEs som medførte dødsfald (8,0 %) end i komparatorarmen (3,6 %). Der var ikke



noget klart mønster i forhold til typen af AE, som medførte dødsfald, men hyppigheden steg med alderen, således at der for patienter ≥ 75 år observeredes AEs, som medførte dødsfald hos 17,4 % (4 ud af 23 patienter) i interventionsarmen og 4,3 % (1 ud af 23 patienter) i komparatorarmen [10]. AE-hyppighed og alvorlighed var højest i starten af behandlingsperioden, og i interventionsarmen sås en reduktion af AEs grad ≥ 3 på knapt 50 % fra perioden 0-3 måneder ($n=135$; 49 %) til perioden 3-9 måneder ($n=62$; 24 %).

Tabel 9 i Bilag 4 viser uønskede hændelser grad ≥ 3 rapporteret hos $\geq 2\%$ af patienterne i FLAURA2.

I MARIPOSA var andelen af patienter med uønskede hændelser (AE) $\geq$ grad 3 ligeledes højere i interventionsarmen (80,0 %) end i komparatorarmen (52,3 %). I interventionsarmen var de tre mest almindelige uønskede hændelser af alle grader hhv. paronychia (68 %), infusionsrelaterede reaktioner (63 %) og udslæt (62 %), hvor udslæt også var den mest almindelige uønskede hændelse af grad ≥ 3 (15 %). I komparatorarmen var den mest almindelige uønskede hændelse af grad ≥ 3 dyspnø (4 %). Venøs tromboemboli (VTE) forekom hos 37 % af patienter i interventionsarmen og 9 % i komparatorarmen. Det var ikke alle patienter i studiet, der fik profylaktisk behandling fra behandlingens start, men dette blev indført som et tiltag undervejs i studiet efter observation af en øget risiko for VTE. Profylaktisk antikoagulation blev administreret i de første fire måneder, da de fleste tilfælde af VTE opstod tidligt i behandlingsforløbet.

I Tabel 6 præsenteres en oversigt over effektestimaterne for uønskede hændelser af grad ≥ 3 i FLAURA2 og MARIPOSA samt resultaterne af den indirekte sammenligning. Den indirekte sammenligning viste flere uønskede hændelser af grad ≥ 3 i FLAURA2 sammenlignet med MARIPOSA.



Tabel 6. Oversigt over effektestimater for uønskede hændelser af grad >3 for ITT-populationen i hhv. FLAURA2 (datacut: 12. juni 2025) og MARIPOSA (datacut: 4. december 2024) samt i den indirekte sammenligning

FLAURA2			MARIPOSA		Indirekte sammenligning
	Osimertinib + kemoterapi (n = 276)	Osimertinib (n =275)	Amivantamab + lazertinib (n =421)	Osimertinib (n = 428)	Osimertinib + kemoterapi vs. amivantamab + lazertinib
N (%)	193 (69,9)	94 (34,2)	337(80)	224 (52,3)	
RR (95 % CI)	2,05 (1,71; 2,45)		1,53 (1,38; 1,69)		1,34 (1,09; 1,64)



3.3.1 Præsentation af resultater for behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser anses som et kritisk effektmål og defineres ved, at patienten ikke længere modtager den behandling, de blev tildelt ved baseline. Den mindste kliniske relevante forskel er i protokollen angivet som 5 % ARR.

I FLAURA2 var andelen af patienter med uønskede hændelser, som resulterede i behandlingsophør, højere i interventionsarmen end i komparatorarmen ved datacut d. 12. juni 2025 (Tabel 7). Det var imidlertid primært behandling med kemoterapi (herunder pemetrexed), patienterne i interventionsarmen ophørte, og i mindre grad behandling med osimertinib. Således var andelen af patienter som ophørte osimertinib-behandling hhv. 12,3 % og 7,3 % i interventionsarmen og komparatorarmen.

Tabel 7. Oversigt over patienter med behandlingsophør i FLAURA2 (datacut: 12.juni 2025)

	Osimertinib + kemoterapi (n = 276)	Osimertinib (n = 275)	Forskel, % (95 % CI)
Patienter med behandlingsophør grundet AE, n (%)	150 (54,3)	20 (7,3)	47,1 (40,4; 53,7)
- Osimertinib behandlingsophør, n (%)	34 (12,3)	20 (7,3)	5,0 (0,1; 10,0)
- Kemoterapi behandlingsophør (platinbaseret kemoterapi og pemetrexed), n (%)	143 (51,8)	Ikke relevant	-
- Platinbaseret kemoterapi behandlingsophør, n (%)	46 (16,7%)	Ikke relevant	-
- Pemetrexed behandlingsophør, n (%)	136 (49,6)	Ikke relevant	-

I MARIPOSA var andelen af patienter med uønskede hændelser, som resulterede i behandlingsophør, højere i interventionsarmen end i komparatorarmen ved datacut d. 4. december 2024. Således ophørte 42,3 % i interventionsarmen behandlingen på grund af uønskede hændelser vs. 16,4 % i komparatorarmen.

Den indirekte sammenligning viste højere risiko for behandlingsophør på grund af uønskede hændelser ved behandling med osimertinib i kombination med kemoterapi sammenlignet med amivantamab i kombination med lazertinib (Tabel 8).



Tabel 8. Oversigt over effektestimater for behandlingsophør grundet uønskede hændelser for ITT-populationen i hhv. FLAURA2 (datacut: 12. juni 2025) og MARIPOSA (datacut: 4. december 2024) samt i den indirekte sammenligning

FLAURA2			MARIPOSA		Indirekte sammenligning
	Osimertinib + kemoterapi (n = 276)	Osimertinib (n =275)	Amivantamab + lazertinib (n =421)	Osimertinib (n = 428)	Osimertinib + kemoterapi vs. amivantamab + lazertinib
N (%)	150 (54,3)	20 (7,3)	178 (42,3)	70 (16,4)	
RR (95 % CI)	7,47 (4,83; 11,55)		2,59 (2,03; 3,29)		2,89 (1,76; 4,76)



Medicinrådets vurdering af alvorlige uønskede hændelser af grad ≥ 3 og af behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Medicinrådet vurderer, at behandling med osimertinib + kemoterapi medfører flere og mere alvorlige uønskede hændelser end behandling med osimertinib monoterapi. Det drejer sig særligt om hæmatologiske- og gastrointestinale bivirkninger, hvilket i overensstemmelse med det kendte toksicitetsbillede for kemoterapi.

Medicinrådet vurderer desuden, at behandling med amivantamab + lazertinib medfører flere og mere alvorlige uønskede hændelser end ved behandling med osimertinib monoterapi. I interventionsarmen i MARIPOSA var de tre mest almindelige uønskede hændelser af alle grader hhv. paronychia (68 %), infusionsrelaterede reaktioner (63 %) og udslæt (62 %), hvor udslæt også var den mest almindelige uønskede hændelse af grad ≥ 3 (15 %). De fleste uønskede hændelser vurderes at være håndterbare, men den øgede forekomst af VTE, betyder, at der ved indledningen af behandling med amivantamab + lazertinib skal administreres profylaktisk blodfortyndende behandling.

Den indirekte sammenligning viste flere uønskede hændelser af grad ≥ 3 i FLAURA2 sammenlignet med MARIPOSA, primært i form af bivirkninger relateret til kemoterapi.

I forhold til behandlingsophør viste den indirekte sammenligning derudover højere risiko for behandlingsophør på grund af uønskede hændelser ved behandling med osimertinib + kemoterapi sammenlignet med amivantamab + lazertinib. Imidlertid var det overvejende behandling med kemoterapi (herunder pemetrexed), som patienterne i ophørte med i interventionsarmen i FLAURA2, og i mindre grad behandling med osimertinib.

Medicinrådet vurderer, at forskellen på bivirkningsprofilerne mellem osimertinib + kemoterapi og amivantamab + lazertinib samt forskellen på forekomsten af uønskede hændelser af grad ≥ 3 og behandlingsophør grundet uønskede hændelser ikke er af væsentlig klinisk betydning.

3.3.1 Præsentation af resultater for helbredsrelateret livskvalitet (vigtig)

Livskvalitet (HRQoL) anses som et vigtigt effektmål og blev målt vha. EQ-5D-5L og EORTC-QLQ-C30 for ITT-populationen. Den mindste kliniske relevante forskel er i protokollen angivet som en klinisk betydende ændring i et valideret skema.

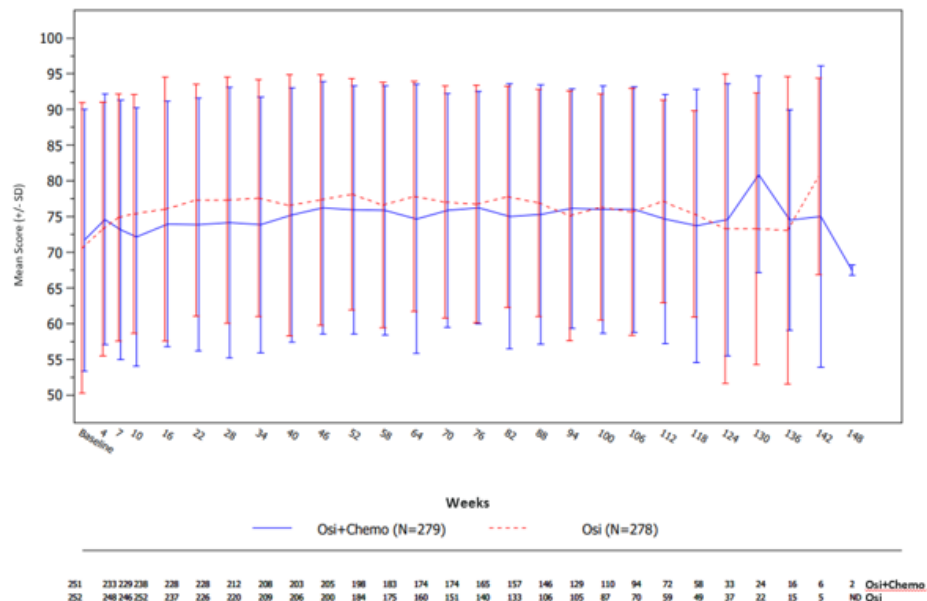
I FLAURA2 er EQ-5D-5L-data baseret på alle patienter i ITT-populationen fra studiet, som havde udfyldt EQ-5D-5L-spørgeskemaet ved baseline samt mindst én gang yderligere på et senere tidspunkt. Målinger blev foretaget ml. randomisering og anden progression startende dag 1 i cyklus 1 (umiddelbart inden behandling), dag 22 og dag 43 (+/- 1 dag), dag 64 og derefter hver 6. uge (+/- 1 til 3 dage). Generelt var andelen af patienter med manglende data nogenlunde ens i de to arme. Frafaldet var dog højt i begge arme, og efter ca. 2 år manglede data for ca. 70 % af de randomiserede patienter i begge studiearme. Blandt patienter, der fortsat var en del af studiet for klinisk effekt og sikkerhed ved en given måling, var besvarelsesandelene i begge arme ≥ 80 % frem til uge 46 og ≥ 75 % frem til uge 94.



Ansøger har ikke indsendt data, der kan belyse, om patienterne, der besvarer og ikke besvarer spørgeskemaet på udvalgte tidspunkter, er sammenlignelige. Ligeledes har ansøger ikke indsendt data for udviklingen i EQ-5D-5L-indeks.

Figur 1 viser den gennemsnitlige ændring i EQ-VAS-score fra baseline.

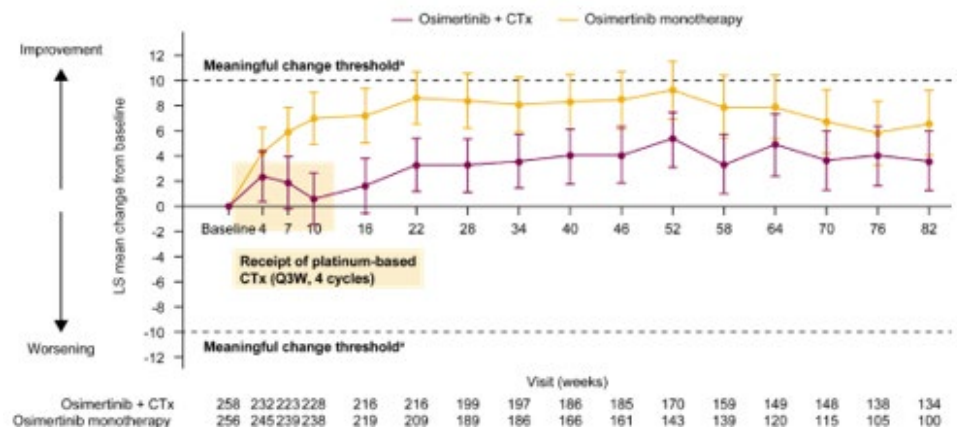
I begge behandlingsarme sås en stigning (forbedring) fra baseline i gennemsnitlig EQ-VAS-score, men data viser ingen forskel mellem armene.



Figur 1. Ændring i EQ-VAS fra baseline i FLAURA2 (datacut 3. april 2023)

EORTC-QLQ-C30 er et sygdomsspecifikt instrument, udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft og er et standardinstrument til at måle helbredsrelateret livskvalitet i kliniske studier inden for onkologi. En ændring fra baseline på ≥ 10 points betragtes som en klinisk betydnende forskel. Dataindsamling i FLAURA2 foregik samtidig med indsamling for EQ-5D-5L, og besvarelsesandelene var sammenlignelige med besvarelsesandelene for EQ-5D-5L.

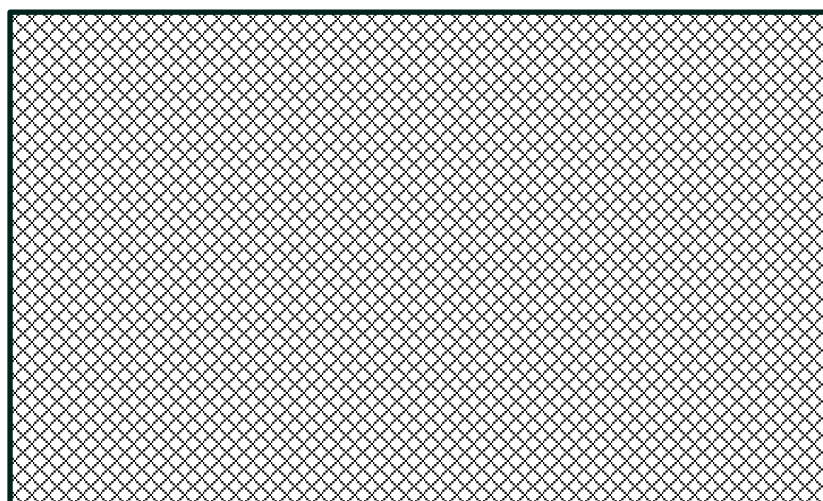
Figur 2 viser den gennemsnitlige ændring i score i EORTC-QLQ-C30 siden baseline for begge studiearme. HRQoL stiger (forbedres) fra baseline i begge studiearme, men der blev ikke opnået en klinisk betydnende forbedring i nogen af armene. Numerisk sås en større stigning fra baseline i interventionsarmen, men overordnet set vurderes det ikke, at der var en klinisk relevant forskel mellem armene.



Figur 2. Gennemsnitlig ændring fra baseline i EORTC-QLQ-C30 i FLAURA2 for osimertinib + kemoterapi vs. osimertinib (datacut: 3. april 2023)

I MARIPOSA er EQ-5D-5L-data baseret på alle patienter i ITT-populationen fra studiet, som havde udfyldt EQ-5D-5L-spørgeskemaet ved baseline samt mindst én gang yderligere på et senere tidspunkt.

Målinger blev foretaget ved dag 1 i cyklus 1 (umiddelbart inden behandling), dag 1 i cyklus 2, derefter på første dag i hver anden efterfølgende cyklus (cyklus 3, 5, 7 osv.) med et interval på ± 2 dage. Yderligere data blev indsamlet 30 dage efter sidste dosis ± 7 dage samt hver 12. uge ± 14 dage under studiets opfølgning, i alt fire besøg eller opkald. Datacut var d. 4. december 2024 efter en median opfølgningstid på 37,8 måneder. Cykluslængden er 28 dage. Generelt er andelen af patienter med manglende data nogenlunde ens i de to arme, men fra cyklus 13 til 25 ses en lidt højere andel manglende besvarelser i komparatorarmen sammenlignet med interventionsarmen. Frafaldet er højt i begge arme, og ved cyklus 33 (efter ca. 2,5 år) mangler data for 98 % af patienterne i begge studiearme. Resultaterne for EQ-VAS er illustreret i Figur 3, hvor det tydeligt fremgår, at kurven for interventionsarmen konsekvent ligger under kurven for komparatorarmen gennem hele forløbet.

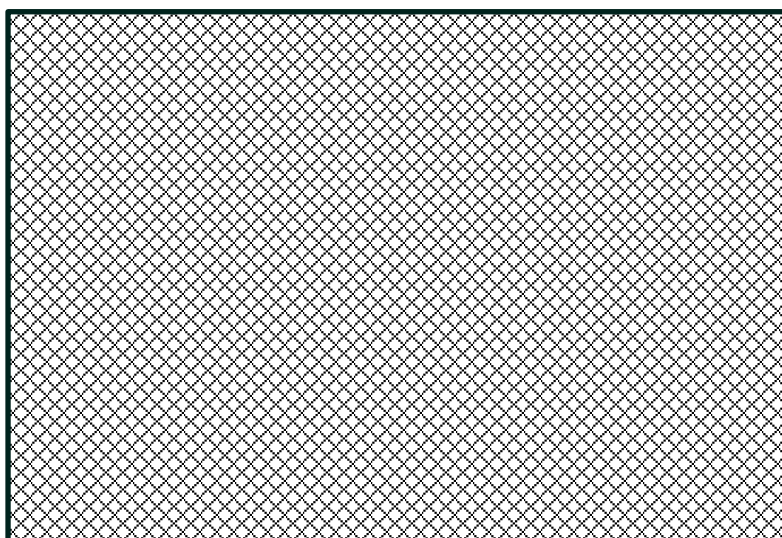


Figur 3. Gennemsnitlig ændring fra baseline i EQ-VAS score i MARIPOSA (datacut: 4. december 2024)



Dataindsamling for EORTC i MARIPOSA foregik samtidig med indsamling for EQ-5D-5L. Der sås en større andel patienter med manglende data i interventionsarmen sammenlignet med komparatorarmen fra baseline og frem til cyklus 9. Herefter var andelen af patienter med manglende data i de to arme omtrent ens frem til omkring cyklus 31–33, hvor komparatorarmen udviste en lidt højere andel patienter med manglende data end interventionsarmen.

Resultaterne er illustreret i Figur 4, hvor det fremgår, at kurven for interventionsarmen ligger under kurven for komparatorarmen gennem hele forløbet (med undtagelse af cyklus 33).



Figur 4. Gennemsnitlig ændring fra baseline i EORTC-QLQ-C30 for amivantamab i komb. med lazertinib vs. osimertinib i MARIPOSA (datacut: 4. december 2024)

Fagudvalgets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet vurderer, at patienter i behandling med osimertinib i komb. med kemoterapi og med amivantamab i komb. med lazertinib vil have en lavere helbredsrelateret livskvalitet end patienter i behandling med osimertinib monoterapi. Dette afspejles af resultaterne for helbredsrelateret livskvalitet i FLAURA2 og MARIPOSA og vurderes samtidig at være klinisk plausibelt. Begge kombinationsbehandlinger er forbundet med flere behandlings- og monitoreringskrævende uønskede hændelser, der er tidskrævende og til gene for patienterne. Kombinationsbehandlinger indebærer desuden hyppige hospitalsbesøg sammenlignet med osimertinib monoterapi.

De to kombinationsbehandlinger er ikke blevet sammenlignet direkte, men Medicinerådet vurderer, at der sandsynligvis ikke er væsentlig forskel på behandlingernes påvirkning af helbredsrelateret livskvalitet.



4. Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler

Medicinrådet vurderer, at osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi kan ligestilles med amivantamab i kombination med lazertinib ift. effekt og sikkerhed. Begge behandlinger forlænger PFS, CNS-PFS og OS sammenlignet med osimertinib alene, og der er ikke påvist statistiske eller klinisk relevante forskelle i OS og PFS i den indirekte sammenligning af osimertinib i kombination med kemoterapi og amivantamab i kombination med lazertinib. En naiv sammenligning af resultaterne fra de to studier, baseret på medianer, rater og KM-kurver, indikerer ligeledes, at der ikke er forskel mellem de to behandlinger, hvad angår disse effektmål.

Der blev observeret flere uønskede hændelser af grad ≥ 3 i FLAURA2 sammenlignet med MARIPOSA, og disse var overvejende uønskede hændelser relateret til kemoterapi. Der var desuden højere risiko for behandlingsophør på grund af uønskede hændelser ved behandling med osimertinib i kombination med kemoterapi sammenlignet med amivantamab i kombination med lazertinib. Det var imidlertid primært behandling med kemoterapi (herunder pemetrexed), som patienterne ophørte med, og i mindre grad behandling med osimertinib.

Ved behandling med amivantamab i kombination med lazertinib sås højere forekomst af venøs tromboemboli (VTE), hvilket betyder, at der skal administreres profylaktisk blodfortyndende behandling ved indledning af behandlingen.

Medicinrådet vurderer, at forskellene i bivirkningsprofilerne og i forekomsten af uønskede hændelser af grad ≥ 3 samt behandlingsophør grundet uønskede hændelser ikke er af væsentlig betydning.

Både amivantamab i kombination med lazertinib og osimertinib i kombination med kemoterapi indplaceres i kategorien "Anvend" og er derved et muligt førstevalg til den del af populationen af patienter med fremskreden NSCLC, hvis tumorer har EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-substitutionsmutationer, som vurderes at være egnede til at modtage kombinationsbehandling.

Den samlede indplacering af lægemidlerne kan ses i [Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang](#) på Medicinrådets hjemmeside.



5. Referencer

1. TAGRISSO, INN-OSIMERTINIB [internet]. [citeret 9. november 2025]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_da.pdf
2. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, Yang JC-H, Yanagitani N, Kim S-W, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in *EGFR* -Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(21):1935–48.
3. Jänne PA, Planchard D, Kobayashi K, Yang JC-H, Liu Y, Valdiviezo N, et al. Survival with Osimertinib plus Chemotherapy in *EGFR* -Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2026;394(1):27–38.
4. Rybrevant INN-amivantamab [internet]. [citeret 10. februar 2026]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/rybrevant-epar-product-information_da.pdf
5. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Lazcluze.
6. Cho BC, Lu S, Felip E, Spira AI, Girard N, Lee J-S, et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated *EGFR* -Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2024;391(16):1486–98.
7. Ehrenstein V, Eriksen K, Taylor A, Servidio L, Jakobsen E. Characteristics and overall survival of patients with early-stage non-small cell lung cancer: A cohort study in Denmark. *Cancer Medicine*. 2023;12(1):30–7.
8. Medicinrådets protokol for en fælles regional behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke småcellet lungekræft (2020) [internet]. Tilgængelig fra: https://filer.medicinraadet.dk/media/agbbwbhd/medicinr%C3%A5dets-protokol-for-en-behandlingsvejledning-vedr-nsclc-vers-2-2_adlegacy.pdf
9. Yang JC-H, Lu S, Hayashi H, Felip E, Spira AI, Girard N, et al. Overall Survival with Amivantamab–Lazertinib in *EGFR* -Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2025;393(17):1681–93.
10. Tagrisso, INN - Osimertinib [internet]. [citeret 18. november 2025]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tagrisso-h-c-004124-ii-0053-epar-assessment-report-variation_en.pdf



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedr. lungekræft

Forperson	Indstillet af
Lotte Holm Land <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (repræsenterer også Region Syddanmark)
Medlemmer	Udpeget af
Anja Pagh <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Irina Lodina <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Rikke Andersen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Eva Boysen Fynboe Ebert <i>Speciallæge</i>	Region Midtjylland
Annie Lorenzen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Steen Riisgaard de Blanck (næstforperson) <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Kasper Simonsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



7. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	25. marts 2026	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag 1

Tabel 1. Studiepopulationens baselinekarakteristika i FLAURA2

	Osimertinib + pemetrexed + platinbaseret kemoterapi (n=279)	Osimertinib monoterapi (n=278)
Median alder, år (interval)	61,0 (26-83)	61,5 (30-85)
Køn, n (%)		
Mænd	106 (38,0)	109 (39,2)
Kvinder	173 (62,0)	169 (60,8)
Etnicitet, n (%)		
Asiatisk	179 (64,2)	176 (63,3)
Hvid	74 (26,5)	83 (29,9)
Amerikansk indianer eller indfødt fra Alaska	11 (3,9)	6 (2,2)
Sort eller afrikansk	2 (0,7)	3 (1,1)
Andre	13 (4,7)	10 (3,6)
Tobaksanamnese, n (%)		
Aldrig røget	188 (67,4)	181 (65,1)
Ryger	91 (32,6)	97 (34,9)
Nuværende	4 (1,4)	4 (1,4)
Tidligere	87 (31,2)	93 (33,5)
Performance Status, n (%)		
0	104 (37,3)	102 (36,7)
1	174 (62,4)	176 (63,3)
2	1 (0,4)	0
AJCC stadie (8. version) på diagnosetidspunkt, n (%)		
Stadie IIIB	9 (3,2)	4 (1,4)
Stadie IIIC	4 (1,4)	3 (1,1)
Stadie IVA	98 (35,1)	104 (37,4)
Stadie IVB	168 (60,2)	167 (60,1)
Sygdomsudbredelse ved indgang i studiet, n (%)		
Metastatisk	265 (95,0)	271 (97,5)
Lokalavanceret	14 (5,0)	7 (2,5)



Histologisk type, n (%)		
Adenokarcinom	275 (98,6)	275 (98,9)
Adenoskvamøst karcinom	2 (0,7)	0
Andre	2 (0,7)	3 (1,1)
EGFR mutation ved randomisering, n (%)		
Ex19del	169 (61)	168 (60)
L858R mutation	106 (38)	107 (38)
Både Ex19del og L858R mutation	3 (1)	1 (<1)
Ukendt	1 (<1)	2 (1)
Antal patienter med metastaser (efter lokalisation), n (%)		
CNS	116 (41,6)	110 (39,6)
Lever	43 (15,4)	66 (23,7)
Lunger/pleura	196 (70,3)	216 (77,7)
Lymfeknuder	160 (57,3)	170 (61,2)
Knogler og bevægeapparat	132 (47,3)	142 (51,1)
Extratorakalt	147 (52,7)	149 (53,6)
Andre	64 (22,9)	58 (20,9)
Baseline tumorstørrelse (interval), mm		
Median	57 (10-284)	57 (11-221)
Tid fra første diagnose til første dosis, måneder		
N	277	274
Median (interval)	1,1 (0-125)	1,1 (0-213)

**Tabel 2. Studiepopulations baselinekarakteristika i MARIPOSA**

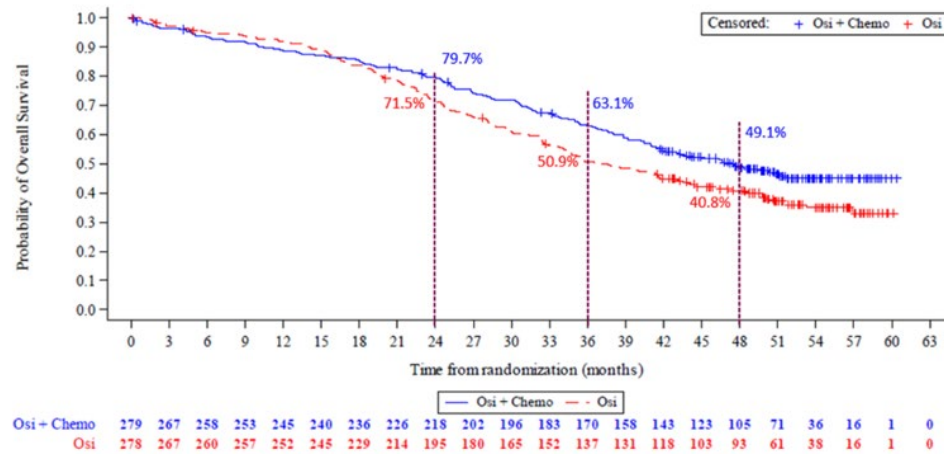
	Amivantamab + lazertinib (n = 429)	Osimertinib (n = 429)
Alder		
Median alder, år (interval)	64 (25-88)	63 (28-88)
Fordeling, n (%)		
< 65 år	235 (55)	237 (55)
65-74 år	143 (33)	139 (32)
≥ 75 år	51 (12)	53 (12)
Køn, n (%)		
Kvinder	275 (64)	251 (59)
Etnicitet, n (%)		
Amerikansk indianer eller indfødt fra Alaska	7 (2)	7 (2)
Asiatisk	250 (58)	251 (59)
Sort	4 (1)	3 (1)
Indfødt hawaiianer eller stillehavsøboer	1 (<1)	1 (<1)
Hvid	164 (38)	165 (38)
Blandet	1 (<1)	1 (<1)
Ukendt	2 (<1)	1 (<1)
Kropsvægt		
Median (interval) kg	62,5 (32-118)	62,4 (35-109)
Fordeling, n (%)		
< 80 kg	376 (88)	368 (86)
≥ 80 kg	53 (12)	61 (14)
ECOG performance status, n (%)		
0	141 (33)	149 (35)
1	288 (67)	280 (65)
Tid fra første lungekræftdiagnose til randomisering		



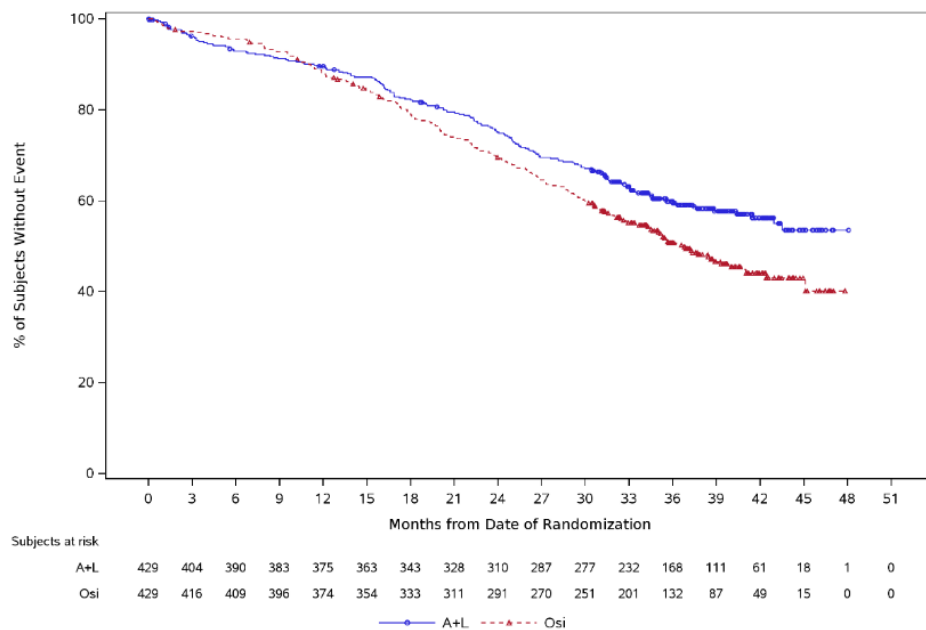
	Amivantamab + lazertinib (n = 429)	Osimertinib (n = 429)
Median måneder (interval)	1,5 (0,2-207,9)	1,4 (0,3-162,8)
Tid fra metastatisk diagnose til randomisering		
Median måneder (interval)	1,3 (0,2-24,1)	1,2 (0,1-11,7)
Histologisk type ved første diagnose, n (%)		
Adenokarcinom	417 (97)	415 (97)
Storcellet karcinom	3 (1)	0
Planocellulært karcinom	6 (1)	5 (1)
Andet	2 (<1)	9 (2)
Ikke rapporteret	1 (<1)	0
Historik med metastaser, n (%)		
Hjerne	178 (42)	172 (40)
Lever	64 (15)	72 (17)
Historik med rygning, n (%)		
Ja	130 (30)	134 (31)
Type af EGFR-mutation, n (%)		
EGFR ex19del	258 (60)	257 (60)
EGFR L858R	172 (40)	172 (40)
EGFR-TP53 ko-mutation, n (%)^a		
Ja	149 (35)	144 (34)
ctDNA analyse, n (%)		
NGS påvist ctDNA	320 (75)	316 (74)
ddPCR påvist ctDNA	231 (54)	240 (56)



9. Bilag 2



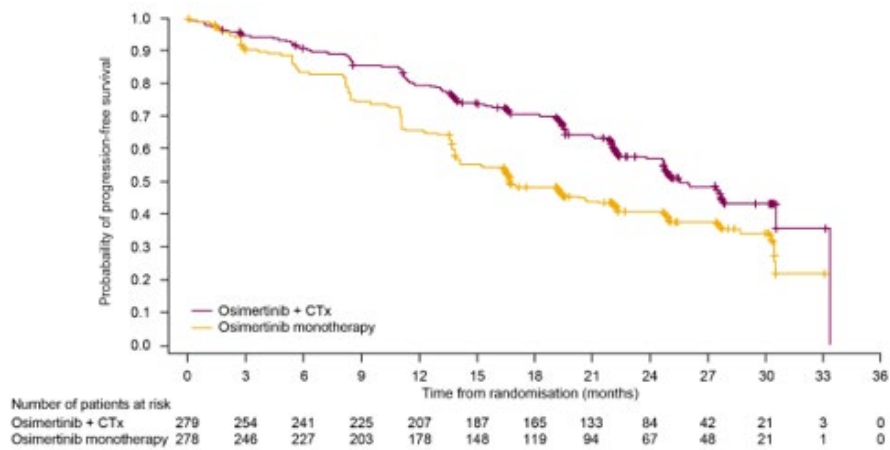
Figur 1. Kaplan-Meier plot for OS i FLAURA2 (datacut: 12. juni 2025)



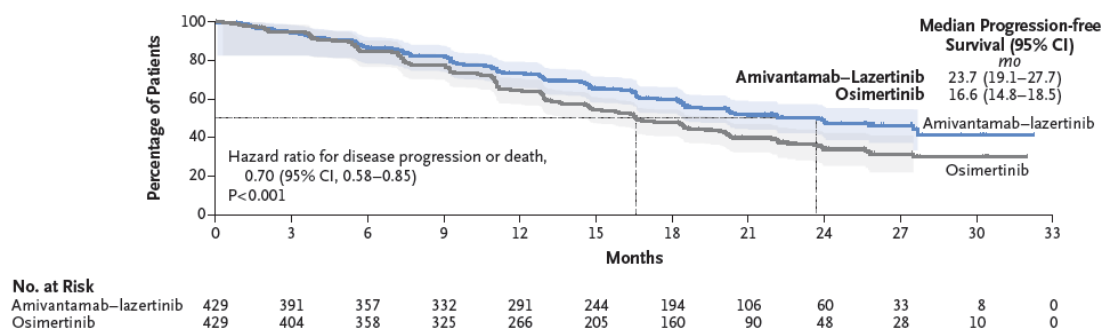
Figur 2. Kaplan-Meier plot for OS i MARIPOSA (datacut: 4. december 2024)



10. Bilag 3



Figur 3. Kaplan-Meier plot for PFS I FLAURA2 (investigator vurderet) (datacut: 3. april 2023)



Figur 4. Kaplan-Meier plot for PFS i MARIPOSA (datacut: 11. august 2023)



11. Bilag 4

Tabel 9. Liste over AE grad ≥ 3 rapporteret hos $\geq 2\%$ af patienterne i FLAURA2

	Osimertinib + CTx (N = 276)	Osimertinib monoterapi (N = 275)
Uønsket hændelse (AE), n (%)		
Anæmi	56 (20,3)	4 (1,5)
Neutropeni	37 (13,4)	4 (0,7)
Nedsat antal neutrofile granulocytter	32 (11,6)	2 (0,7)
Nedsat antal trombocytter	21 (7,6)	0
Trombocytopeni	19 (6,9)	3 (1,1)
Febril neutropeni	12 (4,3)	0
Nedsat ejektionsfraktion	10 (3,6)	6 (2,2)
Nedsat antal hvide blodlegemer	9 (3,3)	1 (0,4)
Nedsat appetit	9 (3,3)	3 (1,1)
Diarré	9 (3,3)	1 (0,4)
Træthed	8 (2,9)	1 (0,4)
Leukopeni	8 (2,9)	0
Pneumoni	8 (2,9)	11 (4,0)
Emboli i lungekredsløbet	7 (2,5)	3 (1,1)

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk