

Medicinrådets vurdering af amivantamab i komb. med lazertinib til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden ikke-småcellet lungekræft

*Patienter med EGFR exon 19-deletioner eller exon 21
L858R-substitutionsmutationer*

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 25. marts 2026

Ikrafttrædelsesdato 25. marts 2026

Dokumentnummer 234954

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Amivantamab (Rybrevant)
Lazertinib (Lazcluze)

Indikation Amivantamab i kombination med lazertinib til
førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden ikke-
småcellet lungekræft med EGFR exon 19-deletioner eller exon 21
L858R-substitutionsmutationer.

Lægemiddelfirma Janssen-Cilag A/S

ATC-kode L01FX18 (Amivantamab)
L01EB09 (Lazertinib)

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra
ansøger 16. januar 2025

Aftalt ansøgningstidspunkt
og opstart af
sagsbehandlingstiden 13. august 2025

Udkast til rapport sendt til
Amgros og virksomheden 9. januar 2026

Rådets anbefaling 25. marts 2026

Sagsbehandlingstid
(opgjort i arbejdsdage) 22 uger (110 arbejdsdage)
Der var clock-stop i sagen fra 30. oktober – 26. november 2025

Der var igen clock-stop i sagen fra den 18. februar 2026 til den 25.
marts 2026 da Rådet ønskede yderligere oplysninger fra



Sagsbehandling

fagudvalget vedr. lungekræft vedr. behandling efter progression i klinisk praksis og relationen mellem de to behandlinger osimertinib i kombination med kemoterapi og amivantamab i kombination med lazertinib (denne behandling).

Fagudvalg

Fagudvalget vedrørende lungekræft

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

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



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet 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.

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

Ikke-småcellet lungekræft med EGFR-mutationer

Ca. 5.100 patienter diagnosticeres årligt med lungekræft i Danmark [1], hvoraf 80-90 % har NSCLC [2]. En af de hyppigste onkogene mutationer i NSCLC er aktiverende mutationer i epidermal vækstfaktorreceptor (*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)). Over 90 % af mutationer i EGFR er enten exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-mutation [3], herefter omtalt som EGFR-mutationer.

I 2023 var 1-årsoverlevelsesraten for danske patienter med lokalavanceret lungekræft (diagnosticeret i 2022) mellem 45,5 % og 66,4 %, mens 5-årsoverlevelsesraten for samme patientgruppe (diagnosticeret i 2018) lå mellem 9,4 % og 26,2 % [4]. For patienter med fremskreden/metastatisk lungekræft var 1-årsoverlevelsesraten i 2023 (diagnosticeret i 2022) mellem 26,4 % og 46,3 %, mens 5-årsoverlevelsesraten (diagnosticeret i 2018) varierede fra 5,6 % til 9,8 % [4].

Patienter med fremskreden NSCLC, herunder EGFR-muteret sygdom, har nedsat livskvalitet, især fysisk og følelsesmæssigt, med hyppige symptomer som træthed, åndenød, smerter og hoste [5]. Sygdomsprogression forværrer HRQoL og påvirker dagligdags aktiviteter, følelsesmæssig trivsel samt giver øget angst og isolation [6].

Medicinrådet vurderer, at der årligt vil være ca. 100 patienter med fremskreden NSCLC og enten EGFR exon 19-deletion eller exon 21 L858R-substitutionsmutation, som er kandidater til behandlingen.

Amivantamab og lazertinib

Amivantamab (Rybrevant) i kombination med lazertinib (Lazcluze) er godkendt til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden NSCLC med EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 L858R-substitutionsmutationer.

Amivantamab er et bispecifikt antistof mod EGFR og MET, der hæmmer tumorvækst og aktiverer immunsystemet [7]. Lazertinib er en selektiv EGFR-TKI, der hæmmer primære aktiverende EGFR-mutationer (ex19del og exon 21 L858R) samt T790M-resistensmutationer [8]. Kombinationsbehandlingen målretter EGFR og MET samtidigt, med det formål at forbedre effekt, reducere resistens og bevare efterfølgende behandlingsmuligheder.



Amivantamab gives efter kropsvægt enten intravenøst (IV: <80 kg 1.050 mg, ≥80 kg 1.400 mg) eller subkutan (SC: <80 kg 1.600 mg, ≥80 kg 2.240 mg). Doserne gives ugentligt i uge 1–4 (uge 1 opdelt i dag 1 og 2 for IV), hvorefter vedligeholdelsesdosis gives hver 2. uge fra uge 5. Lazertinib anbefales i en dosis på 240 mg oralt én gang dagligt og administreres før behandlingen med amivantamab på samme dag [9]. Patienter anbefales at fortsætte med kombinationsbehandlingen indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet [15].

Nuværende behandling i Danmark

For patienter med en aktiverende EGFR-mutation og en performance status score på 0–3 er førstelinjebehandlingen osimertinib indtil progression eller uacceptable bivirkninger. For de få patienter, der ikke behandles med osimertinib (ca. 5 %), er erlotinib andet valg og gefitinib tredje valg [10]. Ved systemisk progression kan patienter med klassiske aktiverende EGFR-mutationer og PS 0-2 tilbydes andenlinjebehandling med platinbaseret kemoterapi [11].

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af amivantamab i komb. med lazertinib er baseret på en direkte sammenligning fra MARIPOSA, som er et igangværende, randomiseret, open-label fase III-studie. Studiets formål er at undersøge effekt og sikkerhed ved 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) [17]. I en tredje studiearm blev lazertinib givet som monoterapi for at vurdere bidraget fra de enkelte komponenter i kombinationsbehandlingen.

Behandling med amivantamab i komb. med lazertinib forlænger OS og PFS sammenlignet med osimertinib. Det vurderes, at patienter i behandling med amivantamab i komb. med lazertinib vil have en lavere helbredsrelateret livskvalitet end patienter i behandling med osimertinib. Efter progression vurderes patienternes livskvalitet at være sammenlignelig på tværs af behandlingsarmene.

Amivantamab i komb. med lazertinib medfører flere og mere alvorlige uønskede hændelser end ved behandling med osimertinib. De fleste uønskede hændelser er håndterbare, men der skal være opmærksomhed på venøs tromboemboli (VTE). Sikkerhedsprofilen for subkutan (SC) behandling med amivantamab er generelt sammenlignelig med intravenøs behandling, men med en tendens til færre infusions- og administrationsrelaterede reaktioner samt lavere forekomst af venøs tromboemboli ved SC-behandling. Subkutan behandling med amivantamab er dermed et effektmæssigt ligeværdigt og sikkert alternativ til intravenøs behandling.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en partitioned survival model til at estimere omkostningseffektiviteten af amivantamab i komb. med lazertinib sammenlignet med osimertinib til behandling af voksne patienter med fremskreden NSCLC med EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 L858R-substitutionsmutationer.



Analysen tager udgangspunkt i data på PFS, OS, behandlingsvarighed (TTD) og helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L) fra MARIPOSA. Under progressionsfri sygdom forventes patienter i behandling med amivantamab i komb. med lazertinib at have en dårligere helbredsrelateret livskvalitet end patienter i behandling med osimertinib, og derfor anvendes en lavere nytteværdi for amivantamab i komb. med lazertinib sammenlignet med osimertinib i dette stadie.

Resultatet af Medicinrådets analyse viser, at den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient er ca. 0,46 QALY (0,58 leveår), mens de inkrementelle omkostninger er ca. [REDACTED] DKK lavere for kombinationsbehandlingen. Dermed er den nye behandling billigere og bedre. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 1,5 mio. DKK, mens ICER er ca. 3,2 mio. DKK pr. QALY.

QALY-gevinsten er primært drevet af, at amivantamab i komb. med lazertinib udskyder tid til progression, og derfor har en positiv effekt på patienternes overlevelse. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af de inkrementelle lægemiddelomkostninger. Behandlingsforløbet med amivantamab i komb. med lazertinib indebærer hyppigere hospitalsbesøg sammenlignet med osimertinib, hvorfor der er højere hospitals- og patientomkostninger forbundet med amivantamab i komb. med lazertinib.

Relativt til patienternes prognose, er der kort opfølgning for OS, og der er ingen erfaring med at give amivantamab i komb. med lazertinib i dansk klinisk praksis. Derfor er der både usikkerhed forbundet med overlevelsesevinsten og sammenhængen mellem behandlingsvarighed og overlevelsesevinst.

I Medicinrådets hovedanalyse modelleres der ikke en klinisk relevant overlevelsesevinst efter progression (post-progressionsoverlevelsesevinst på -0,1 mdr.), og generelt forventes der at være en sammenhæng mellem effekt og behandlingsvarighed, hvor en evt. post-progressionsoverlevelsesevinst skal modsvares af en længere behandlingsvarighed efter progression. Det kan dog ikke klinisk afvises, at det vil være positivt at komme "godt fra start" – dvs. at tillægget af amivantamab til lazertinib i starten af behandlingsforløbet også kan give en overlevelsesevinst efter første progression relativt til osimertinib monoterapi. Omvendt kan det heller ikke afvises, at overlevelsesevinsten vil være lavere end i hovedanalysen.

Følsomhedsanalyser, hvor der både estimeres en lidt kortere og lidt længere post-progressionsoverlevelse (med tilsvarende længere behandlingsvarighed) viser dog, at den nye behandling også er billigere og bedre, når disse centrale antagelser varieres.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Amivantamab + lazertinib	Osimertinib	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	3,99	3,41	0,58
Totale QALY	3,42	2,96	0,46



Amivantamab + lazertinib	Osimertinib	Forskel
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 2.527.610 Beregnet med SAIP: Billigere og bedre	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 3.169.310 Beregnet med SAIP: Billigere og bedre	



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Ikke-småcellet lungekræft med EGFR-mutationer	12
1.3	Amivantamab og lazertinib	13
1.4	Nuværende behandling	15
2.	Sundhedsøkonomisk model.....	16
2.1	Analysetype.....	16
2.2	Grundantagelser	16
2.3	Datagrundlag for patientbevægelser	17
2.4	Modeltype og modelstruktur.....	17
3.	Effekt og sikkerhed	18
3.1	Litteratursøgning.....	18
3.1	Kliniske studier	19
3.1.1	MARIPOSA.....	20
3.2	Population, intervention, komparator og effektmål.....	21
3.2.1	Population.....	22
3.2.2	Intervention	24
3.2.3	Komparator	25
3.2.4	Effektmål	25
3.3	Sammenligning af effekt	25
3.3.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	25
3.3.2	Oversigt over effektestimater	26
3.3.3	Samlet overlevelse (OS)	26
3.3.4	Progressionsfri overlevelse (PFS)	31
3.4	Sammenligning af sikkerhed	35
3.4.1	Sikkerhed ved subkutan versus intravenøs administration	36
3.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	37
4.	Fremskrivning af patientbevægelser.....	38
4.1	Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller	38
4.1.1	Fremskrivning af behandlingsvarighed	38
4.2	Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser	43
5.	Helbredsrelateret livskvalitet	47
5.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	47
5.1.1	EQ-5D-5L	47
5.1.1.1	Instrument og studiedesign	47
5.1.1.2	Dataindsamling	48
5.1.1.3	Resultater	48
5.1.2	EORTC-QLQ-C30	50



5.1.2.1	Instrument og studiedesign	50
5.1.2.2	Dataindsamling	50
5.1.2.3	Resultater	50
5.2	Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet	51
5.3	Nytteværdier	51
5.3.1	Grundlag for beregning af nytteværdier	51
5.3.2	Beregning af nytteværdier	52
5.3.3	Resultater for nytteværdier	52
5.3.4	Medicinrådets vurdering af nytteværdier	52
6.	Omkostninger	55
6.1	Lægemiddelomkostninger	55
6.1.1	Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandling	56
6.2	Hospitalsomkostninger	56
6.2.1	Administrationsomkostninger	56
6.2.2	Omkostninger til behandlingsmonitorering og sygdomshåndtering	57
6.2.3	Omkostninger til uønskede hændelser	58
6.3	Patientomkostninger	60
7.	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse.....	61
8.	Resultater	62
8.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	62
8.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	63
9.	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse	64
10.	Budgetkonsekvenser	65
10.1	Estimat af patientantal og markedsandel	65
10.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	66
11.	Referencer	67
12.	Sammensætning af fagudvalg	70
13.	Versionslog	71
14.	Bilag.....	72
14.1	Godkendte indikationer af amivantamab hos EMA.....	72
14.2	PALOMA-3	73
14.2.1	Studiedesign.....	73
14.2.2	Baselinekarakteristika i PALOMA-3	74
14.3	Dosisfordeling for amivantamab fra MARIPOSA.....	77
14.4	Fremskrivning af OS	78



14.5	Fremskrivning af PFS	79
14.6	Fremskrivning af TTTD	82
14.7	Sikkerhed	83
14.8	Helbredsrelateret livskvalitet.....	85
14.8.1	Besvarelser i EQ-5D-5L.....	85
14.8.2	Patientkarakteristika for responders og non-responders af EQ-5D-5L.....	86
14.8.3	Resultater for EQ-5D-5L	88
14.8.4	Besvarelser i EORTC-QLQ-C30.....	89
14.8.5	Resultater for HRQoL EORTC-QLQ-C30.....	90



Om Medicinrådets anbefalinger

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

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 70.



Begreber og forkortelser

EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</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
SMD:	Standardiseret gennemsnitlig forskel (<i>Standardized Mean Difference</i>)
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
BICR:	Blinded independent central review
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression free survival</i>)
OS:	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
ORR:	<i>Overall response rate</i>
DOR:	<i>Duration of response</i>
PFS2:	Progressionsfri overlevelse 2
TTSP:	Tid til anden progression (<i>time to second progression</i>)
AE:	Uønsket hændelse (<i>Adverse event</i>)



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet amivantamab i kombination med lazertinib til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden NSCLC med EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 L858R-substitutionsmutationer.

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

Janssen-Cilag fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa d. 30. december 2024.

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-mutationer

Ca. 5.100 patienter diagnosticeres årligt med lungekræft i Danmark [1], og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark. Af de diagnosticerede har ca. 80-90 % NSCLC [2]. NSCLC inddeles i planocellulære (ca. 25 % af patienterne) og ikke-planocellulære tumorer (ca. 75 % af patienterne). Langt de fleste ikke-planocellulære tumorer er adenocarcinomer.

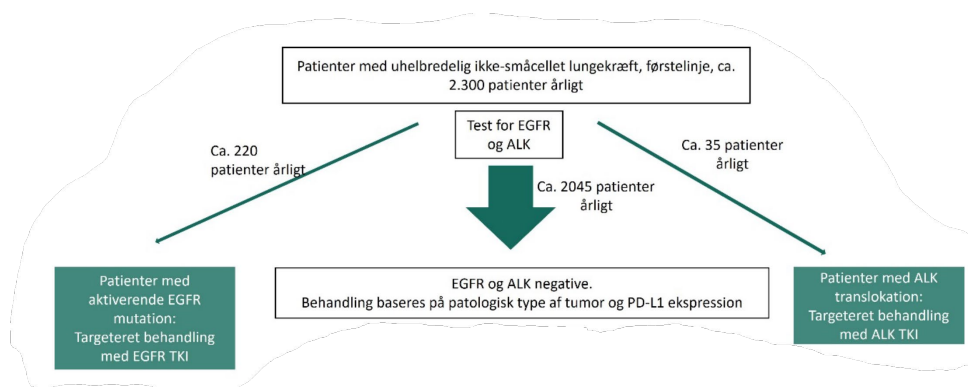
Symptomer på lungekræft kan være hoste, åndenød og smerter i brystkassen. Hvis kræften spreder sig til andre organer (fx andre strukturer i brystkassen, knogler eller hjerne), kan patienterne få symptomer fra disse i form af kvalme, opkast, smerter, forvirring og kognitive problemer.

Lungekræft er inddelt i stadier afhængigt af udbredelsesgrad, jf. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft. I dansk klinisk praksis anvender man i dag TNM-version 9 (American Joint Committee on Cancer (AJCC) version 9), men der publiceres fortsat studier med data baseret på version 7 og 8. Sygdom i stadie III betegnes som lokalavanceret NSCLC, hvor kræften enten har invaderet nærliggende væv eller strukturer, eller har spredt sig til regionale lymfeknuder – dog uden at have spredt sig til fjerne organer. Omkring hver fjerde patient med NSCLC diagnosticeres i stadie III [12], hvor størstedelen klassificeres som havende inoperabel sygdom [13]. I 2023 var 1-årsoverlevelsesraten for danske patienter med lokalavanceret lungekræft (diagnosticeret i 2022) mellem 45,5 % og 66,4 %, mens 5-årsoverlevelsesraten for samme patientgruppe (diagnosticeret i 2018) lå mellem 9,4 % og 26,2 % [4]. For patienter med fremskreden/metastatisk lungekræft var 1-årsoverlevelsesraten i 2023 (diagnosticeret i 2022) mellem 26,4 % og 46,3 %, mens 5-årsoverlevelsesraten (diagnosticeret i 2018) varierede fra 5,6 % til 9,8 % [4].



En af de hyppigste onkogene mutationer i NSCLC er aktiverende mutationer i epidermal vækstfaktorreceptor (*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)). Over 90 % af mutationer i EGFR er enten exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-mutation [3], herefter omtalt som EGFR-mutationer. I sammenligning med NSCLC uden drivermutationer, ses EGFR-mutationer hyppigere hos yngre kvinder, der ikke tidligere har røget [14,15].

Patienter med avanceret NSCLC, herunder EGFR-muteret sygdom, har nedsat livskvalitet, især fysisk og følelsesmæssigt, med hyppige symptomer som træthed, åndenød, smerter og hoste [5]. Sygdomsprogression forværrer HRQoL og påvirker dagligdags aktiviteter, følelsesmæssig trivsel samt giver øget angst og isolation [6].



Figur 1. Estimeret fordeling af patienter med aktiverende EGFR-mutationer, ALK-translokationer eller uden EGFR-/ALK-forandringer [16].

Det vurderes, at der årligt er ca. 220 voksne patienter med uhelbredelig NSCLC og aktiverende EGFR-mutation, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling (se Figur 1) [16]. Da omkring 10 % forventes at have sjældne EGFR-mutationer [17], estimeres det, at 198 patienter årligt diagnosticeres med fremskreden NSCLC med EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 L858R-substitutionsmutationer. Af disse vurderer Medicinrådet, at ca. 100 patienter om året vil være kandidater til behandling med amivantamab i komb. med lazertinib.

1.3 Amivantamab og lazertinib

Amivantamab (Rybrevant) i kombination med lazertinib (Lazcluze) blev godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (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 ligger til grund for godkendelsen.

Amivantamab er et bispecifikt antistof mod EGFR og MET, der hæmmer tumorvækst og aktiverer immunsystemet [7]. Lazertinib er en selektiv EGFR-TKI, der hæmmer primære aktiverende EGFR-mutationer (ex19del og exon 21 L858R) samt T790M-resistensmutationer [8]. Lazertinib kan krydse blod-hjerne-barrieren [8].



Amivantamab kan administreres intravenøst eller subkutant hver anden uge efter opstartsfasen (se dosering i Tabel 1) [7]. Lazertinib anbefales i en dosis på 240 mg oralt én gang dagligt og administreres før behandlingen med amivantamab på samme dag [9]. Patienter anbefales at fortsætte med kombinationsbehandlingen indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet [15]. Potentielle grad 3- eller 4-bivirkninger kan håndteres med dosisreduktion, hvorefter behandlingen kan fortsættes som monoterapi med lazertinib [8].

Tabel 1. Anbefalet dosis af amivantamab (IV hver 2. uge og SC hver 2. og 4. uge) [7]

Kropsvægt ved baseline	Amivantamab dosis	Skema	Relativ dosisintensitet	Gennemsnitlig andel pauseringer
<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) 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		



Kropsvægt ved baseline	Amivantamab dosis	Skema	Relativ dosisintensitet	Gennemsnitlig andel pauseringer
≥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.		

Medicinrådets vurdering er baseret på effekten af intravenøs administration af amivantamab, mens sikkerhedsdata omfatter både intravenøs og subkutan administration. EMA har vurderet, at subkutan amivantamab har tilsvarende klinisk effekt og farmakokinetik som den intravenøse formulering, og det anses derfor som acceptabelt, at effektestimaterne alene baseres på den intravenøse administration [7]. Fra et klinisk perspektiv forventes den subkutane administrationsform at være den foretrukne, idet den er mindre tidskrævende for personale og patienter.

EMA har godkendt amivantamab til andre indikationer, som fremgår af bilag 14.1. Blandt disse har Medicinrådet vurderet amivantamab som monoterapi til behandling af fremskreden NSCLC med aktiverende EGFR exon 20-insertionsmutationer efter svigt af platinbaseret behandling [18] samt amivantamab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af patienter med fremskreden NSCLC med samme mutation [19]. Medicinrådet anbefalede ikke behandlingen til nogen af de vurderede indikationer.

1.4 Nuværende behandling

Behandlingsformålet er at forlænge overlevelse, forsinke sygdomsprogression og bevare livskvalitet hos patienter med fremskreden NSCLC med EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 L858R-substitutionsmutationer.

For patienter med en aktiverende EGFR-mutation og en performance status score på 0–3 er førstelinjebehandlingen osimertinib indtil progression eller uacceptable bivirkninger. For de få patienter, der ikke behandles med osimertinib (ca. 5 %), er erlotinib andet valg og gefitinib tredje valg (Tabel 2). Ved systemisk progression kan patienter med klassiske aktiverende EGFR-mutationer og PS 0-2 tilbydes andenlinjebehandling med platinbaseret kemoterapi [11].



Tabel 2. Lægemiddelrekommendation for patienter med aktiverende EGFR-mutation [10]

Anbefaling	Lægemiddel inkl. administration og dosis	Behandlingsvarighed
Anvend til minimum 95 % af populationen*	Tagrisso (osimertinib), oral, 80 mg × 1 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
2. valg (overvej)	Erlotinib "Stada", oral, 150 mg × 1 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
3. valg (overvej)	Gefitinib "Stada", oral, 250 mg × 1 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger

* Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der forventes behandlet med det lægemiddel, der er førstevalg i lægemiddelrekommendationen.

2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse af de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med lazertinib i komb. med amivantamab sammenlignet med osimertinib.

Medicinrådets vurdering og valg af analysetype

Medicinrådet anvender ansøgers valg af analysetype.

2.2 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling er 62 år, og den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse er 30 år. Ansøger anvender en cykluslængde på 1 uge, og der anvendes halvcyklus-korrektion af alle effekter og omkostninger. Ansøger har anvendt diskontering på 3,5 %, jf. Medicinrådets metodevejledning

Ansøger har anvendt aldersjustering af nytteværdier (se afsnit 5.3) og justering for baggrunds dødelighed i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser

Ved beregning af lægemiddelomkostninger for tabletbehandlinger, der udleveres i starten af en behandlingscyklus, bør der ikke anvendes halvcyklus-korrektion, se afsnit 6.1 vedr. beregning af lægemiddelomkostninger for osimertinib og lazertinib.



Medicinrådet vurderer, at patienterne vil være lidt ældre i dansk klinisk praksis og øger startalderen fra 62 år til 65 år. Når startalderen øges, vil en eventuel korrektion for baggrunds dødelighed i de estimerede kurver indtræffe tidligere, ligesom aldersjustering af nytteværdierne vil tage udgangspunkt i en højere startalder. Effektestimater, som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, er fortsat baseret på studiedata fra MARIPOSA, hvor patienterne i gennemsnit var 62 år ved studiestart. Som det fremgår af afsnit 3 forventer Medicinrådet ikke, at den højere alder påvirker overførbareheden af effektdata fra MARIPOSA til dansk klinisk praksis.

2.3 Datagrundlag for patientbevægelser

Analysen er baseret på voksne patienter med fremskreden NSCLC med EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 L858R-substitutionsmutationer fra head-to-head studiet MARIPOSA. Fra studiet anvendes data for progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS) og data på behandlingsvarighed (*time to treatment discontinuation*, TTTD), se afsnit 3.3.3, 3.3.4 og 4.1.1.

Medicinrådets vurdering af datagrundlag

Medicinrådet vurderer, at det anvendte data kan danne grundlag for den sundhedsøkonomiske analyse.

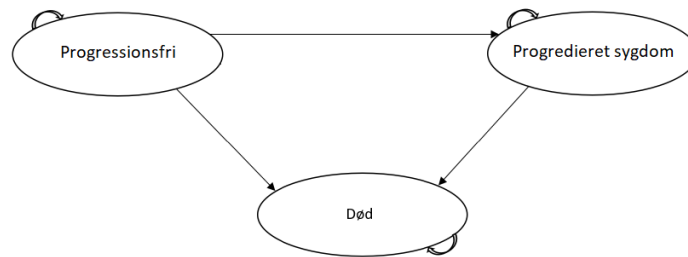
2.4 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har indsendt en *partitioned survival*-model med tre gensidigt udelukkende helbredsstadier: progressionsfri sygdom (PF), progredieret sygdom (PD) og død, se Figur 2.

Alle patienter starter i PF, hvorfra patienterne over tid bevæger sig til stadiet død med mulighed for at tilbringe tid i stadiet PD undervejs. Fra PD kan patienterne udelukkende bevæge sig til det absorberende stadium død.

Tid i hvert stadium estimeres ud fra fremskrevne PFS- og OS-data fra MARIPOSA, idet opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont, se afsnit 3.3.3 og 3.3.4. Til at estimere behandlingsvarigheden for hhv. amivantamab, lazertinib og osimertinib anvender ansøger fremskrevet TTD-data fra MARIPOSA, se afsnit 4.1.1. Patienterne kan modtage efterfølgende behandlingslinjer, se afsnit 6.1.1. I modellen kan PFS og TTD ikke overstige OS.

Markov-traces og gennemsnitlig varighed i de enkelte helbredsstadier fremgår af afsnit 4.



Figur 2. Modelstruktur i den sundhedsøkonomiske analyse

Medicinerådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinerådet vurderer, at den anvendte modeltype og modelstruktur kan danne grundlag for den sundhedsøkonomiske analyse.

3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Medicinerådets vurdering af amivantamab i komb. med lazertinib er baseret på en direkte sammenligning fra MARIPOSA, som sammenligner amivantamab i komb. med lazertinib med osimertinib hos behandlingsnaive patienter med lokalavanceret eller metastatisk NSCLC med almindelige EGFR-mutationer. Eftersom der ikke foreligger andre relevante studier for denne kliniske situation, og komparatoren er relevant for dansk klinisk praksis, har ansøger ikke gennemført en systematisk litteraturgennemgang. Der anvendes yderligere data fra PALOMA-3 til at vurdere den relative risiko for bivirkninger ved SC- versus IV-administration af amivantamab, hvis SC-formuleringen vælges.

I Tabel 3 fremgår studiekarakteristika for MARIPOSA.



3.1 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator baseret på MARIPOSA. Data fra PALOMA-3 anvendes ved valg af den subkutane formulering af amivantamab for at beregne de relative risici for bivirkninger ved subkutan sammenlignet med intravenøs administration. Beskrivelse af PALOMA-3 kan ses i bilag 14.2.

Tabel 3. Studiekarakteristika for MARIPOSA

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
MARIPOSA [NCT04487080]	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)	• Progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet af Blinded independent central review (BICR) iht. RECIST v. 1.1. • Samlet overlevelse (OS) • Overall response rate (ORR) • Duration of response (DOR) • Progressionsfri overlevelse 2 (PFS2) • Tid til anden progression (TTSP) • Tid til behandlingsophør eller død (TTDT) • Intrakraniell PFS • Sikkerhed • Farmakokinetik og immunogenicitet • Patientrapporterede outcomes (PROs) målt ved EORTC-QLQ-C30.	<i>PFS, OS, TTDT</i>



3.1.1 MARIPOSA

MARIPOSA er et igangværende, randomiseret, open-label fase III-studie, som har til formål at undersøge effekt og sikkerhed ved 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) [20]. 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 (til stede vs. fraværende) [20]. Patienterne i studiet skulle være behandlingsnaive og ikke egnede til kurativ behandling, herunder kirurgi eller kemoradioterapi. Derudover skulle de have en ECOG performance status 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 Blinded Independent Central Review (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, forekomst og sværhedsgrad af bivirkninger, serumkoncentration af amivantamab, plasmakoncentration af lazertinib samt antal deltagere med kliniske laboratorieafvigelser, med afvigelser i vitale tegn, med afvigelser ved fysisk undersøgelse og med anti-amivantamab-antistoffer. Derudover måles ændringer fra baseline i hhv. NSCLC-SAQ og EORTC-QLQ-C30.



Ved den primære analyse d. 11. august 2023 var der en median opfølgningstid på 22,0 måneder for PFS. Ved den endelige OS-analyse d. 4. december 2024 var der en median opfølgningstid i studiet på 37,78 måneder for OS.

Alle effektanalyser blev opgjort for *intention-to-treat* (ITT)-populationen, mens sikkerhedsanalyser inkluderede alle patienter, der havde fået ≥ 1 doser af behandlingen i den pågældende studiearm.

En foruddefineret subgruppeanalyse blev udført for PFS og omfattede grupper baseret på alder (<65, ≥ 65 , <75 og ≥ 75 år), køn (kvinde eller mand), race (asiatisk eller ikke-asiatisk), vægt (<80 kg eller ≥ 80 kg), performance status (0 eller 1), rygning (nej eller ja) samt historik med hjernemetastaser (nej eller ja).

3.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse.

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Nydiagnosticerede og behandlingsnaive patienter med lokalavanceret eller metastatisk EGFR-muteret NSCLC (EGFR ex19del eller EGFR L858R)	Populationen er generelt sammenlignelig med dansk praksis, men adskiller sig ved flere asiatiske patienter.	Lig sammenligning i effekt og sikkerhed
Intervention	Amivantamab (1.050 mg IV (< 80 kg kropsvægt) eller 1.400 mg IV (≥ 80 kg kropsvægt) én gang ugentligt i de første fire uger og herefter hver anden uge. Lazertinib (240 mg, peroralt, én gang dagligt) Gives indtil progression eller uacceptabel toksicitet.	Interventionen er i overensstemmelse med forventet dansk klinisk praksis.	Lig sammenligning i effekt og sikkerhed
Komparator	Osimertinib (80 mg, peroralt, én gang dagligt). Gives indtil progression eller uacceptabel toksicitet.	Komparator er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.	Lig sammenligning i effekt og sikkerhed
Effektmål	PFS (BICR), OS, livskvalitet (EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 og NSCLC-SAQ) og sikkerhed.	Effektmålene er relevante.	PFS, OS, EQ-5D-5L, sikkerhed



3.2.1 Population

Studiepopulationens baselinekarakteristika i MARIPOSA er præsenteret i Tabel 5.

Tabel 5. Studiepopulations baselinekarakteristika i MARIPOSA [20,21].

	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)



	Amivantamab + lazertinib (n = 429)	Osimertinib (n = 429)
1	288 (67)	280 (65)
Tid fra første lungekræftdiagnose til randomisering		
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)



Patienterne i de to studiearme var generelt sammenlignelige. Medianalderen var 63-64 år, og etniciteten var overvejende asiatisk (58-59 %) og hvid (38 %). Median kropsvægt var ca. 62,5 kg, og flertallet havde en ECOG performance status på 1 (65-67 %). Studiearmene adskilte sig primært på køn, hvor der var en lidt højere andel kvinder i interventionsarmen end i komparatorarmen (64 % vs. 59 %).

MARIPOSA-populationen er generelt sammenlignelig med danske patienter, men adskiller sig ved en højere andel asiatiske deltagere, en lidt lavere gennemsnitlig alder og lavere medianvægt.

Medicinrådets vurdering af population

Overordnet vurderes baselinekarakteristika i de to studiearme at være sammenlignelige. Forskellene mellem studiepopulationen og danske patienter forventes ikke at påvirke overførbareheden i væsentlig grad.

3.2.2 Intervention

Amivantamab gives intravenøst i en dosis på 1.050 mg ved en kropsvægt < 80 kg og i en dosis på 1.400 mg ved en kropsvægt ≥ 80 kg. Behandlingen gives ugentligt i de første fire uger, hvor uge 1 består af en opdelt infusion på dag 1 og dag 2, og infusionerne i uge 2-4 gives på dag 1. Herefter administreres amivantamab hver anden uge fra og med uge 5. Amivantamab kan også administreres subkutan med en anden dosis hver anden uge. Hvis den igangværende anmodning om subkutan behandling hver fjerde uge godkendes af EMA, vil denne administrationsform også blive mulig. Se Tabel 1 for yderligere oplysninger. I denne vurdering vurderes effekten på baggrund af intravenøs infusion, mens sikkerheden også vurderes på baggrund af subkutan administration. I MARIPOSA og PALOMA-3 blev en andel af patienterne dosisreduceret, og en andel af administrationerne blev skippet grundet midlertidig pausering af behandlingen, se dosisfordelinger for amivantamab i bilag 14.3.

Lazertinib anbefales i en dosis på 240 mg oralt én gang dagligt og administreres før behandlingen med amivantamab på samme dag [9]. I MARIPOSA blev 39 % af patienterne dosisreduceret til 160 mg, mens 6,6 % af de planlagte lægemiddeladministrationer blev skippet grundet midlertidig pausering af behandlingen.

Patienter anbefales at fortsætte med kombinationsbehandlingen indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet [15].

Medicinrådets vurdering af intervention

Ved anbefaling af amivantamab og lazertinib som intravenøs behandling forventes dosering og administration i dansk klinisk praksis at svare til doseringen i MARIPOSA. Ved anbefaling til subkutan behandling forventes dosering og administration i dansk klinisk praksis at svare til den i PALOMA-3.



3.2.3 Komparator

I dansk klinisk praksis er førstelinjebehandlingen til patienter med en aktiverende EGFR-mutation og en performance status på 0–3 osimertinib. Osimertinib administreres oralt som tabletter 80 mg én gang dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

I MARIPOSA blev 4,3% af patienterne dosisreduceret til 40 mg, mens 2,2 % af de planlagte lægemiddeladministrationer blev skippet grundet midlertidig pausering af behandlingen.

Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet vurderer, at valget af komparator er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Det bemærkes dog, at omkring en tredjedel af patienterne i dansk klinisk praksis dosisreduceres fra 80 til 40 mg, hvilket er væsentligt højere end de 4,3 % i studiet. I

Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse anvendes derfor en dosisfordeling, hvor 2/3 får 80 mg og 1/3 får 40 mg.

Erfaringer fra dansk klinisk praksis viser, at omkring en tredjedel af patienterne pauseres en til to uger umiddelbart efter opstart på osimertinib for at håndtere uønskede hændelser, men da der er tale om en kort periode anvendes estimatet på de 2,2 % fra MARIPOSA i den sundhedsøkonomiske analyse.

Behandlingseffekten forventes at kunne opretholdes trods dosisreduktion, se afsnit 6.1 for beregning af lægemiddelomkostninger og afsnit 7 for forskelle mellem ansøgers og Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse.

3.2.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for følgende effektmål fra MARIPOSA: PFS (BICR), OS, tid til behandlingsophør eller død TTDD), HRQoL (EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 og NSCLC-SAQ) og sikkerhedsdata. Derudover har ansøger indsendt sikkerhedsdata til sammenligningen af amivantamab administreret intravenøst og subkutant.

Effektmålet TTDD er kun anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at ansøger har inkluderet de relevante effekt- og sikkerhedsmål.

3.3 Sammenligning af effekt

3.3.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har udført en direkte sammenligning, som danner grundlag for vurderingen af effektmålene ved behandling med amivantamab i komb. med lazertinib sammenlignet med osimertinib. Test for proportional hazards viser, at hazardratioen for PFS og OS mellem interventions- og komparatorarmen ikke er konstant over tid.



Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at den direkte sammenligning kan ligge til grund for vurderingen. Da antagelsen om proportional hazards ikke er opfyldt for PFS og OS, bør hazard ratioen for disse fortolkes med varsomhed, da behandlingens relative effekt varierer over tid.

3.3.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 6 indeholder en oversigt over effektestimater fra MARIPOSA.

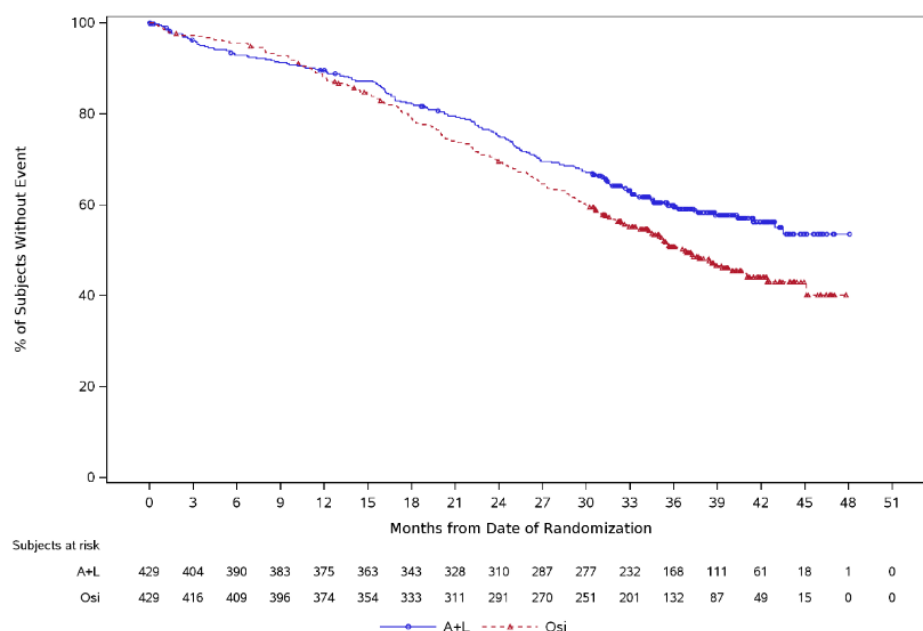
Tabel 6. Oversigt over effektestimater i MARIPOSA

Effektmål	Amivantamab + lazertinib (n = 429)	Osimertinib (n = 429)	Forskel
OS (datacut: 4. december 2024) [22]			
Hændelser, n (%)	173 (40,3)	217 (50,6)	
Median, mdr. (95 % CI)	NE (42,9; NE)	36,7 (33,4; 41,0)	NE
12-måneders rate, %	90 %	88 %	2 %-point
18-måneders rate, %	82 %	79 %	3 %-point
24-måneders rate, %	75 %	70 %	5 %-point
HR (95 % CI)	0,75 (0,61; 0,92)		
PFS (datacut: 11. august 2023) [20]			
Hændelser, n (%)	192 (44,8)	252 (58,7)	
Median, mdr. (95 % CI)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)	7,1
12-måneders rate, %	73 %	65 %	8 %-point
18-måneders rate, %	60 %	48 %	12 %-point
24-måneders rate, %	48 %	34 %	14 %-point
HR (95 % CI)	0,70 (0,58; 0,85)		

Forkortelser: NE: Ikke estimeret (*Not estimable*)

3.3.3 Samlet overlevelse (OS)

OS-data fra datacut d. 4. december 2024 er præsenteret i Tabel 6, mens Figur 3 viser et Kaplan Meier-plot for OS ved samme datacut.



Figur 3. Kaplan-Meier plot for OS (datacut: 4. december 2024) [22]

Ved datacut d. 4. december 2024 var den mediane opfølgningstid for OS 37,8 måneder. På dette tidspunkt var 40,3 % og 50,6 % af patienterne i hhv. interventions- og komparatorarmen døde. Overlevelsesraten i interventionsarmen var 90 % efter 12 måneder, 82 % efter 18 måneder og 75 % efter 24 måneder, sammenlignet med 88 %, 79 % og 70 % i komparatorarmen. Den mediane OS var ikke nået i interventionsarmen, mens den mediane OS var 36,7 måneder i komparatorarmen. Den estimerede hazard ratio var 0,75, men eftersom antagelsen om proportionale hazards ikke er opfyldt, er denne værdi et tidsvægtet gennemsnit. Dette fremgår også af Figur 3, hvor overlevelseskurverne krydser og dermed indikerer, at den relative behandlingseffekt varierer over tid.

Medicinerådets vurdering af OS

Medicinerådet vurderer, at behandling med amivantamab i komb. med lazertinib forlænger OS sammenlignet med osimertinib. Da antagelsen om proportionale hazards ikke er opfyldt, kan den konstante hazard-ratio ikke anvendes til fortolkning, idet hazard-ratioen reelt varierer over tid. Effekten fortolkes derfor ud fra median og rater baseret på Kaplan-Meier kurverne.

Fremskrivning af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende amivantamab i komb. med lazertinib sammenlignet med osimertinib er det nødvendigt at fremskrive de observerede data for OS, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont.

Ansøger vurderer, på baggrund af log-kumulative hazard plot og Schoenfeld residualer, at der ikke er proportionale hazards (se figurer i bilag 14.3). Ansøger fremskriver derfor OS-data med separate modeller.



Baseret på argumenter vedr. både klinisk plausibilitet og statistisk fit har ansøger valgt at ekstrapolere OS-data i begge arme med en Weibull fordeling. Ved valg af fordeling har ansøger lagt vægt på, at konsulterede kliniske eksperter vurderer, at alle kurver beliggende over Weibull fordelingen overestimerer andelen af langtidsoverlevende, mens de to kurver under Weibull fordelingen underestimerer andelen af langtidsoverlevende, se Figur 4 og Figur 5. Weibull fordelingen har det næstbedste fit efter Gompertz fordelingen, men Gompertz vurderes at underestimere andelen af langtidsoverlevende.

For amivantamab i komb. med lazertinib estimeres med Weibull-fordelingen OS rater på [redacted] ved hhv. 1, 3, 5 og 10 år. For osimertinib estimeres OS rater på [redacted] ved hhv. 1, 3, 5 og 10 år. Ansøger bemærker, at der i studiet FLAURA var 54 % af patienterne, der fortsat var i live i osimertinib-armen ved år 3, hvilket er relativt tæt på 3-års-raten for alle de mulige ekstrapolationsmodeller for osimertinib [23].

På baggrund af et finsk RWE-studie, vurderer ansøger, at det er sandsynligt, at langtidsoverlevelsen ved 10 år vil ligge mellem Weibull fordelingen og gammafordelingen for amivantamab i komb. med lazertinib [24]. Ved år 10 er forskellen mellem andel langtidsoverlevende for hhv. Weibull og gammafordelingen 2,1 %-point for amivantamab i komb. med lazertinib og 2,7 %-point for osimertinib.

Se rater, median og gennemsnit for de fremskrevne forløb i hhv. Tabel 7 og Tabel 8. De valgte OS fremskrivninger i ansøgers analyse fremgår af Figur 6.

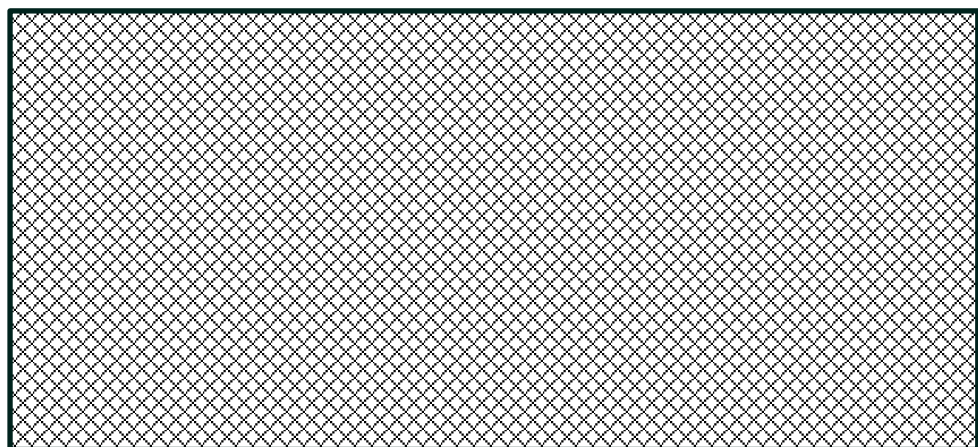
Tabel 7. Amivantamab i komb. med lazertinib: OS-rater på tværs af fordelinger for fremskrivning. Fremskrevet med separat model, ikke korrigeret for baggrundsdelighed.

	Ekspo- nentiell	Weibull (Ansøgers valg)	Log- normal	Log- logistisk	Gom- pertz	Gam- ma	Genera- lised gamma	Observeret data
År 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
År 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
År 5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
År 10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
År 15	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Median (år)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Gennemsnit (år)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

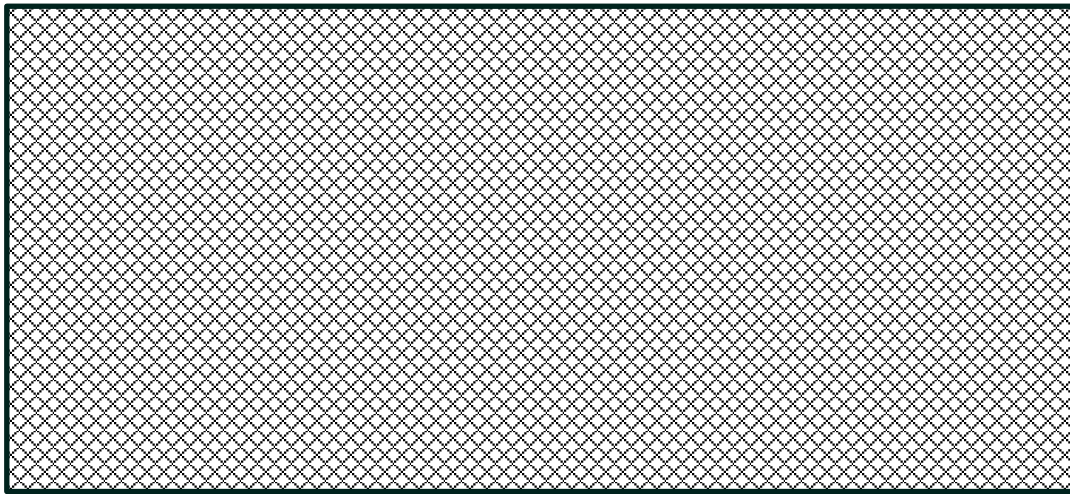


Tabel 8. Osimertinib: OS-rater på tværs af fordelinger for fremskrivning. Fremskrevet med separat model, ikke korrigeret for baggrunds dødelighed.

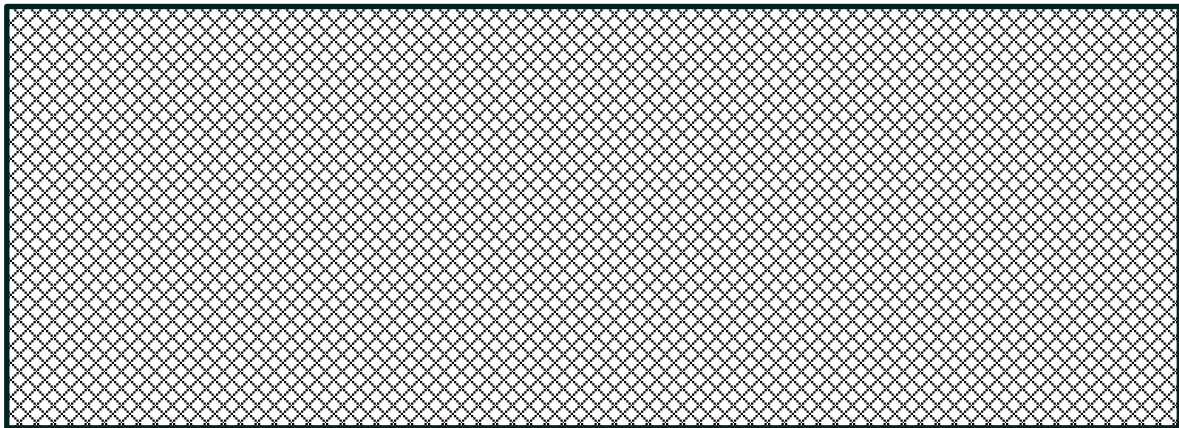
	Ekspo- nentiel	Weibull (Ansøgers valg)	Log- normal	Log- logistisk	Gom- pertz	Gam- ma	Genera- lised gamma	Obser- veret data
År 1	■	■	■	■	■	■	■	■
År 3	■	■	■	■	■	■	■	
År 5	■	■	■	■	■	■	■	
År 10	■	■	■	■	■	■	■	
År 15	■	■	■	■	■	■	■	
Median (år)	■	■	■	■	■	■	■	■
Gennemsnit (år)	■	■	■	■	■	■	■	



Figur 4. Fremskrivning af OS for amivantamab i komb. med lazertinib, separate modeller, ikke korrigeret for baggrunds dødelighed.



Figur 5. Fremskrivning af OS for osimertinib, separate modeller, ikke korregeret for baggrundsdødelighed.



Figur 6. Ansøgers valg af OS fremskrivninger, korregeret for baggrundsdødelighed

Medicinerådets vurdering af fremskrivning af OS

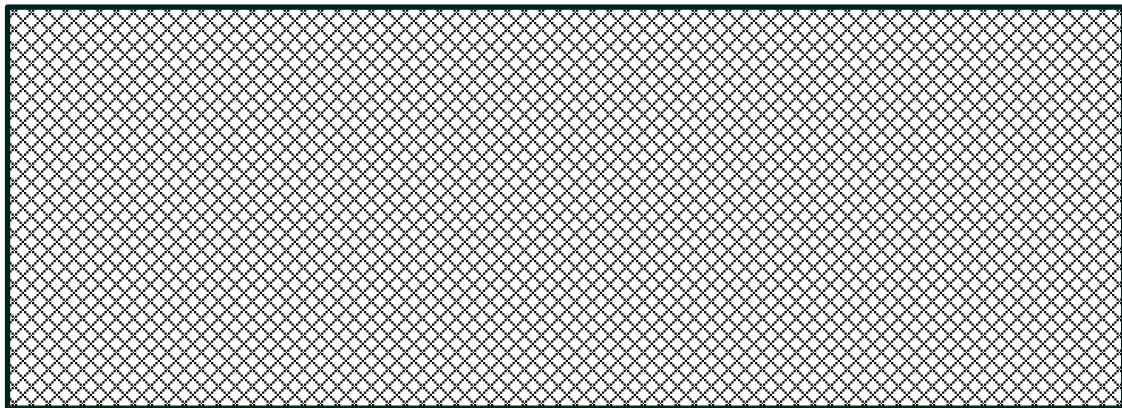
Ud fra de præsenterede data og på baggrund af erfaringer fra dansk klinisk praksis, vurderer Medicinerådet, at overlevelsesraten ved behandling med osimertinib ved år 3 er ca. 50 % og ved år 5 ca. 25-30 %, og derfor er Medicinerådet enige i ansøgers valg af Weibull-fordelingen (3-års rate på ■■■■, 5-års rate på ■■■■).

For amivantamab i komb. med lazertinib forventes den generaliserede gamma fordeling at være mest klinisk plausibel (3-års rate på 61 %, 5-års rate på 38 % og 10-års rate på 5%). Medicinerådet tillægger ved valg fremskrivning klinisk plausibilitet mere vægt end statistisk fit, da forskellene i statistisk fit på tværs af ekstrapolationsmodellerne er små. Derudover har Medicinerådet lagt vægt på, at der skal være en klinisk plausibel sammenhæng mellem PFS, OS og behandlingsvarighed, se afsnit 4.2.

De anvendte fordelinger i Medicinerådets analyse fremgår af Figur 7. Da der ikke er erfaring med behandlingskombinationen i dansk klinisk praksis, er der usikkerhed



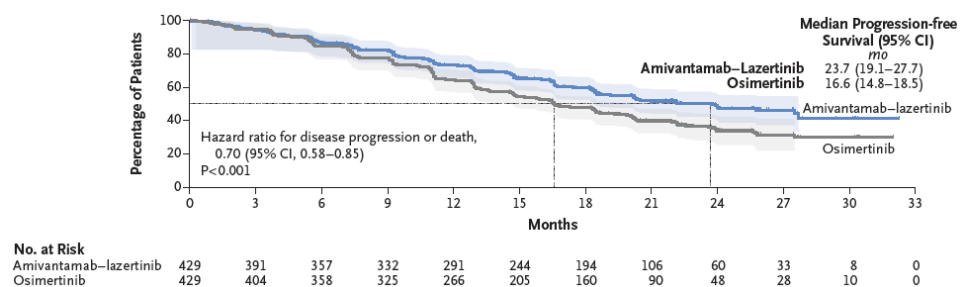
forbundet med at fremskrive OS-forløbet, og det er plausibelt at andelen af langtidsoverlevende kan være både lidt højere og lidt lavere i klinisk praksis, men den nærmeste standardparametriske fordeling (Weibull), der estimerer flere overlevende ved år 10 (10-års rate på 13 %) vurderes at være for optimistisk, og derfor udføres der ikke en følsomhedsanalyse med denne kurve. I ansøgers model er det muligt at vælge spline-modeller, der er mere fleksible fordelinger, som kan anvendes til at modellere ændringer i hazards over tid. Medicinrådet anvender i en følsomhedsanalyse en spline on hazard model med 2 knuder som følsomhedsanalyse for lidt flere langtidsoverlevende (10 års rate på ca. 10 %). Som følsomhedsanalyse for lidt færre langtidsoverlevende anvendes Gompertz fordelingen (10 års rate på ca. 2%). Se afsnit 4.2 vedr. sammenhæng mellem fremskrevne forløb for PFS, OS og behandlingsvarighed, idet behandlingsvarigheden tilsvarende justeres i følsomhedsanalyserne.



Figur 7. Medicinrådets valg af OS fremskrivninger, korrejeret for baggrunds dødelighed

3.3.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS-data fra datacut d. 11. august 2023 er præsenteret i Tabel 6, mens Figur 8 viser et Kaplan Meier-plot for PFS ved samme datacut.



Figur 8. Kaplan-Meier plot for PFS (datacut: 11. august 2023)

Ved datacut d. 11. august 2023 var den mediane opfølgningstid for PFS 22,0 måneder. På dette tidspunkt havde 44,8 % og 58,7 % af patienterne i hhv. interventions- og



komparatorarmen oplevet sygdomsprogression. Den progressionsfri overlevelseshastighed i interventionsarmen var 73 % efter 12 måneder, 60 % efter 18 måneder og 48 % efter 24 måneder, sammenlignet med 65 %, 48 % og 34 % i komparatorarmen. 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, men eftersom antagelsen om proportionale hazards ikke er opfyldt, er denne værdi et tidsvægtet gennemsnit. Dette betyder, at den relative behandlingseffekt varierer over tid.

Medicinrådets vurdering af PFS

Medicinrådet vurderer, at behandling med amivantamab i komb. med lazertinib forlænger PFS sammenlignet med osimertinib. Da antagelsen om proportionale hazards ikke er opfyldt, kan den konstante hazard-ratio ikke anvendes til fortolkning, idet hazard-ratioen reelt varierer over tid. Effekten fortolkes derfor ud fra median og rater baseret på Kaplan-Meier kurverne.

Datacut for PFS er tidligere end for OS, hvilket medfører kortere opfølgning og dermed større usikkerhed om den langsigtede betydning af behandlingerne på PFS. Resultaterne for PFS bør derfor fortolkes i sammenhæng med de mere modne OS-data.

Fremskrivning af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger vurderer, på baggrund af log-kumulative hazard plot og Schoenfeld residualer, at der ikke er proportionale hazards (se figurer i bilag 14.5). Ansøger fremskriver derfor PFS-data med separate modeller.

Baseret på argumenter vedr. både klinisk plausibilitet og statistisk fit har ansøger valgt at fremskrive PFS-data i begge arme med en gamma fordeling, se Figur 9 og Figur 10. Ved valg af fordeling har ansøger lagt vægt på, at gamma-fordelingen for begge behandlingsarme både vurderes mest klinisk plausibel og har det bedste statistiske fit. Derudover vurderede konsulterede kliniske eksperter, at PFS-forløbet for de to behandlingsarme er sammenligneligt og derfor bør fremskrives med samme fordeling. For amivantamab i komb. med lazertinib estimeres med gamma-fordelingen PFS rater på [redacted] ved hhv. 1, 3, 5 og 10 år. For osimertinib estimeres PFS rater på [redacted] ved hhv. 1, 3, 5 og 10 år. Ansøger bemærker, at der i FLAURA var 28 % af patienterne, der fortsat var i behandling med osimertinib ved år 3, hvorved der er en risiko for, at andel progressionsfri underestimeres med gamma-fordelingen, og ansøger vurderer derfor at en Weibull-fordeling med 3-års rate på 36 % kunne være et plausibelt valg af ekstrapolationsmodel for PFS også.

Se rater, median og gennemsnit for de fremskrevne forløb i hhv. Tabel 9 og Tabel 10. De valgte PFS fremskrivninger i ansøgers analyse fremgår af Figur 11.

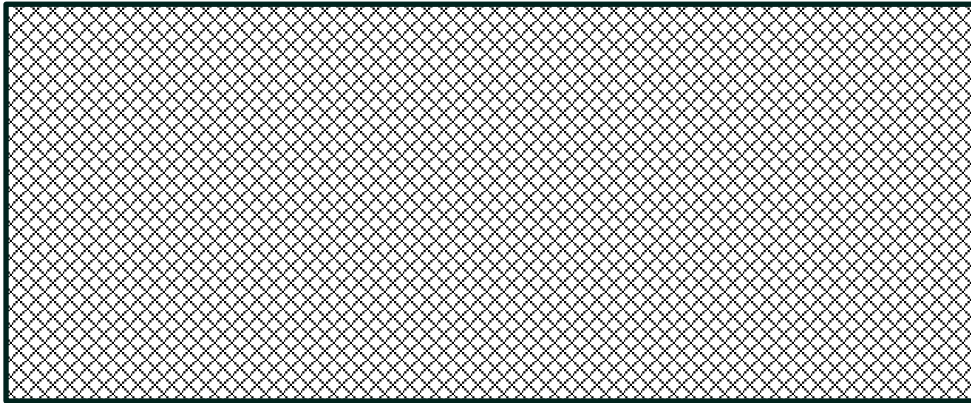


Tabel 9. Amivantamab i komb. med Lazertinib: PFS-rater på tværs af fordelinger for fremskrivning. Fremskrevet med separat model, ikke korrigeret for baggrundsdødelighed.

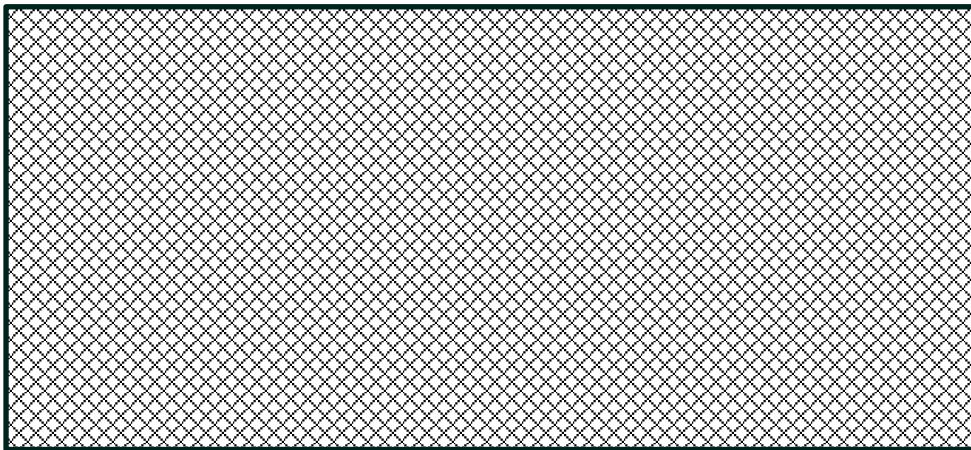
	Exponential	Weibull	Log-normal	Log-logistic	Gompertz	Gamma (Ansøgers valg)	Generalised gamma
År 1	■	■	■	■	■	■	■
År 3	■	■	■	■	■	■	■
År 5	■	■	■	■	■	■	■
År 10	■	■	■	■	■	■	■
År 15	■	■	■	■	■	■	■
Median (år)	■	■	■	■	■	■	■
Gennemsnit (år)	■	■	■	■	■	■	■

Tabel 10 Osimertinib: PFS-rater på tværs af fordelinger for fremskrivning. Fremskrevet med separat model, ikke korrigeret for baggrundsdødelighed.

	Exponential	Weibull	Log-normal	Log-logistic	Gompertz	Gamma (Ansøgers valg)	Generalised gamma
År 1	■	■	■	■	■	■	■
År 3	■	■	■	■	■	■	■
År 5	■	■	■	■	■	■	■
År 10	■	■	■	■	■	■	■
År 15	■	■	■	■	■	■	■
Median (år)	■	■	■	■	■	■	■
Gennemsnit (år)	■	■	■	■	■	■	■



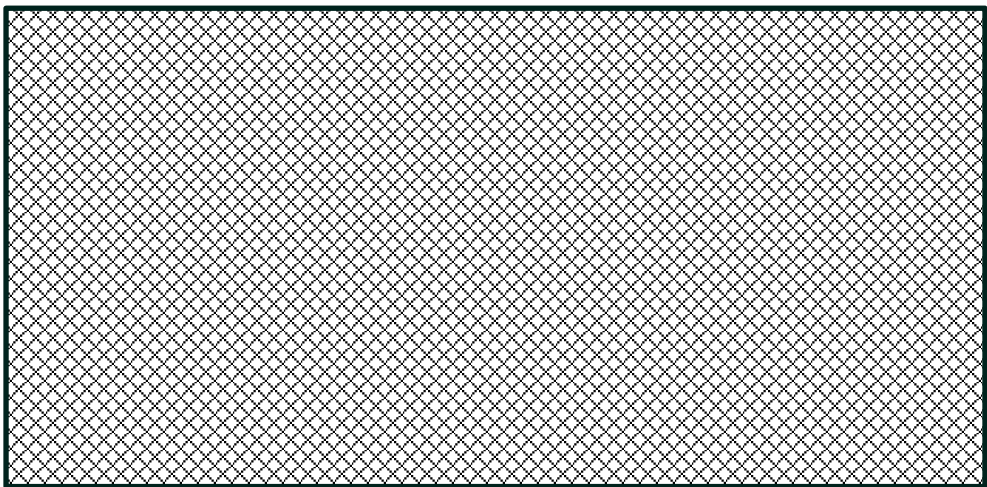
Figur 9. Fremskrivning af PFS for Amivantamab i komb. med lazertinib, separate modeller, ikke korrigeret for baggrunds dødelighed



Figur 10. Fremskrivning af PFS for osimertinib, separate modeller, ikke korrigeret for baggrunds dødelighed

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af PFS

På baggrund af kliniske erfaringer og forventninger, vurderer Medicinrådet at fremskrivning med gamma, Weibull eller generaliseret gamma giver klinisk plausible forløb. Disse forløb er samtidig meget tæt på hinanden, og derfor fremskriver Medicinrådet – ligesom ansøger – PFS for begge behandlingsarme med en gammafordeling.



Figur 11. Ansøgers og Medicinrådets valg af PFS fremskrivninger, korrigeret for baggrunds dødelighed

3.4 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedspopulationen bestod af alle patienter i MARIPOSA, som havde modtaget minimum én dosis af behandlingen i enten interventions- eller komparatorarmen. I Tabel 11 ses sikkerhedsdata fra MARIPOSA ved datacut d. 4. december 2024.

Tabel 11. Oversigt over sikkerhedsdata fra MARIPOSA (datacut: 4. december 2024)

	Amivantamab + lazertinib (n = 421)	Osimertinib (n = 428)	Forskel, % (95 % CI)
Patienter med ≥ 1 uønsket hændelse, n (%)	421 (100)	426 (99,5)	
Patienter med ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse *, n (%)	233 (55)	177 (41,4)	14,0
Patienter med ≥ 1 CTCAE grad ≥ 3 hændelse [§] , n (%)	337 (80)	224 (52,3)	27,7
Patienter med dosisreduktioner, n (%)			
Patienter med behandlingsophør uanset årsag ^a , n (%)	260 (61,8)	310 (72,4)	-10,7
Patienter med behandlingsophør pga. uønskede hændelser, n (%)			

*En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller reaktion, som ved enhver dosis medfører død, er livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af eksisterende hospitalsophold, medfører vedvarende eller betydelig invaliditet eller nedsat funktionsevne, eller medfører en medfødt misdannelse eller fødselsdefekt (se ICH's fulde definition).

§ CTCAE v. 5.0 skal anvendes, hvis det er tilgængeligt.



^a Henviser til ophør af alle studiedeltageres behandling for personer i studiearmen med kombinationsbehandling.

Forkortelser: CI: Konfidensinterval; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; NA: Ikke tilgængelig.

Andelen af patienter med mindst én uønsket hændelse var sammenlignelig mellem interventions- og komparatorarmene (100 % vs. 99,5 %). Der blev dog observeret en højere andel patienter i interventionsarmen med alvorlige uønskede hændelser (55 % vs. 41,4 %) samt hændelser af CTCAE grad ≥ 3 (80 % vs. 52,3 %). Desuden ophørte flere patienter i interventionsarmen behandlingen på grund af uønskede hændelser (██████ vs. ██████), og dosisreduktioner forekom betydeligt hyppigere end i komparatorarmen (██████ vs. ██████).

Ved datacut d. 11. august 2023 var de tre mest almindelige uønskede hændelser af alle grader i interventionsarmen hhv. paronychia (68 %), infusionsrelaterede reaktioner (63 %) og udslæt (62 %), hvor udslæt også var den mest almindelige uønskede hændelse af grad ≥ 3 (15 %) [20]. I komparatorarmen var de tre mest almindelige uønskede hændelser af alle grader hhv. diarré (44 %), udslæt (31 %) og paronychia (28 %) [20]. I komparatorarmen var den mest almindelige uønskede hændelse af grad ≥ 3 dyspnø (4 %) [20]. Venøs tromboemboli (VTE) forekom hos 37 % af patienter i interventionsarmen og 9 % i komparatorarmen [20]. I MARIPOSA var det ikke alle patienter, der fik profylaktisk behandling fra behandlingens start, men et blev indført som et tiltag undervejs i studiet efter observation af en øget risiko for venøse tromboemboliske hændelser (VTE) [9]. Profylaktisk antikoagulation blev administreret i de første fire måneder, da de fleste trombotiske hændelser opstod tidligt i behandlingsforløbet [9]. I bilag 14.7 ses en oversigt over uønskede hændelser med en forekomst på ≥ 15 % i mindst én af behandlingsarmene.

3.4.1 Sikkerhed ved subkutan versus intravenøs administration

I PALOMA-3 sammenlignes subkutan amivantamab med intravenøs amivantamab - begge i kombination med lazertinib - hos patienter med lokalt avanceret eller metastatisk NSCLC med ex19del- eller exon 21 L858R-mutationer, som har haft progression under eller efter behandling med osimertinib og platinbaseret kemoterapi.

De fleste patienter i begge behandlingsarme oplevede ≥ 1 TEAE (amivantamab SC: 99,0 %; amivantamab IV: 99,5 %) [25]. TEAE'er af grad ≥ 3 blev rapporteret med en lignende hyppighed på tværs af behandlingsarmene (amivantamab SC: 51,9 %; amivantamab IV: 56,2 %) [25]. Forekomsten af alvorlige TEAE'er var sammenlignelig mellem amivantamab SC-armen (28,6 %) og amivantamab IV-armen (30,5 %) [25].

PALOMA-3 viste, at reaktioner relateret til administrationsformen forekom fem gange hyppigere ved intravenøs administration end ved subkutan administration, med 13,1 % af patienterne i amivantamab SC-armen og 65,7 % i amivantamab IV-armen [25]. Grad ≥ 3 reaktioner var også mindre hyppige ved SC-administration [25].



EMA vurderer på baggrund af PALOMA-2 (se bilag A.2.2 i ansøgning) og PALOMA-3, at amivantamab givet subkutant har samme kliniske effekt og farmakokinetik som intravenøs administration [26]. Sikkerhedsprofilen er generelt sammenlignelig, men med en tendens til færre infusions- og administrationsrelaterede reaktioner samt lavere forekomst af venøs tromboemboli ved SC-behandling, hvilket taler til fordel for denne administrationsvej [26]. EMA vurderer dermed, at den subkutane formulering af amivantamab er et ligeværdigt og sikkert alternativ til intravenøs behandling [26].

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at behandling med amivantamab i komb. med lazertinib medfører flere og mere alvorlige uønskede hændelser end ved behandling med osimertinib. De fleste uønskede hændelser er håndterbare, men der skal være opmærksomhed på VTE.

Amivantamab givet subkutant vurderes at have sammenlignelig sikkerhedsprofil og færre infusions- og administrationsrelaterede reaktioner samt lavere forekomst af VTE sammenlignet med ved intravenøs behandling. Subkutan behandling med amivantamab er dermed et ligeværdigt og sikkert alternativ til intravenøs behandling.

3.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Test for proportionale hazards viste, at hazard ratioen for den ujusterede OS og PFS ikke var konstant over tid, hvilket betyder, at den relative effekt varierer, og den konstante hazard-ratio kan derfor ikke anvendes til fortolkning. Vurderingen af OS og PFS kan baseres på Kaplan-Meier kurverne, herunder medianværdier og rater, men selvom disse mål giver et mere retvisende billede af behandlingseffekten end hazard ratioen, har de den begrænsning, at de ikke kan samle den relative forskel i et enkelt estimat eller estimere eventuelle langtidseffekter.

MARIPOSA inkluderede udelukkende patienter med performance status (PS) 0–1 og repræsenterer således en population med bedre almentilstand end den brede patientpopulation, vi forventer at møde i dansk klinisk praksis (op til PS 3). Der foreligger derfor ikke datagrundlag for at vurdere effekt og sikkerhed hos patienter med PS ≥ 2 . På baggrund af interventionens betydelige toksicitet vurderes behandlingen imidlertid primært at være relevant for patienter i god almentilstand og uden betydende komorbiditet. Dermed er studiedata i overensstemmelse med den forventede målgruppe i klinisk anvendelse.

I dansk klinisk praksis gives patienter med fremskreden EGFR-muteret NSCLC profylaktisk antikoagulation for at forebygge venøse tromboemboliske hændelser (VTE), især hos patienter med høj risiko for trombose. I MARIPOSA er det usikkert, hvor stor en andel af patienterne, der fik profylaktisk behandling, da profylaktisk behandling først blev indført senere i studiet. Dette kan være årsag til den relativt høje forekomst af VTE i studiet hvorfor resultaterne muligvis overvurderer VTE-risikoen sammenlignet med dansk klinisk praksis.



4. Fremskrivning af patientbevægelser

4.1 Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller

PFS og OS for de to behandlingsarme er fremskrevet med parametriske ekstrapolationsmodeller, og valg af ekstrapolationsmodel er gennemgået i afsnit 3.3.3 og 3.3.4. I dette afsnit gennemgås fremskrivning af behandlingsvarighederne for de to behandlingsarme.

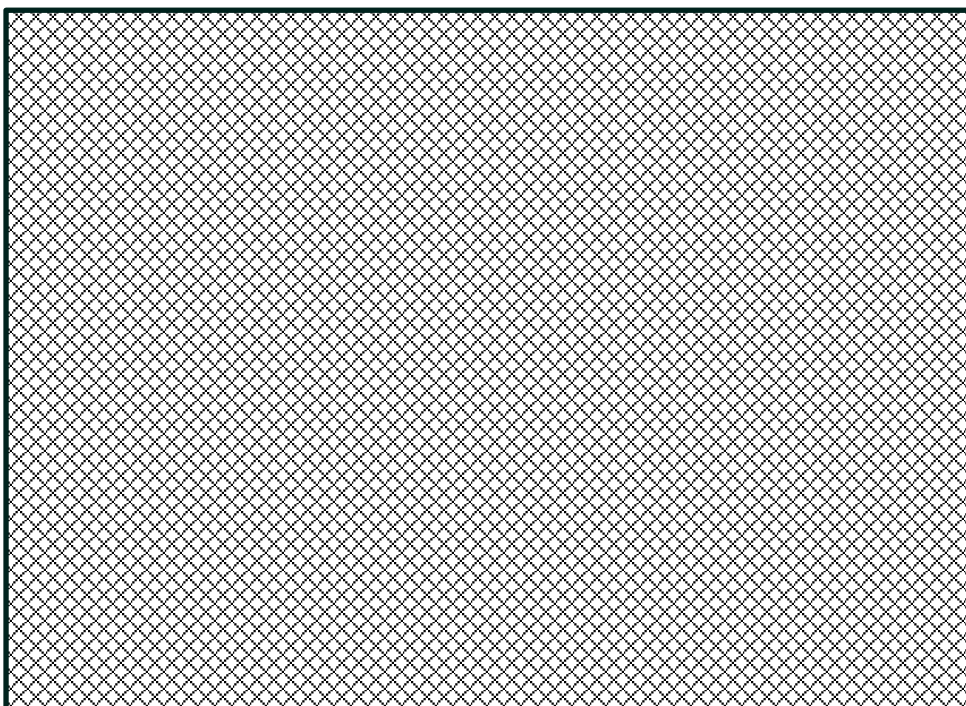
4.1.1 Fremskrivning af behandlingsvarighed

Af Figur 12 fremgår det observerede data for behandlingsvarigheder fra MARIPOSA. Behandlingsvarighed for amivantamab og lazertinib fremskrives separat, da det er muligt at få den ene behandling uden den anden. Af Tabel 12, Tabel 13 og Tabel 14 fremgår modellerede rater, gennemsnit og median for de forskellige fordelinger, og tilsvarende fremgår de mulige fordelinger af Figur 14, Figur 15 og Figur 16 for de tre lægemidler.

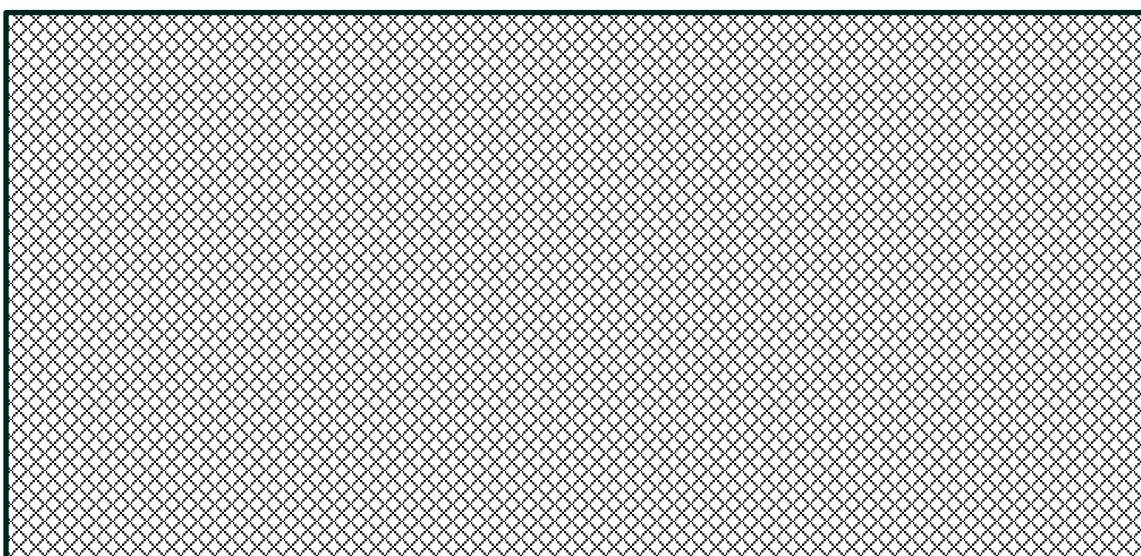
Ansøger vælger at fremskrive behandlingsvarigheden for amivantamab med en generaliseret gamma-fordeling, da denne har det bedste statistiske fit. Den har samtidig den korteste behandlingsvarighed af de mulige fordelinger, hvor patienterne gennemsnitligt behandles i ■■■ år.

Ansøger vælger at fremskrive behandlingsvarigheden for lazertinib med en eksponentiel fordeling, da denne har det bedste statistiske fit. Ansøger påpeger, at behandlingsvarigheden for lazertinib kan være længere end PFS for lazertinib, da det vurderes, at behandling med lazertinib kan fortsætte efter progression og der vil tillægges kemoterapi eller strålebehandling i nogle tilfælde, mens amivantamab vil stoppes ved progression. Gennemsnitlig estimeret behandlingsvarighed for lazertinib er ■■■ år.

Ansøger vælger at fremskrive behandlingsvarigheden for osimertinib med en gamma-fordeling, da denne har det bedste statistiske fit. Behandlingsvarigheden er her gennemsnitligt ■■■ år.



Figur 12. Observeret data for behandlingsvarigheden for amivantamab, lazertinib og osimertinib



Figur 13. Fremskrevne data for behandlingsvarigheden for amivantamab, lazertinib og osimertinib



Tabel 12. Amivantamab rater for behandlingsvarighed på tværs af fordelinger for fremskrivning.
Fremskrevet med separat model, ikke korrigeret for baggrunds dødelighed.

	Eksponential	Weibull	Log-normal	Log-logistisk	Gompertz	Gamma	Generalised gamma (ansøgers valg)
År 1							
År 3							
År 5							
År 10							
År 15							
Median (år)							
Gennemsnit (år)							

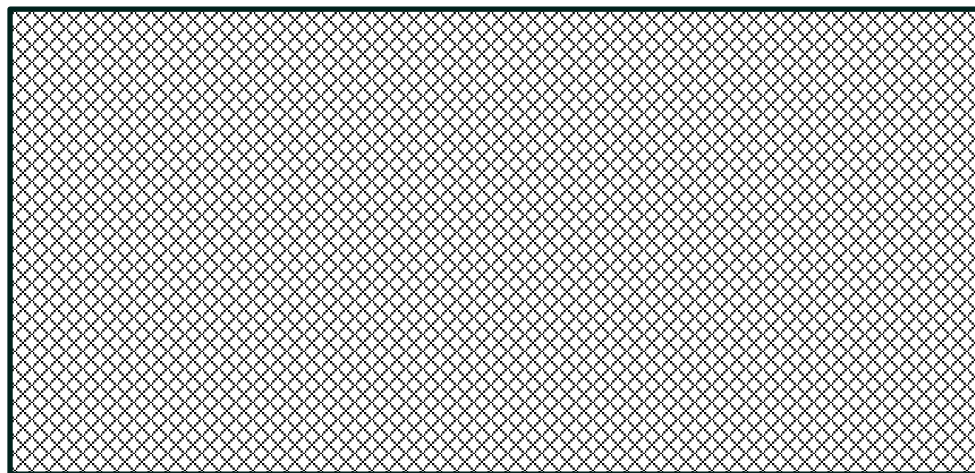
Tabel 13. Lazertinib rater for behandlingsvarighed på tværs af fordelinger for fremskrivning.
Fremskrivning med separat model, ikke korrigeret for baggrunds dødelighed.

	Eksponential (Ansøgers valg)	Weibull	Log-normal	Log-logistisk	Gompertz	Gamma	Generalised gamma
År 1							
År 3							
År 5							
År 10							
År 15							
Median (år)							
Gennemsnit (år)							

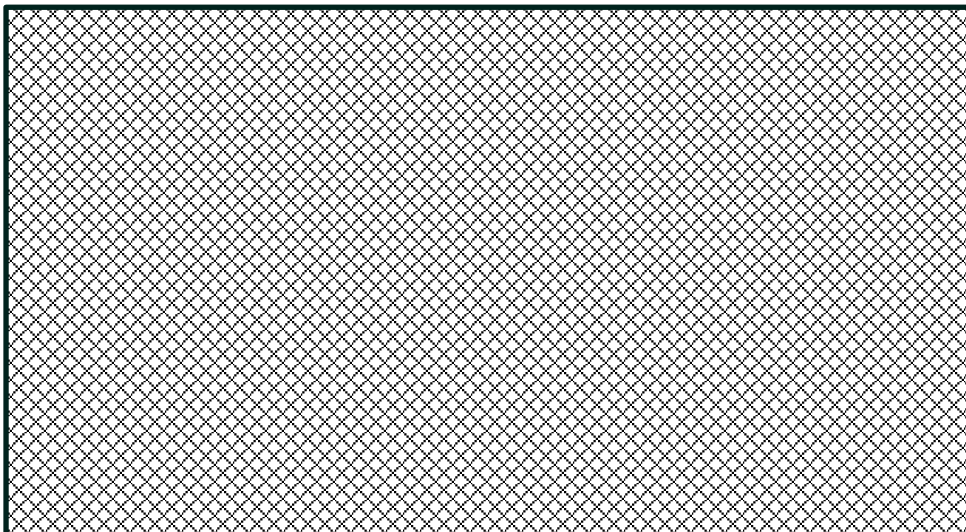


Tabel 14. Osimertinib rater for behandlingsvarighed på tværs af fordelinger for fremskrivning.
Fremskrevet med separat model, ikke korrigeret for baggrunds dødelighed.

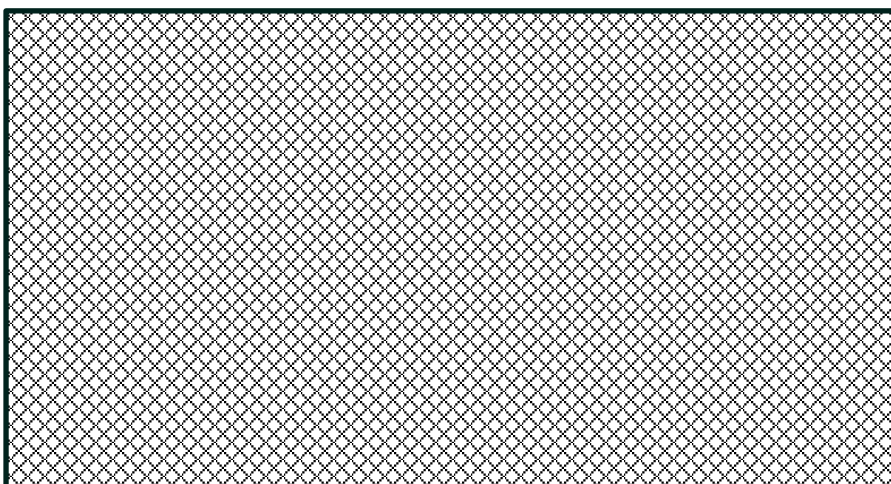
	Ekspo- nentiel	Weibull	Log- normal	Log- logistisk	Gom- pertz	Gamma (Ansøgers valg)	Genera- lised gamma
År 1	■	■	■	■	■	■	■
År 3	■	■	■	■	■	■	■
År 5	■	■	■	■	■	■	■
År 10	■	■	■	■	■	■	■
År 15	■	■	■	■	■	■	■
Median (år)	■	■	■	■	■	■	■
Gennemsnit (år)	■	■	■	■	■	■	■



Figur 14. Fremskrivning af behandlingsvarighed for amivantamab, separate modeller, ikke korrigeret for baggrunds dødelighed.



Figur 15. Fremskrivning af behandlingsvarighed for lazertinib, separate modeller, ikke korrigeret for baggrunds dødelighed.



Figur 16. Fremskrivning af behandlingsvarighed for osimertinib, separate modeller, ikke korrigeret for baggrunds dødelighed.

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af behandlingsvarighed

Medicinrådet vurderer overordnet, at ansøgers valg af kurver for behandlingsvarighed er rimelige, herunder at

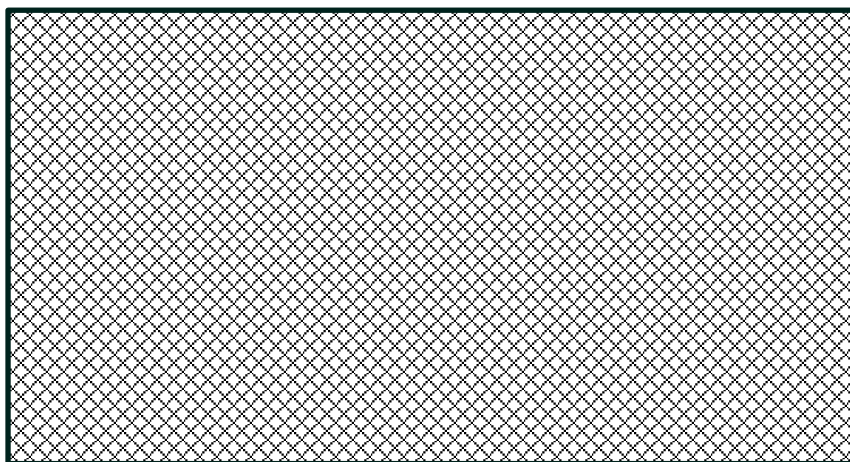
- behandling med osimertinib og lazertinib kan fortsætte efter progression, og derfor vil behandlingsvarigheden i begge arme gennemsnitligt være længere end tid med progressionsfri sygdom
- at behandling med lazertinib gennemsnitligt vil vare længere end amivantamab.



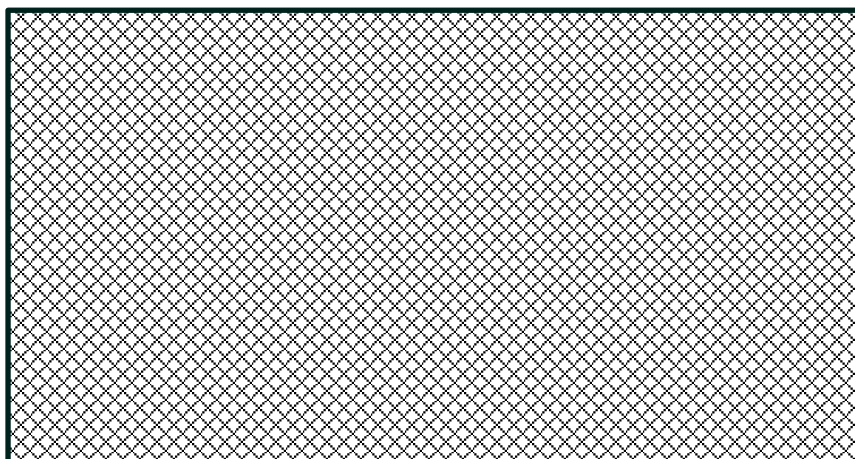
Medicinerådet er enige i, at ansøgers valg fremskrivninger udgør de klinisk mest plausible bud på fremskrivning af behandlingsvarighederne, da disse – med Medicinerådets valg af OS-fremskrivning for de to behandlingsarme – samlet set giver de klinisk mest plausible forhold mellem PFS, OS og behandlingsvarighed. Se afsnit 4.2, hvor sammenhæng mellem fremskrivninger for alle tre effektmål opsummeres. Der er dog fortsat usikkerhed forbundet med behandlingsvarighederne for særligt osimertinib og lazertinib og sammenhængen mellem behandlingsvarighed for de to lægemidler og post-progressionsoverlevelse, hvorfor der udføres en række følsomhedsanalyser, se også afsnit 4.2 for begrundelse og valg af følsomhedsanalyser.

4.2 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser

Af Figur 17, Figur 18, Tabel 15 og Tabel 16 fremgår de fremskrevne forløb for PFS, OS og behandlingsvarighed i ansøgers analyse. Heraf fremgår det bl.a., at patienter i behandling med amivantamab + lazertinib både opnår en overlevelsesgevinst før progression (præ-progressionsoverlevelse på 8,3 mdr.) og efter progression (post-progressionsoverlevelse på 10,1 mdr.) relativt til osimertinib monoterapi. I ansøgers analyse behandles der gennemsnitligt lige længe efter progression i de to behandlingsarme.



Figur 17. Ansøgers analyse: Markov trace for amivantamab i komb. med lazertinib



Figur 18. Ansøgers analyse: Markov trace for osimertinib

Tabel 15. Ansøgers analyse: Modelleret tid i de enkelte helbredsstadier, gennemsnit i måneder og år, ikke-diskonterede estimater (halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed)

	Amivantamab + lazertinib	Osimertinib	Forskel
Tid i PF	30,1 mdr. [2,5 år]	21,7 mdr. [1,8 år]	8,3 mdr. [0,7 år]
Tid i PD	32,5 mdr. [2,7 år]	22,4 mdr. [1,9 år]	10,1 mdr. [0,8 år]
Totale leveår	5,2 år	3,7 år	1,5 år

Tabel 16. Ansøgers analyse: Modellerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder for de enkelte lægemidler, ikke-diskonterede estimater (halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed)

	Varighed i mdr.	Varighed i år
Intervention: Amivantamab	25,8 mdr.	2,2 år
Intervention: Lazertinib	38,6 mdr.	3,2 år
Komparator: Osimertinib	29,7 mdr.	2,5 år

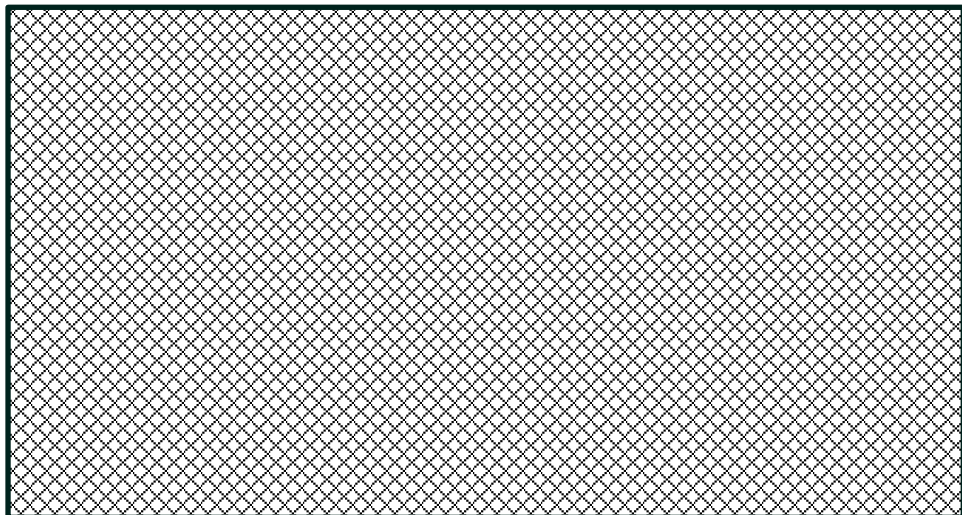
Medicinerådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser

Af Figur 19, Figur 20, Tabel 17 og Tabel 18 fremgår de fremskrevne forløb for PFS, OS og behandlingsvarighed i Medicinerådets hovedanalyse. Heraf fremgår det, at der i Medicinerådets hovedanalyse estimeres en præ-progressionsoverlevelsesgevinst på 8,3 mdr. (som i ansøgers analyse), mens der ikke estimeres en klinisk betydende forskel i post-progressionsoverlevelse (-0,1 mdr.). På baggrund af det eksisterende datagrundlag og klinisk erfaring, vurderes dette resultat samlet set at give den klinisk mest plausible sammenhæng mellem PFS, OS og behandlingsvarighed.

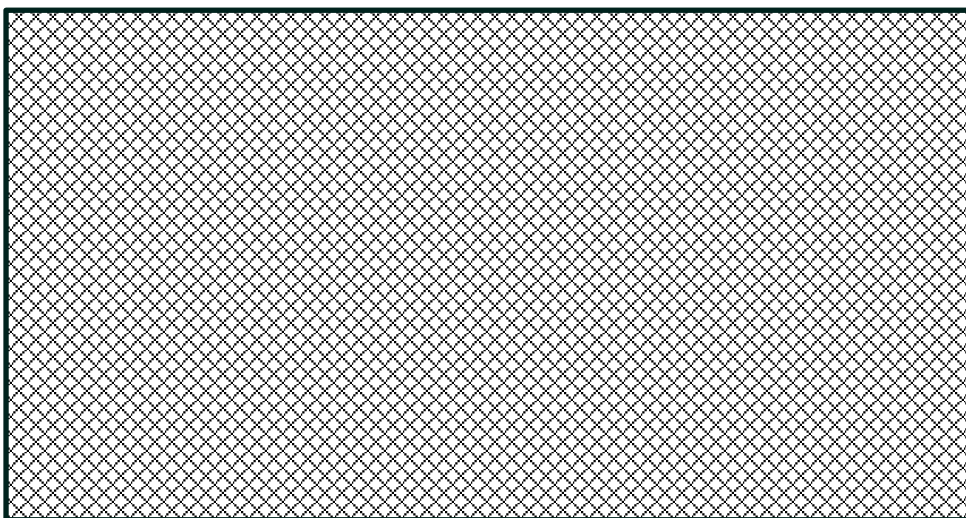


Da det ikke kan afvises, at overlevelsesgevinsten vil være lidt mindre eller lidt større end i hovedanalysen, udføres to følsomhedsanalyser;

- **Følsomhedsanalyse 1:** En følsomhedsanalyse med en 10-års OS rate på ■ i kombinationsarmen (vs. 5 % i hovedanalysen), se gennemgang af OS-fremskrivninger i afsnit 3.4.4. Her modelleres som i hovedanalysen en præprogressionsoverlevelse på 8,3 mdr., og en post-progressionsoverlevelsesgevinst der er ca. 2,5 mdr. kortere. Det forventes ikke, at postprogressionsoverlevelsen er dårligere i kombinationsarmen, men følsomhedsanalysen viser resultatets følsomhed overfor en mindre OS gevinst samlet set. Det er samtidig ikke muligt at vælge en fremskrivning for behandlingsvarigheden med lazertinib, der er kortere end i hovedanalysen.
- **Følsomhedsanalyse 2:** Det kan ikke klinisk afvises, at det vil være positivt at komme "godt fra start" – dvs. at tillægget af amivantamab til lazertinib i starten af behandlingsforløbet også kan give en overlevelsesgevinst efter første progression relativt til osimertinib monoterapi. Medicinrådet vurderer dog, at en post-progressionsoverlevelsesgevinst i så fald også skal afspejle sig i en længere behandlingsvarighed for lazertinib efter første progression, da man forventeligt vil fortsætte behandlingen, hvis det vurderes, at der fortsat er effekt af behandlingen. Derfor udføres en følsomhedsanalyse, hvor der modelleres en post-progressionsoverlevelsesgevinst på ca. 6,5 mdr. (10-års OS rate på ca. ■ % vs. 5 % i hovedanalysen for kombinationsarmen, se afsnit 3.4.4) og en tilsvarende længere behandlingsvarighed på gennemsnitligt ■ år (ca. 2 mdr. længere end i hovedanalysen).



Figur 19. Medicinrådets analyse: Markov trace for amivantamab i komb. med lazertinib



Figur 20. Medicinrådets analyse: Markov trace for Osimertinib

Tabel 17. Medicinrådets analyse: Modelleret tid i de enkelte helbredsstadier, gennemsnit i måneder og år, ikke-diskonterede estimater (halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed)

	Amivantamab + lazertinib	Osimertinib	Forskel
Tid i PF	30,1 mdr. [2,5 år]	21,7 mdr. [1,8 år]	8,3 mdr. [0,7 år]
Tid i PD	22,3 mdr. [1,9 år]	22,4 mdr. [1,9 år]	-0,1 mdr. [0,0 år]
Totale leveår	4,4 år	3,7 år	0,7 år

Tabel 18. Medicinrådets analyse: Modellerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder for de enkelte lægemidler, ikke-diskonterede estimater (halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed)

	Varighed i mdr.	Varighed i år
Intervention: Amivantamab	25,8 mdr.	2,2 år
Intervention: Lazertinib	38,6 mdr.	3,2 år
Komparator: Osimertinib	29,7 mdr.	2,5 år



5. Helbredsrelateret livskvalitet

5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afleveret HRQoL for de tre instrumenter angivet i Tabel 19. Data for NSCLC præsenteres ikke i denne vurdering, men som det fremgår af ansøgningen er der ingen klinisk relevant forskel i NSCLC-SAQ-score mellem behandlingsarmene. Instrumentet EQ-5D-5L anvendes til beregning af nytteværdier.

Tabel 19. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Median opfølgningstid og datacut	Anvendelse	Kilde	Henvi sning til beskrivelse
EQ-5D-5L	37,8 måneder Datacut: 4. december 2024	Effekt, nytteværdier	MARIPOSA	Afsnit 5.1.1.1
EORTC QLQ-C30	37,8 måneder Datacut: 4. december 2024	Effekt	MARIPOSA	Afsnit 5.1.2.1
NSCLC-SAQ	37,8 måneder Datacut: 4. december 2024	Effekt	MARIPOSA	Bilag H.2 i ansøgning

5.1.1 EQ-5D-5L

5.1.1.1 Instrument og studiedesign

EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet. EQ-5D-5L er Medicinrådets foretrukne instrument til at beskrive helbredsrelateret livskvalitet. Ved indsamling af EQ-5D-5L besvarelser indsamles desuden besvarelser på skalaen EQ-VAS. Udvikling i patienternes besvarelser ang. deres helbredsrelaterede livskvalitet kan præsenteres både ved brug af EQ-VAS og EQ-5D-indekset, hvor EQ-VAS alene beskriver patienternes oplevede helbred, mens EQ-5D-5L-indekset er vægtet med den generelle befolknings præferencer for patienternes afleverede helbredsrelateret livskvalitet.

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



5.1.1.2 Dataindsamling

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 er d. 4. december 2024 efter en median opfølgningstid på 37,8 måneder. Cykluslængden er 28 dage.

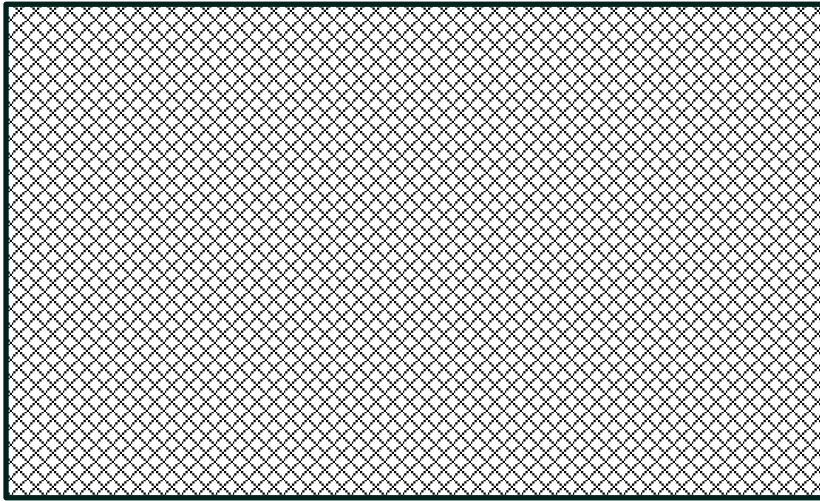
Besvarelsesandele for hver dataindsamling siden randomisering ses i bilag 14.8.1. Generelt er andelen af patienter med manglende data nogenlunde ens i de to arme, men fra cyklus 13 til 25 ses en lidt højere andel manglende besvarelser i komparatorarmen sammenlignet med interventionsarmen. Frafaldet er højt i begge arme, og ved cyklus 33 (efter ca. 2,5 år) mangler data for 98 % af patienterne i begge studiearme.

I bilag 14.8.2 ses en oversigt over karakteristika for patienter, der har modtaget mindst én behandlingscyklus, opdelt efter om de har besvaret HRQoL-spørgeskemaet (responders) eller ej (non-responders). Oversigten viser systematiske forskelle med hensyn til alder, køn, etnicitet, kropsvægt samt forekomst af hjerne- og levermetastaser. Forskellene indikerer, at det ikke er tilfældigt, hvilke patienter, der besvarer og ikke besvarer spørgeskemaet, og at HRQoL-besvarelserne ikke er repræsentative for den samlede studiepopulation.

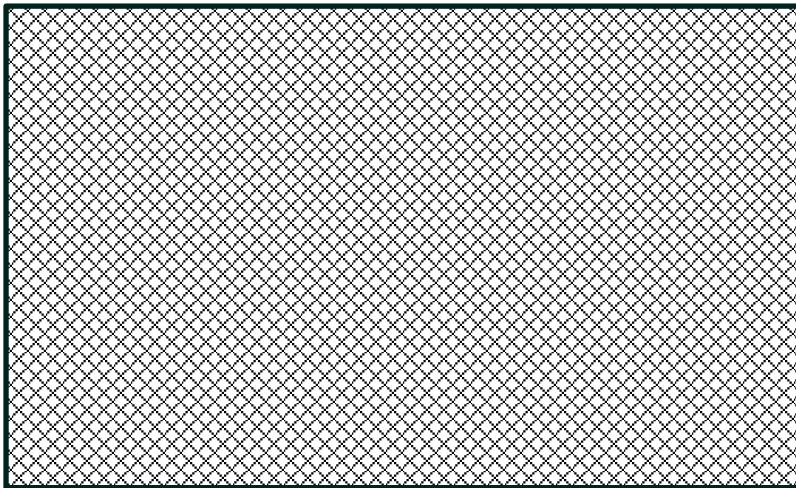
5.1.1.3 Resultater

Resultaterne for hver dataindsamling siden randomisering ses i bilag 14.8.3. Resultaterne viser, at patienterne i komparatorarmen konsekvent afreporterede en lidt højere helbredsrelateret livskvalitet end patienterne i interventionsarmen. Der ses en statistisk signifikant forskel fra cyklus 5 (ca. 4,6 mdr.) til og med cyklus 15 (ca. 14 mdr.) til fordel for komparatorarmen, mens der ikke er fundet en signifikant forskel mellem armene ved de øvrige målinger.

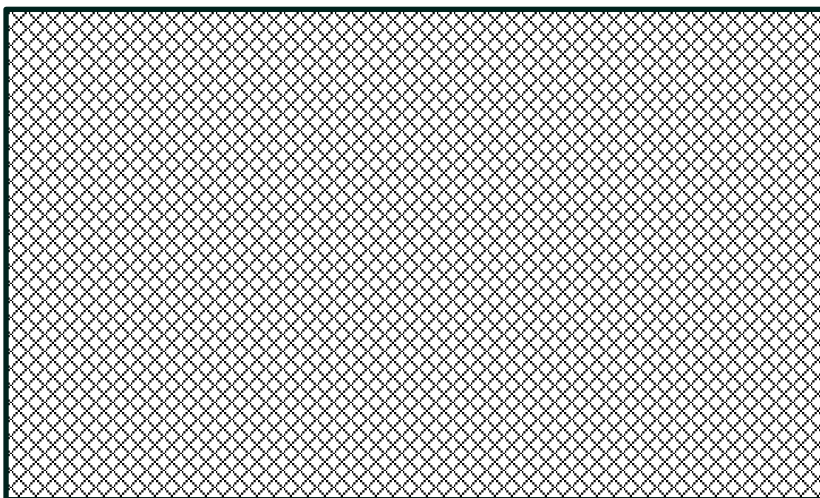
Resultaterne er desuden illustreret i Figur 21, Figur 22 og Figur 23, hvor det tydeligt fremgår, at kurven for interventionsarmen konsekvent ligger under kurven for komparatorarmen gennem hele forløbet.



Figur 21. Gennemsnitlig ændring fra baseline i EQ-VAS score (datacut: 4. december 2024)



Figur 22. Gennemsnitlig ændring fra baseline EQ-5D-5L, præ-progression (datacut: 4. december 2024)



Figur 23. Gennemsnitlig ændring fra baseline EQ-5D-5L, præ- og post-progression (datacut: 4. december 2024)



5.1.2 EORTC-QLQ-C30

5.1.2.1 Instrument og studiedesign

QLQ-C30 er et kræftspecifikt HRQoL-spørgeskema, der vurderer kræftpatienters fysiske, rolle-, kognitive, emotionelle og sociale funktion samt sygdomsrelaterede symptomer og generel livskvalitet.

5.1.2.2 Dataindsamling

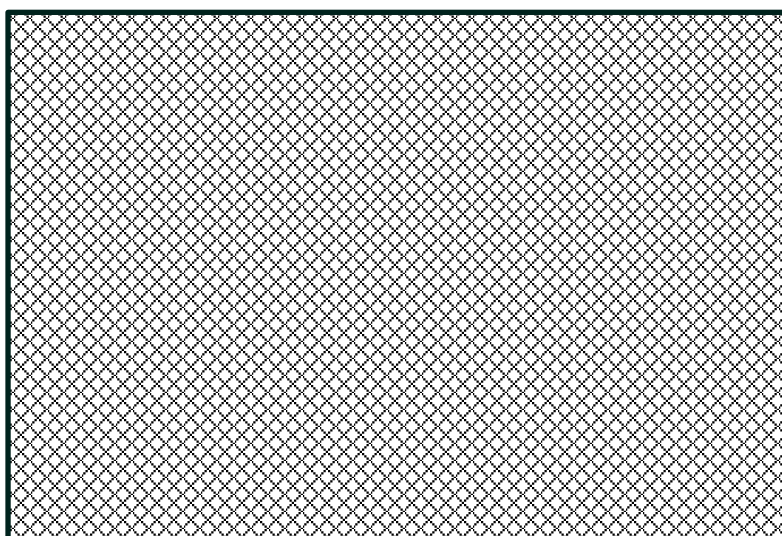
Dataindsamling foregik samtidig med indsamling for EQ-5D-5L, se afsnit 5.1.1.2.

Besvarelsesandele for hver dataindsamling siden randomisering ses i bilag 14.8.4. Der ses en større andel patienter med manglende data i interventionsarmen sammenlignet med komparatorarmen fra baseline og frem til cyklus 9. Herefter er andelen af patienter med manglende data i de to arme omtrent ens frem til omkring cyklus 31–33, hvor komparatorarmen udviser en lidt højere andel patienter med manglende data end interventionsarmen.

5.1.2.3 Resultater

Resultaterne for hver dataindsamling siden randomisering ses i bilag 14.8.5. Resultaterne viser, at med undtagelse af målingen i cyklus 33 afrapporterede patienterne i komparatorarmen konsekvent en lidt højere helbredsrelateret livskvalitet end patienterne i interventionsarmen. Der ses en statistisk signifikant forskel fra cyklus 5 (ca. 4,6 mdr.) til og med cyklus 15 (ca. 14 mdr.) til fordel for komparatorarmen, mens der ikke er fundet en signifikant forskel mellem armene ved de øvrige målinger.

Resultaterne er desuden illustreret i Figur 24, hvor det fremgår, at kurven for interventionsarmen ligger under kurven for komparatorarmen gennem hele forløbet (med undtagelse af cyklus 33).



Figur 24. Gennemsnitlig ændring fra baseline i EORTC-QLQ-C30 for amivantamab i komb. med lazertinib vs. osimertinib (datacut: 4. december 2024)



5.2 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at patienter i behandling med amivantamab i komb. med lazertinib vil have en lavere helbredsrelateret livskvalitet end patienter i behandling med osimertinib. Dette afspejles af resultaterne for helbredsrelateret livskvalitet præ-progression og vurderes samtidig klinisk plausibelt. Amivantamab i komb. med lazertinib er forbundet med flere behandlings- og monitoreringskrævende uønskede hændelser (se afsnit 3.4), der er tidskrævende og til gene for patienterne. Behandlingsforløbet med amivantamab i komb. med lazertinib indebærer desuden hyppige hospitalsbesøg sammenlignet med osimertinib. Medicinrådet bemærker også, at patienter, der opstartes i behandling med amivantamab i komb. med lazertinib, kan være påvirkede af viden om øget risiko for blodpropper som følge af VTE og deraf behovet for forebyggende behandling med blodfortyndende medicin. Efter progression vurderes patienternes livskvalitet at være sammenlignelig på tværs af behandlingsarmene.

Derudover er der følgende relevante opmærksomhedspunkter relateret til dataindsamlingen:

- Livskvalitetsdata blev indsamlet på dag 1 i hver behandlingscyklus, og der er derfor en risiko for, at forskelle i uønskede hændelser mellem behandlingsarmene ikke opfanges.
- På baggrund af bilag 14.8.2 vurderes patienter, der har besvaret spørgeskemaet, ikke fuldt ud er repræsentative for den samlede patientpopulation, hvilket kan påvirke overførbarhed og introducere bias. Der er en risiko for, at patienter, der ikke har besvaret spørgeskemaerne, har haft en lavere livskvalitet end dem, der har besvaret.

5.3 Nytteværdier

5.3.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Til beregning af nytteværdier anvendes besvarelser fra det generiske instrument EQ-5D-5L indsamlet i MARIPOSA. Besvarelserne er konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte. Nyttelværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, så nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

Tabel 20. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-5L	DK	MARIPOSA	Fra samme studie, der informerer klinisk effekt og sikkerhed



5.3.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger anvender behandlingsuafhængige, stadiespecifikke nytteværdier for stadiene PF og PD.

Ansøger har estimeret de stadiespecifikke nytteværdier ved at tage et gennemsnit af cyklusspecifikke nytteværdier inden for hvert af stadiene. De cyklusspecifikke nytteværdier er estimeret med en separat *mixed model for repeated measurements (MMRM)* for hver cyklus (per måling). I hver cyklus antages det, at manglende data er *missing-at-random (MAR)* uden yderligere argumentation. Ansøger argumenterer for, at det er mere retvisende at tage gennemsnittet på tværs af nytteværdierne fra de enkelte cykler fremfor at estimere én samlet MMRM model, da nytteværdien i de enkelte cykler kun er baseret på patienter, der var progressionsfri ved det givne tidspunkt og ikke influeres af, at livskvaliteten potentielt er forskellig alt efter om patienterne er progredieret tidligt eller sent.

Medicinrådet har efterspurgt supplerende regressionsanalyser, hvor stadiespecifikke nytteværdier estimeres på baggrund af én samlet MMRM samt regressionsmodeller, der belyser forskelle i nytteværdier mellem behandlingsarmene, se afsnit 5.3.4

Ansøger inkluderer fald i HRQoL som følge af uønskede hændelser af grad ≥ 3 samt VTE under progressionsfri sygdom. Det gennemsnitlige fald i HRQoL som følge af uønskede hændelser af grad ≥ 3 (-0.073 [-0.091 to -0.056]) samt VTE (-0.017 [-0.037 to 0.003]) estimeres via en MMRM blandt progressionsfrie patienter. For hver uønsket hændelse af grad ≥ 3 beregnes bidrag til fald i nytteværdi ved at multiplicere det gennemsnitlige fald i HRQoL med den gennemsnitlige varighed og incidens for den pågældende hændelse. Disse bidrag summeres derefter på tværs af alle relevante uønskede hændelser for hver af behandlingsarmene. Faldet i nytteværdi varierer på tværs af behandlingsarm, da incidensen for de uønskede hændelser varierer.

5.3.3 Resultater for nytteværdier

Tabel 21. Anvendte nytteværdier i ansøgers analyse

	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
PF Progressionsfri sygdom		EQ-5D-5L, DK	MARIPOSA Afsnit 5.1.1 og 5.3.2
PD Progredieret sygdom		EQ-5D-5L, DK	MARIPOSA Afsnit 5.1.1 og 5.3.2

5.3.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet vurderer, at der er to grundlæggende udfordringer ved ansøgers tilgang til estimering af nytteværdier:



- Det vil være mere retvisende at anvende én samlet MMRM model ved estimering af nytteværdierne. Ved at anvende én model tages der højde for korrelation på tværs af måletidspunkter (hver patient kan besvare spørgeskemaet ved mere end én måling), og det er muligt at tage højde for korrelationen mellem nytteværdierne i PF og PD i den probabilistiske analyse.
- HRQoL-besvarelsenerne gennemgået i afsnit 5.1 indikerer, at livskvaliteten under progressionsfri sygdom vil afhænge af, om patienten er i behandling med amivantamab i komb. med lazertinib eller osimertinib. Dette vurderes samtidigt at være klinisk plausibelt, se afsnit 5.2.

På baggrund af ovenstående har Medicinrådet efterspurgt regressionsmodeller, der anvender data fra alle måletidspunkter, og hvor følgende forklarende variable indgår: progressionsstatus, behandlingsarm, interaktioner imellem progressionsstatus og behandlingsarm samt uønskede hændelser, se resultaterne fra regressionsmodellerne i Tabel 23.

På tværs af modellerne fremgår det, at der er signifikant forskel på nytteværdierne mellem de to behandlingsarme i det progressionsfrie stadie, hvorfor Medicinrådet anvender behandlingsspecifikke nytteværdier i PF. Da ansøger inkluderer uønskede hændelser som disutilities separat i den sundhedsøkonomiske model i PF, er det mest retvisende at anvende nytteværdierne fra enten model 2 eller model 4 i den sundhedsøkonomiske analyse, da der her er kontrolleret for uønskede hændelser således, at forekomsten af uønskede hændelser ikke er med til at drive forskellene i nytteværdier mellem behandlingsarmene. I model 2 tillades nytteværdierne i PD at variere på tværs af behandlingsarmene, mens nytteværdierne i PD antages at være identiske i model 4. Medicinrådet vurderer, at nytteværdierne i PD bør være ens mellem de to arme, hvorfor model 4 anvendes i Medicinrådets analyse. Her fremgår det, at nytteværdien for amivantamab i komb. med lazertinib er marginalt højere i PD (+0,003) sammenlignet med PF og ikke statistisk signifikant. Medicinrådet forventer ikke, at nytteværdien fra PF til PD vil stige i klinisk praksis, men vil være uændret eller lidt lavere i PD. Denne diskrepans kan skyldes, at datagrundlaget for det progredierede stadie er meget sparsomt (få besvarelses og ikke opsamlet i hele stadiet for progredieret sygdom) og der er generelt en risiko for, at det kun er de patienter, der har det bedst, der besvarer spørgeskemaet. Medicinrådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdien i PD sættes 5 % ned i begge behandlingsarme () for at belyse betydningen af dette. Overordnet vurderes det, at niveauet for nytteværdierne er rimeligt, da patienterne generelt har det relativt godt.

Tabel 22. Anvendte nytteværdier i Medicinrådets analyse

	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
PF		EQ-5D-5L, DK	MARIPOSA
Amivantamab + lazertinib			Data, se 5.1.1



	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
PF Osimertinib	■	EQ-5D-5L, DK	Regressionsresultater, se Tabel 22
PD	■	EQ-5D-5L, DK	

Tabel 23. Regressionsresultater efterspurgt af Medicinrådet

	Model 1 Koefficient (SE)	Model 2 Koefficient (SE)	Model 3 Koefficient (SE)	Model 4 Koefficient (SE)
Skæring	■	■	■	■
PD	■	■	■	■
Osimertinib	■	■		
PD*Osimertinib	■	■		
PF*Osimertinib			■	■
AE		■		■
VTE		■		■
AIC				
Estimerede nytteværdier				
Nytteværdi i PF Lazertinib + Amivantamab	■	■	■	■
Nytteværdi i PF Osimertinib	■	■	■	■
Nytteværdi i PD Lazertinib	■	■	■	■



	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
	Koefficient (SE)	Koefficient (SE)	Koefficient (SE)	Koefficient (SE)
+ amivan- tamab				
Nytteværd i PD	■	■		
Osimer- tinib				

***p<0,001, **p<0,01, *p<0,05

6. Omkostninger

6.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt dosisfordelinger for amivantamab, lazertinib og osimertinib fra MARIPOSA. Dosisfordelingerne indeholder dosisreduktion. Pauseringer er opgjort særskilt. Se afsnit 3.2.2 og 3.2.3.

Ved administration af amivantamab danner dosisfordelingerne fra studiet grundlag for beregning af fordeling på hele hætteglas, hvorefter lægemiddelomkostningerne pr. administration beregnes som et vægtet gennemsnit på tværs af hele hætteglas. Administration af amivantamab er vægtbaseret <80 kg og ≥80 kg, se afsnit 3.2.2. Ansøger antager på baggrund af patientkarakteristika i MARIPOSA, at gennemsnitsvægten er 70,4 kg, og at 75 % af patienterne vejer under 80 kg.

Lazertinib og osimertinib administreres oralt. Dosisfordelingerne, der danner grundlag for fordeling på pakninger forud for beregningen af lægemiddelomkostningerne, er baseret på anvendt (indtaget) dosis, hvorfor eventuelt spild forbundet med manglende anvendelse af udleverede tabletter ikke medregnes. Jf. afsnit 2.2 anvender ansøger desuden halvcyklus-korrektion for alle omkostninger, herunder også osimertinib og lazertinib trods tabletbehandling udleveres i starten af en behandlingscyklus.

Amivantamab i komb. med lazertinib komedicerer med dexamethason (2 uger), paracetamol (til progression), diphendrydramine (til progression) og rivoroxaban (16 uger, profylakse behandling).

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Se Medicinrådets vurdering af dosisfordeling og pausering af amivantamab, lazertinib og osimertinib i afsnit 3.2.2 og 3.2.3.

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser med få ændringer:



- 1/3 af patienterne i behandling med osimertinib dosisreduceres fra 80 mg til 40 mg. Prisen for osimertinib er dog uafhængig af dosis, og derfor har dette ingen praktisk betydning.
- Et dataudtræk fra sundhedsplatformen i Region H viser, at gennemsnitsvægten blandt lungekræftpatienter er 74,2 kg, hvoraf 65 % har en vægt under 80 kg. Gennemsnittet på 74,2 er tæt på gennemsnitsvægten i den danske befolkning >65 år, hvor gennemsnitsvægten er 76,5 kg (Den danske sundhedsprofil 2023). Medicinrådet vurderer, at patienterne generelt følger gennemsnitsvægten i den danske befolkning, og at det derfor er rimeligt at bruge tallene fra sundhedsplatformen i Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse.
- Medicinrådet ekskluderer halvcykluskorrektion ved beregning af omkostninger til osimertinib og lazertinib, da tabletbehandling forventes at blive udleveret i starten af en behandlingscyklus.
- Medicinrådet ekskluderer omkostninger til komedicerings, da disse omkostninger forventes at være af lille betydning for de samlede inkrementelle omkostninger

6.1.1 Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandling

Medicinrådet vurderer, at ca. 75 % af patienterne vil få en efterfølgende behandling efter ophør af førstelinjebehandling. Andelen vil formentlig være lidt lavere blandt patienter, der har fået amivantamab i komb. med lazertinib sammenlignet med osimertinib, fordi flere patienter oplever svær toksicitet på amivantamab i komb. med lazertinib og fordi førstelinjebehandlingsvarigheden for lazertinib er lidt længere end ved behandling med osimertinib.

Medicinrådet vurderer, at det er meget vanskeligt at bestemme fordelingen af efterfølgende behandling på tværs af de to behandlingsarme, men vurderer, at størstedelen af patienterne vil få platinbaseret kemoterapi (pemetrexed og carboplatin), og kun en mindre andel i begge behandlingsarme vil modtage behandlinger, der potentielt er omkostningstunge grundet varighed og/eller lægemiddelprijs. Derfor ekskluderes omkostninger til efterfølgende behandling i den sundhedsøkonomiske analyse.

6.2 Hospitalsomkostninger

6.2.1 Administrationsomkostninger

Ansøger medtager administrationsomkostninger til IV-administration og subkutan administration af amivantamab.



Tabel 24. Omkostninger til lægemiddeladministration anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse

	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
IV-administration	1,330	Interactive DRG: 04MA98. Diagnose: DC384: Kræft i lungehinde+ BWAA62: Medicingivning ved intravenøs infusion.
Subkutan	1,330	Interactive DRG: 04MA98. Diagnose: DC384: Kræft i lungehinde+ BWAA62: Medicingivning ved intravenøs infusion.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender en DRG-takst på 1,330 DKK lig ansøger (Diagnosekode: DC349, Procedurekode: BWAA6).

Medicinrådet vurderer, at administrationsomkostningerne for IV-administration af amivantamab kan være underestimeret, fordi det forventes, at en sygeplejerske vil være til stede under hele administrationen (4,5 timer for IV og 2 timer for subkutan). Dette forventes at have mindre betydning for de samlede inkrementelle omkostninger.

6.2.2 Omkostninger til behandlingsmonitorering og sygdomshåndtering

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering og sygdomshåndtering fremgår af Tabel 25.

Tabel 25. Omkostninger til behandlingsmonitorering og sygdomshåndtering anvendt i ansøgers hovedanalyse

Aktivitet	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Onkolog ambulant besøg	Hver tredje måned	1,330	04MA98-MDC04 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Sygdomshåndtering	Hver tredje måned	1,494	23MA04-Kontrolundersøgelse
CT-scanning af bryst	Hver tredje måned	3,331	30PR05- CTscanning af hjertet med angiografi.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til behandlingsmonitorering og sygdomshåndtering

Medicinrådet inkluderer monitoreringsaktiviteter og tilhørende frekvenser og varigheder, som angivet i Tabel 26.



Medicinrådet vurderer desuden, at en lille andel af patienterne vil blive indlagt de første to dage ved administration af amivantamab. Dette inkluderes dog ikke i den sundhedsøkonomiske analyse, da det vurderes at være af minimal betydning for de inkrementelle omkostninger.

Frekvenserne for følgende monitoreringsaktiviteter forventes at være ens i de to behandlingsarme og inkluderes derfor ikke: *EKG, CT-scanning af hoved og MR-scanning af bryst*. Der vil kunne være mindre forskelle i timingen og andelen af patienter, der gennemgår de enkelte aktiviteter mellem behandlingsarmene, men dette vurderes at have minimal betydning for de samlede inkrementelle omkostninger, og medtages derfor ikke.

Tabel 26: Omkostninger til behandlingsmonitorering og sygdomshåndtering anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

	Amivantamab + lazertinib	Osimertinib	DRG-takst
Aktivitet	Frekvens og varighed	Frekvens og varighed	
Onkolog ambulant besøg	<=6 mdr: <u>Induktion</u> : 5 besøg (ét for hver administration) <u>Vedligeholdelse</u> : 1 besøg pr. cyklus (hver 28. dag)	Før progression 1 besøg hver 3. cyklus Efter progression 1 besøg hver 9. uge	1.330 DKK DRG25015 04MA98, MDC04 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
	>6 mdr: 1 besøg hver 3. cyklus		Diagnosekode DC349, Kræft i lunge UNS
	Efter progression 1 besøg hver 9. uge		
Blodprøvetagning	Under behandling med amivantamab:	Uanset progression: Hver 3. måned (separat besøg)	1,330 DKK DRG25015 04MA98, MDC04 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
	Ét besøg for hver administration (separat besøg en eller to dage før administration)		Diagnosekode DC349, Kræft i lunge UNS
	Derefter:		
	Hver 3. måned (separat besøg)		

6.2.3 Omkostninger til uønskede hændelser

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser forbundet med hhv. amivantamab i komb. med lazertinib fremgår af Tabel 27. Ansøger inkluderer desuden omkostninger til håndtering af uønskede hændelser forbundet med efterfølgende behandling (se ansøgning).



Tabel 27. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnosekode og DRG-gruppe	Enhedsomkostning
	Amivantamab + lazertinib	Osimertinib		
Acneiform dermatitis	8,8%	0,0%	09MA98-	1,578
Forhøjet alaninaminotransferase	6,7%	1,9%	07MA98	2,072
Hypoalbuminæmi	6,4%	0,0%	07MA98-	2,072
Paronyki	11,6%	0,5%	09MA98	1,578
Infusionsrelateret reaktion	6,4%	0,0%	21MA01- Allergiske og allergi lignende reaktioner	5,163
Udslæt	17,3%	0,7%	09MA98	1,578
Lungebetændelse	5,2%	5,1%	16MA98	2,208
Lungeemboli	8,6%	2,8%	04MA04- Lungeemboli.	34,499
VTE (grad ≤ 2)	27,8%	6,8%	16MA98	2,208

Medicinerådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Medicinerådet inkluderer omkostninger til håndtering af uønskede hændelser af grad ≥ 3 med incidens $\geq 5\%$ i minimum én af behandlingsarmene, og hvor forskellen mellem intervention og komparator er $\geq 3\%$ -point. For VTE inkluderes grad ≤ 2 . Se Medicinerådets antagelser vedr. uønskede hændelser i Tabel 28.

Medicinerådet ekskluderer omkostninger til håndtering af uønskede hændelser i forbindelse med efterfølgende behandling, da fordelingen af efterfølgende behandling på tværs af behandlingsarmene forventes sammenlignelig. På tværs af behandlingsarmene vil der kunne være mindre forskelle i timingen og andelen af patienter, der oplever uønskede hændelser ved efterfølgende behandling, men dette vurderes at have minimal betydning for de samlede inkrementelle omkostninger, og medtages derfor ikke.



Tabel 28. Medicinrådets analyse: Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnosekode og DRG-gruppe	Enhedsomkostning
	Amivantamab + lazertinib	Osimertinib		
Akneiform dermatitis	8,8%	0,0%	09MA98	1,578
Forhøjet alaninaminotransferase	6,7%	1,9%	07MA98	2,072
Hypoalbuminæmi	6,4%	0,0%	07MA98	2,072
Paronyki	11,6%	0,5%	09MA98	1,578
Infusionsrelateret reaktion	6,4%	0,0%	21MA01	5,163
Udslæt	17,3%	0,7%	09MA98	1,578
Lungeemboli	8,6%	2,8%	04MA04-Lungeemboli.	34,499
VTE (grad ≤ 2)	27,8%	6,8%	16MA98	2,208

6.3 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til IV administration af amivantamab (4,5 timer), subkutan administration (2 timer), monitorering (1 time) og transporttid.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser for patienttid, men antager at blodprøvebesøg vare 30 min. og foregår 1-2 dage forud for onkologbesøg (selvstændigt besøg med dertilhørende transportomkostninger).

Medicinrådet vurderer, at den reelle patienttid for lægemiddeladministration kan være underestimeret, da ventetid forbundet med administration af lægemidlerne ikke forventes at være inkluderet. Dette forventes at have mindre betydning for de samlede inkrementelle omkostninger.



7. Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 29.

Tabel 29. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Fremskrivning af OS for amivantamab + lazertinib	Weibull	Generaliseret gamma	Afsnit 3.3.3
Dosering af osimertinib	4,3 % reduceres til 40 mg	33,3 % reduceres til 40 mg I praksis ingen betydning, da pris per pakning er uafhængig af dosis.	Afsnit 3.2.3
Andel under 80 kg.	75%	65%	Afsnit 6.1
Gennemsnitsvægt	70,4 kg	75 kg	
Halv-cyklus korrektion ved tabletbehandlinger (osimertinib og lazertinib)	Inkluderes	Ekskluderes	
Gennemsnitlig alder	62 år	65 år	Afsnit 2.2
Komedicinering	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 6
Efterfølgende behandling, inkl. uønskede hændelser ved efterfølgende behandling	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 6.1.1
Behandlingsmonitorering	Tabel 24	Tabel 25	Afsnit 6.2.2
Uønskede hændelser	Tabel 26	Tabel 27	Afsnit 6.2.3
Patientomkostninger	Afsnit 6.3		



8. Resultater

8.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Resultatet af Medicinrådets analyse viser, at den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient er ca. 0,46 QALY (0,58 leveår), mens de inkrementelle omkostninger er ca. ■■■■■ DKK lavere for kombinationsbehandlingen. Dermed er den nye behandling billigere og bedre. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 1,5 mio. DKK, mens ICER er ca. 3,2 mio. DKK pr. QALY.

QALY-gevinsten er primært drevet af, at amivantamab i komb. med lazertinib udskyder tid til progression, og derfor har en positiv effekt på patienternes overlevelse. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af de inkrementelle lægemiddelomkostninger. Behandlingsforløbet med amivantamab i komb. med lazertinib indebærer hyppigere hospitalsbesøg sammenlignet med osimertinib, hvorfor der er højere hospitals- og patientomkostninger forbundet med amivantamab i komb. med lazertinib.

Tabel 30. Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed

	Amivantamab + lazertinib	Osimertinib	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Administration	60.211	0	60.211
Monitorering	58.908	33.677	25.231
Uønskede hændelser	4.757	1.174	3.582
Patientomkostninger	60.473	2.983	57.490
Totale omkostninger	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Totale leveår	3,99	3,41	0,58
Totale QALY	3,42	2,96	0,46

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 2.527.610
	Beregnet med SAIP: Billigere og bedre
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 3.169.310
	Beregnet med SAIP: Billigere og bedre



8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Tabel 31. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen) (DKK/QALY)
Resultatet af hovedanalysen			0,46	■	Billigere og bedre
Amivantamab + lazertinib: OS Afsnit 3.3.3 og 4.2	Gompertz fremfor generaliseret gamma fordeling (■) i hovedanalysen)	Der er en risiko for, at overlevelsesgevinsten er lavere end i hovedanalysen.	0,32	■	Billigere og bedre
Amivantamab + lazertinib: OS og TTD Afsnit 3.3.3 og 4.2	OS 2-spline hazard fremfor generaliseret gamma fordeling (■) i hovedanalysen) TTD Weibull fremfor eksponentiel (gns. behandlingsvarighed på ■ år i hovedanalysen)	Det er usikkert, om der vil være en post-progressionsoverlevelsesgevinst. I følsomhedsanalysen modelleres en post-progressionsoverlevelsesgevinst på 6,5 mdr. vs. 0,1 mdr. i hovedanalysen + en tilsvarende længere behandlingsvarighed	0,79	■	Billigere og bedre
Nytteværdier i begge behandlingsarme Afsnit 5.3	Nytteværdi i PD sænkes med 5 %	Generelt er faldet mellem PF og PD lavt, så følsomhedsanalysen skal belyse betydningen af et større fald.	0,47	■	Billigere og bedre



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen) (DKK/QALY)
Nytteværdier i begge behandlingsarme Afsnit 5.3	Nytteværdier baseret på stadiespecifikke fremfor behandlingsafhængige nytteværdier i PF	Usikkert hvor stor forskellen i livskvalitet er mellem behandlingsarmene under progressionsfri sygdom. I følsomhedsanalysen antages det, at der ikke er forskel.	0,50		Billigere og bedre

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Flere af Medicinrådets modelændringer vedr. behandlingsmonitorering og patientomkostninger er ikke kompatible med den eksisterende PSA. Der er derudover væsentlige strukturelle usikkerheder vedr. valg af ekstrapolationsmodel til fremskrivning af overlevelse og behandlingsvarighed for amivantamab + lazertinib, herunder sammenhængen mellem valg af fremskrivningsmodel for de to effektmål. Derfor vurderer Medicinrådet, at en probabilistisk analyse ikke er meningsfuldt, og at usikkerheden bedst belyses med deterministiske følsomhedsanalyser.

9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 32 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 8.2.

Tabel 32. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Størrelsesorden og sammenhæng mellem behandlingsvarighed og overlevelsesgevinst	Relativt til patienternes prognose, er der kort opfølgning for OS og der er ingen erfaring med at give amivantamab + lazertinib i dansk klinisk praksis. Derfor er der både væsentlig usikkerhed	Følsomhedsanalyser, hvor der både estimeres en lidt kortere og længere post-progressionsoverlevelse viser, at den nye behandling er billigere og bedre. Medicinrådet vurderer dog fortsat, at der er usikkerhed forbundet med



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Afsnit 4.2	forbundet med overlevelsesgevinsten og sammenhængen mellem behandlingsvarighed og overlevelsesgevinst.	sammenhængen mellem behandlingsvarighed og effekt.
Parameter		
Den samlede parameterusikkerhed	Flere af Medicinrådets modelændringer vedr. behandlingsmonitorering og patientomkostninger er ikke kompatible med den eksisterende PSA. Derudover er der væsentlige strukturelle usikkerheder vedr. valg af ekstrapolationsmodel til fremskrivning af overlevelse og behandlingsvarighed for amivantamab + lazertinib, herunder sammenhængen mellem valg af fremskrivningsmodel for de to effektmål.	Den probabilistiske analyse er ikke meningsfuld og den samlede parameterusikkerhed belyses ikke.

10. Budgetkonsekvenser

10.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at 198 patienter er kandidater til behandling med amivantamab i komb. med lazertinib, og at markedsoptaget vil starte med 30 % i år 1, 40 % i år 2, 60 % i år 3, 70 % i år 4 og 80 % i år 5.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet vurderer, at 100 nye patienter årligt vil modtage behandling med amivantamab + lazertinib i dansk klinisk praksis ved anbefaling.

Tabel 33. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales				



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Amivantamab + lazertinib	100	100	100	100	100
Osimertinib	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Amivantamab + lazertinib	0	0	0	0	0
Osimertinib	100	100	100	100	100

10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer på baggrund af den sundhedsøkonomiske hovedanalyse, at anbefaling af amivantamab + lazertinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 125,3 mio. DKK i år 5.

Tabel 34. 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]



11. Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Lungecancer - Kirurgisk behandling [internet]. 2023. (Klinisk Retningslinje | Kræft). Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlcg/dlcg_kir_bh_v.3.0_admgodk_14.12.2023.pdf
2. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27:v1–27.
3. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res*. 2016;5(3):288–300.
4. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2023 [internet]. 2024. Tilgængelig fra: <https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2024/12/DLCR-%C3%85rsrapport-2023.pdf>
5. Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer*. 2013;81(2):288–93.
6. Sari S, Andayani TM, Endarti D, Widayati K. Health-Related Quality of Life in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients with Mutation of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) in Indonesia. *Rese Jour of Pharm and Technol*. 2020;13(1):443.
7. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Rybrevant.
8. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Lazcluze.
9. European Medicines Agency. Assessment report - Lazcluze. 2024.
10. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet. 2024.
11. Danske Lunge Cancer Gruppe. Pallierende onkologisk behandling af onkogen-dreven ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2024. (Klinisk Retningslinje | Kræft). Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlcg/dlcg_pal_onkogen_dreven_nscl_v.1_admgodk_010724.pdf
12. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Kurativ behandling af lokal avanceret ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2024. (Klinisk Retningslinje | Kræft). Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlcg/dlcg_kurativ_bh_lokal_avan_ikke_v.3.0_admgodk_030724.pdf
13. Shang S, Wang R, Wang F, Wu M, Chen D, Yu J. Treatment Patterns for Patients With Unresected Stage III NSCLC: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database. *Front Oncol*. 2022;12:874022.



14. 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.
15. 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*. 2021;4(11):e2131892.
16. Medicinrådet. Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft - Medicinrådets behandlingsvejledning. 2025.
17. Castellanos E, Feld E, Horn L. Driven by Mutations: The Predictive Value of Mutation Subtype in EGFR -Mutated Non–Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(4):612–23.
18. Medicinrådet. Amivantamab (Rybrevant) [internet]. 2023. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/lægemidler-og-indikationsudvidelser/a/amivantamab-rybrevant-lungekraeft>
19. Medicinrådet. Amivantamab (Rybrevant) i kombination med carboplatin og pemetrexed [internet]. 2025. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/lægemidler-og-indikationsudvidelser/a/amivantamab-rybrevant-i-kombination-med-carboplatin-og-pemetrexed-lungekraeft>
20. 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.
21. Felip E, Cho BC, Gutiérrez V, Alip A, Besse B, Lu S, et al. Amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in first-line *EGFR*-mutant advanced non-small-cell lung cancer with biomarkers of high-risk disease: a secondary analysis from MARIPOSA. *Annals of Oncology*. 2024;35(9):805–16.
22. Johnson & Johnson. Clinical Summary - Final Overall Survival Analysis (Data cut-off 04 December 2024) - A Phase 3, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with *EGFR*-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MARIPOSA). Data on file. 2024.
23. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, *EGFR* -Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41–50.
24. Knuuttila A, Nurmi L, Vänni P, Edwards J, Ekblom M, Luccarini I, et al. 71P: FIN-EGFRprint: A retrospective observational study to investigate treatments and outcomes in patients with epidermal growth factor receptor-mutated (*EGFRm*) advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) in Finland. *Journal of Thoracic Oncology*. 2025;20(3):S54.



25. Leighl NB, Akamatsu H, Lim SM, Cheng Y, Minchom AR, Marmarelis ME, et al. Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor–Mutated Non–Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study. *JCO*. 2024;42(30):3593–605.
26. European Medicines Agency. Assessment report - Rybrevant. 2025.



12. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende 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
Eva Boysen Fynboe Ebert <i>Speciallæge</i>	Region Midtjylland
Irina Lodina <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Rikke Andersen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Annie Lorenzen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Lungemedicinsk Selskab
Steen Riisgaard de Blanck (næstforperson) <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Kasper Simonsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Hjørdis Hjalting Schmidt <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Niels Christensen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Lungemedicinsk Selskab



13. Versionslog

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



14. Bilag

14.1 Godkendte indikationer af amivantamab hos EMA

Tabel 35. Oversigt over godkendte indikationer af amivantamab hos EMA

Indikation	Medicinrådets vurdering
Amivantamab er indiceret som monoterapi til voksne patienter med fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med aktiverende EGFR exon 20-insertionsmutationer, når tidligere behandling med platinbaseret kemoterapi ikke har været tilstrækkelig effektiv.	Ikke anbefalet
Amivantamab i kombination med lazertinib er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden NSCLC med EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 L858R-substitutionsmutationer.	Igangværende vurdering
Amivantamab i kombination med carboplatin og pemetrexed er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskreden NSCLC med EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 L858R-substitutionsmutationer, hvor tidligere behandling, inklusive EGFR-TKI, ikke har været tilstrækkelig effektiv.	Ikke vurderet i Medicinrådet
Amivantamab i kombination med carboplatin og pemetrexed er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskreden NSCLC med aktiverende EGFR exon 20-insertionsmutationer, der endnu ikke har modtaget systemisk behandling for sygdommen.	Ikke anbefalet



14.2 PALOMA-3

14.2.1 Studiedesign

PALOMA-3 igangværende, randomiseret, open-label fase III-studie, som har til formål at sammenligne farmakokinetik, effekt og sikkerhed af amivantamab SC i komb. med lazertinib med amivantamab IV i komb. med lazertinib. Studiet udføres med henblik på at optimere administrationen af amivantamab blandt patienter med EGFR-muteret lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), som har haft sygdomsprogression under eller efter behandling med osimertinib (eller en anden godkendt 3. generations EGFR-TKI) og platinbaseret kemoterapi.

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 i følgende studiearme:

- Arm A bestående af amivantamab SC i komb. med lazertinib (n = 206)
 - Amivantamab SC givet med en dosis på 1.600 mg til patienter med en kropsvægt under 80 kg og 2.240 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.
 - Lazertinib blev administreret oralt i en dosis på 240 mg én gang dagligt.
- Arm B bestående af amivantamab IV i komb. med lazertinib (n = 212)
 - 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.
 - Lazertinib blev administreret oralt i en dosis på 240 mg én gang dagligt.

Blinding var ikke mulig i PALOMA-3, da de to amivantamab-formuleringer anvendte forskellige administrationsveje. På tidspunktet for datacut d. 3. januar 2024 var den mediane opfølgning 7,0 måneder.

Patienterne blev stratificeret efter tilstedeværelse af hjernemetastaser ved baseline (til stede vs. fraværende), EGFR-mutation (L858R vs. ex19del), race (asiatisk vs. ikke-asiatisk) og seneste behandling (osimertinib [eller en anden godkendt tredje generations EGFR-TKI] vs. kemoterapi).

Studiet inkluderede voksne patienter med histologisk eller cytologisk bekræftet avanceret eller metastatisk NSCLC med EGFR ex19del eller Exon 21 L858R mutation, som havde progression efter osimertinib eller anden godkendt 3. generations EGFR TKI og platinbaseret kemoterapi. Patienterne skulle have mindst én målbar læsion, en ECOG performance status på 0–1, og tidligere behandlingsbivirkninger måtte maksimalt være grad 1 eller det samme som ved baseline. Patienter blev ekskluderet, hvis de havde modtaget yderligere cytotoxisk eller målrettet behandling, havde fået nylig palliativ strålebehandling, symptomer fra hjernemetastaser, leptomeningeal sygdom, ubehandlet spinalkanal-kompression, ukontrolleret tumorrelateret smerte eller tidligere ILD.

Studiets primære endepunkter var den observerede serumkoncentration af amivantamab før dosis på dag 1 i cyklus 2 (C_{through}), målt umiddelbart før den næste



administration af lægemidlet, samt arealet under koncentration-tid kurven (AUC) fra dag 1 til dag 15 i cyklus 2, som angiver den samlede eksponering af amivantamab over denne periode. Studiets sekundære endepunkter omfatter ORR, PFS, OS, sikkerhed og patientrapporterede outcomes (PROs) målt ved TASQ samt procesmålinger, herunder deltagernes stole tid (chair time), varighed af behandlingsadministration, aktiv sundhedspersonaletid (forberedelse, administration, overvågning) og deltagerens samlede tid i behandlingsrummet.

Alle effektanalyser blev opgjort for *intention-to-treat* (ITT)-populationen, mens sikkerhedsanalyser inkluderede alle patienter, der havde fået ≥ 1 doser af behandlingen i den pågældende studiearm.

14.2.2 Baselinekarakteristika i PALOMA-3

Tabel 36. Studiepopulations baselinekarakteristika i PALOMA-3 [25]

	Arm A	Arm B
	Amivantamab SC + lazertinib (n = 206)	Amivantamab IV + lazertinib (n = 212)
Alder		
Median (interval), år	61,0 (35-82)	62,0 (29-81)
< 50 år, n (%)	28 (13,6)	29 (13,7)
50-64 år, n (%)	105 (51,0)	91 (42,9)
65-74 år, n (%)	55 (26,7)	70 (33,0)
≥ 75 år, n (%)	18 (8,7)	22 (10,4)
Køn		
Kvinder, n (%)	138 (67,0)	141 (66,5)
Mænd, n (%)	68 (33,0)	71 (33,5)
Race		
Asiatisk, n (%)	126 (61,2)	129 (60,8)
Sort eller afroamerikaner, n (%)	1 (0,5)	3 (1,4)
Hvid, n (%)	78 (37,9)	77 (36,3)
Blandet, n (%)	0	1 (0,5)
Ikke rapporteret, n (%)	1 (0,5)	2 (0,9)



	Arm A	Arm B
	Amivantamab SC + lazertinib (n = 206)	Amivantamab IV + lazertinib (n = 212)
Kropsvægt		
Median (interval)	61,8 (35-130)	60,1 (33-150)
< 80 kg, n (%)	184 (89,3)	184 (86,8)
≥ 80 kg, n (%)	22 (10,7)	28 (13,2)
Region ved indskrivning		
Nordamerika, n (%)	19 (9,2)	30 (14,2)
Sydamerika, n (%)	11 (5,3)	17 (8,0)
Europa, n (%)	38 (18,4)	40 (18,9)
Asien, n (%)	126 (61,2)	120 (56,6)
Oceanien, n (%)	12 (5,8)	5 (2,4)
Baseline ECOG Performance Status		
0, n (%)	58 (28,2)	61 (28,8)
1, n (%)	148 (71,8)	151 (71,2)
Historik med rygning		
Yes, n (%)	65 (31,6)	67 (31,6)
No, n (%)	141 (68,4)	145 (68,4)
Historik med hjernemetastaser		
Til stede, n (%)	70 (34,0)	72 (34,0)
Fraværende, n (%)	136 (66,0)	140 (66,0)
Mutationstype ved randomisering		
Ex19del, n (%)	135 (65,5)	138 (65,1)
Exon 21 L858R, n (%)	71 (34,5)	74 (34,9)
Primær diagnose – NSCLC-subtype		

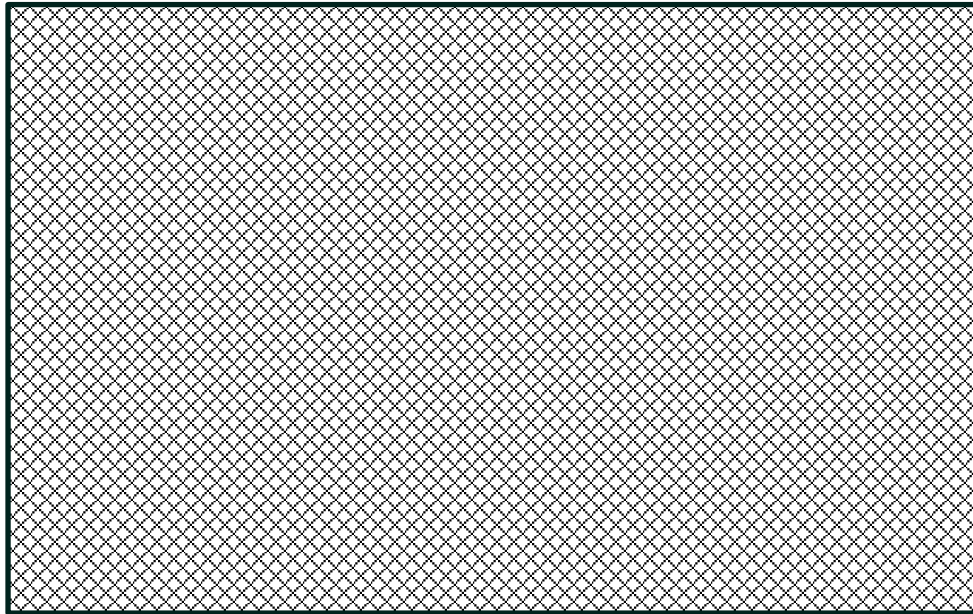


	Arm A	Arm B
	Amivantamab SC + lazertinib (n = 206)	Amivantamab IV + lazertinib (n = 212)
Adenokarcinom	204 (99,0)	207 (97,6)
Storcellet karcinom	1 (0,5)	1 (0,5)
Planocellulær karcinom	1 (0,5)	3 (1,4)
Andet	0	1 (0,5)
Sidste behandling før randomisering		
Osimertinib	91 (44,2)	96 (45,3)
Kemoterapi	115 (55,8)	116 (54,7)
Tid siden første lungekræftdiagnose		
Median (interval), måneder	34,513 (2,76-191,34)	33,725 (6,05-156,85)
Tid siden metastatisk sygdomsdiagnose		
Median (interval), måneder	32,723 (0,85-168,97)	29,700 (0,56-142,55)

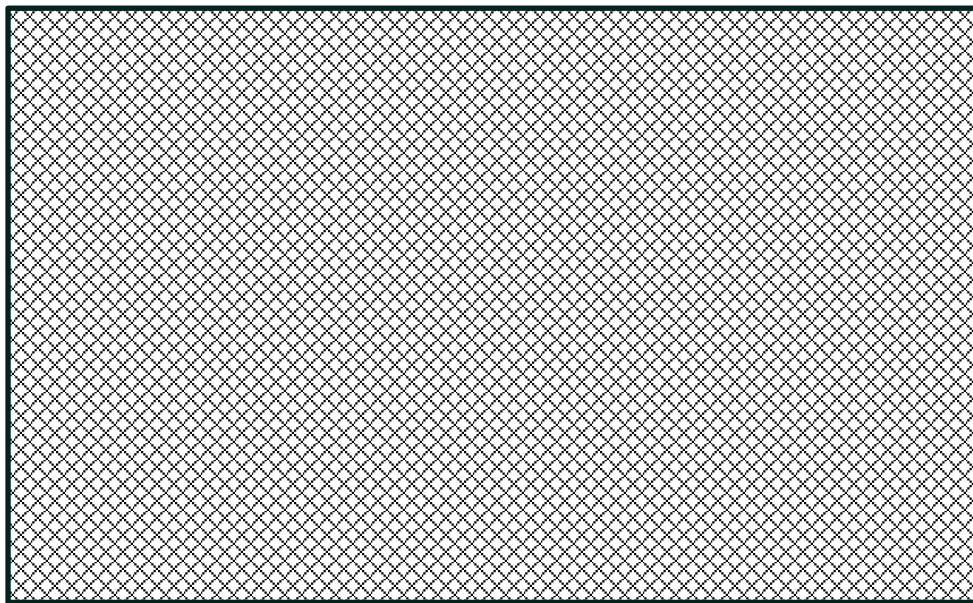




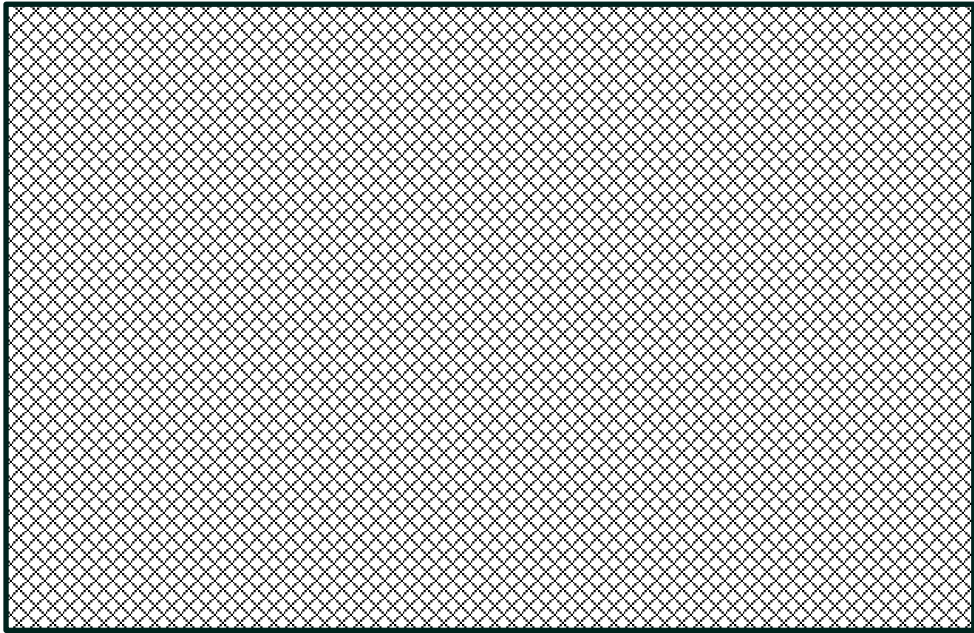
14.4 Fremskrivning af OS



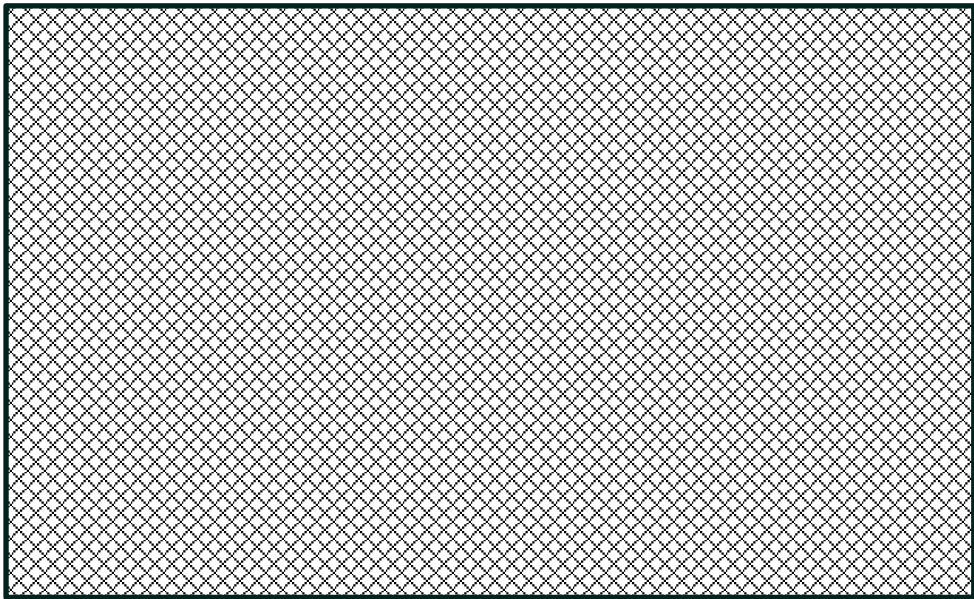
Figur 25. Log-kumulative hazard plot for OS



Figur 26. Schoenfeld-residual plots for OS

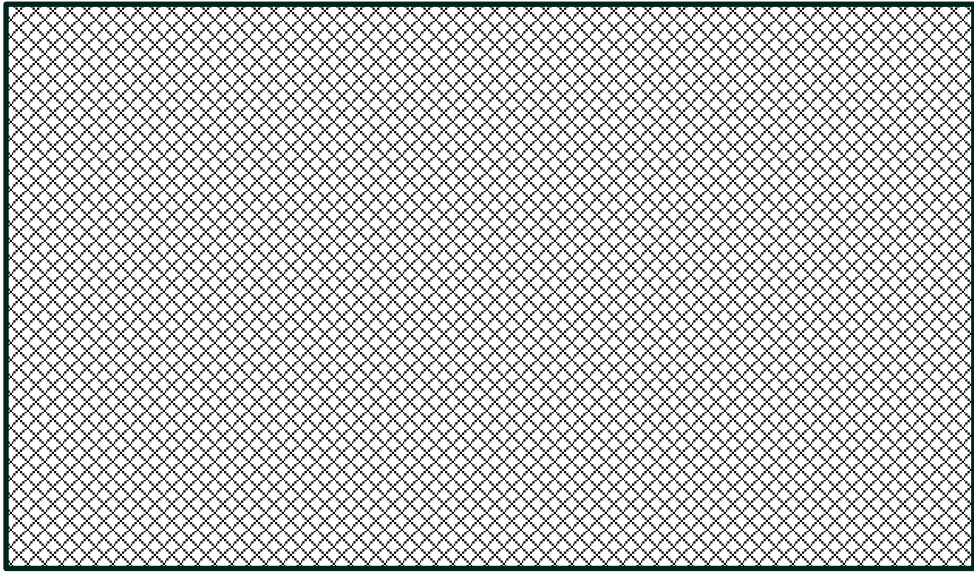


Figur 27. Udglattede hazard plots for Amivantamab i komb. med Lazertinib, OS

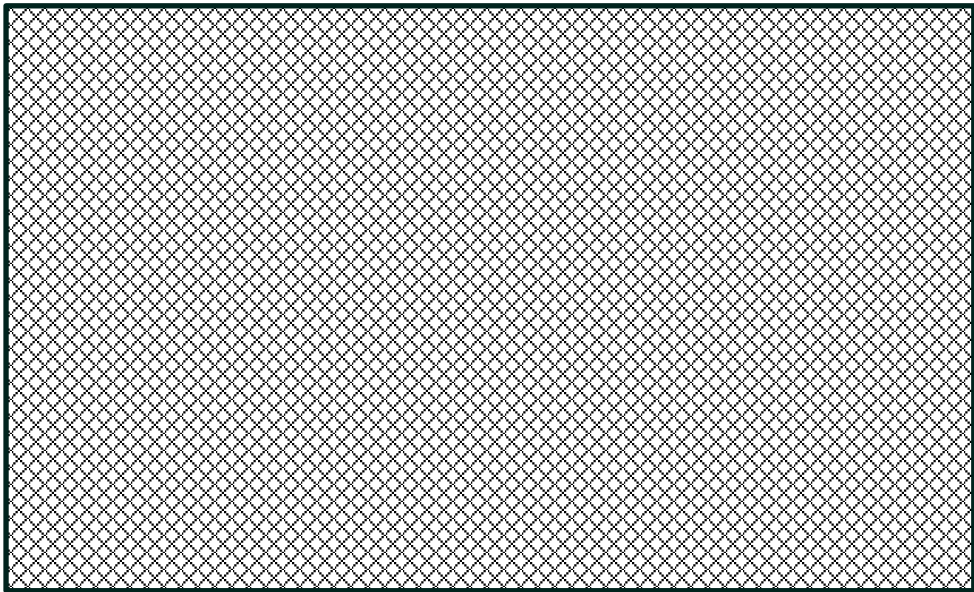


Figur 28. Udglattede hazard plots for Osimertinib, OS

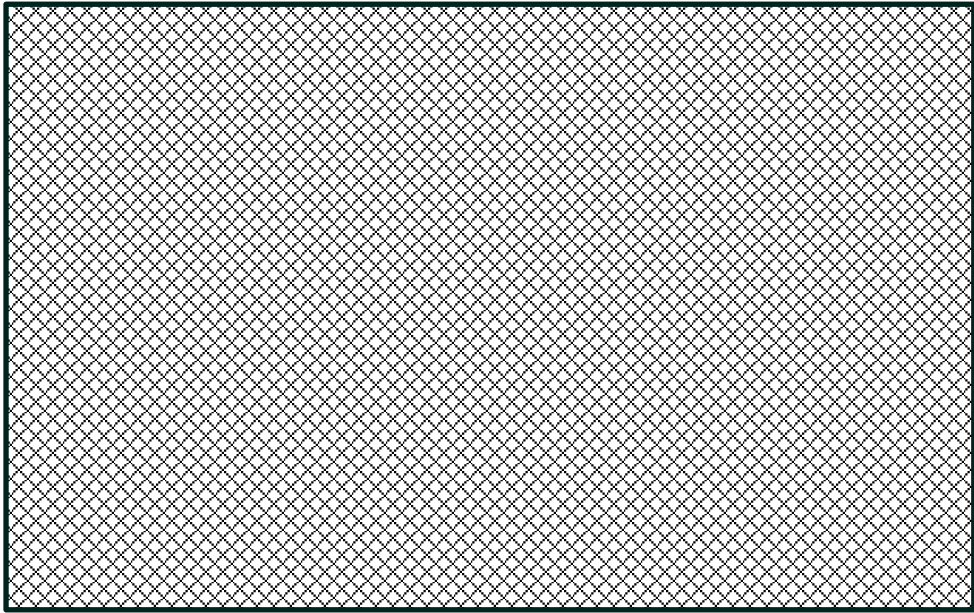
14.5 Fremskrivning af PFS



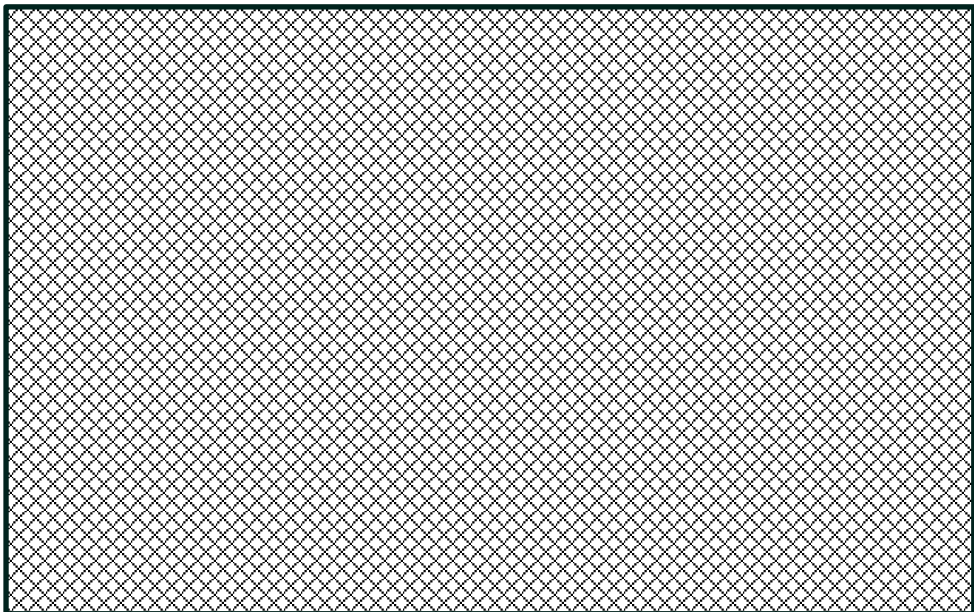
Figur 29. Log-kumulative hazard plot for PFS



Figur 30. Schoenfeld-residual plots for PFS



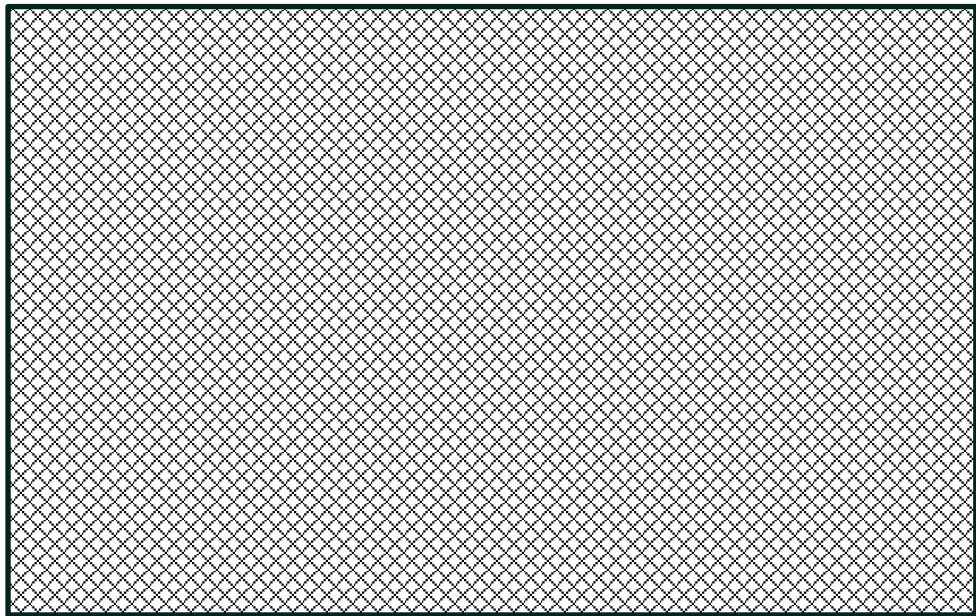
Figur 31. Udglattede hazard plots for Amivantamab i komb. med Lazertinib, PFS



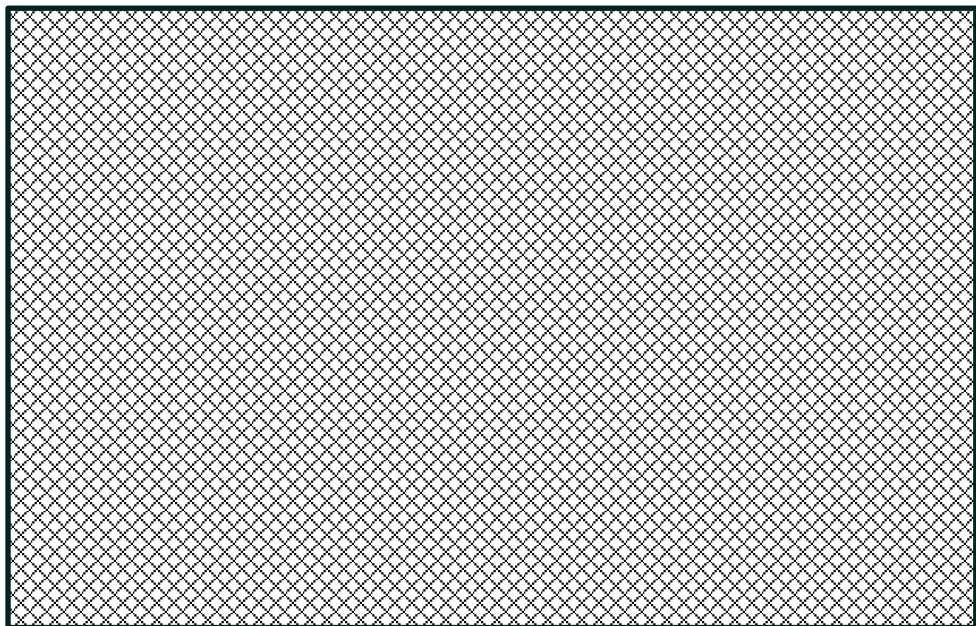
Figur 32. Udglattede hazard plots for Osimertinib, PFS



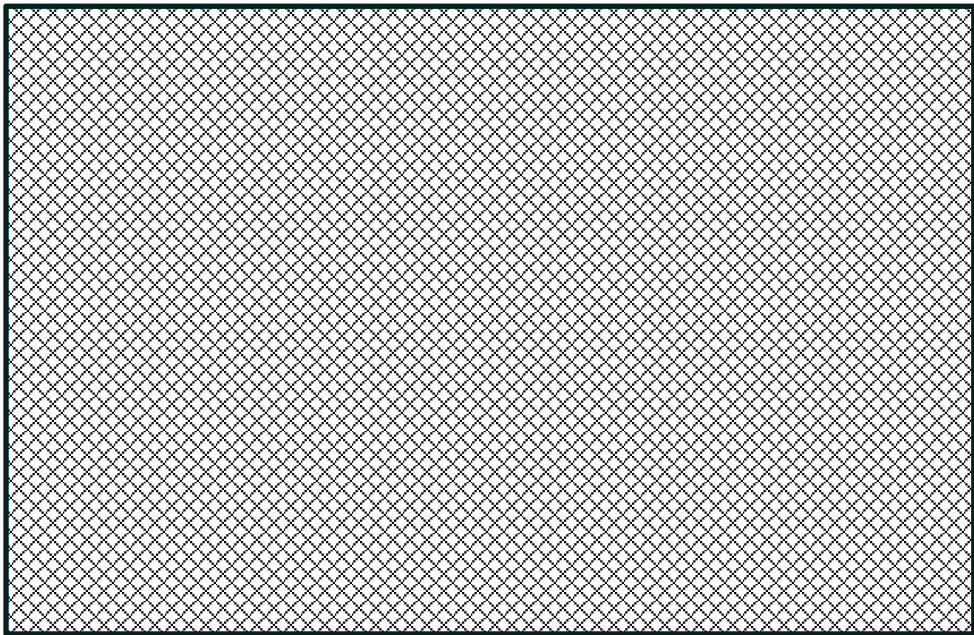
14.6 Fremskrivning af TTTD



Figur 33. Udglattede hazard plots for amivantamab alene, TTTD



Figur 34. Udglattede hazard plots for lazertinib alene, TTTD



Figur 35. Udglattede hazard plots for osimertinib, TTTD

14.7 Sikkerhed

Tabel 38. Oversigt over uønskede hændelser med en forekomst på $\geq 15\%$ i mindst én af behandlingsarmene (datacut: 11. august 2023) [20]

	Amivantamab + lazertinib (n = 421)		Osimertinib (n = 428)	
	Alle	Grad ≥ 3	Alle	Grad ≥ 3
Paronyki	288 (68)	46 (11)	121 (28)	2 (<1)
Infusionsrelateret reaktion	265 (63)	27 (6)	0	0
Udslæt	260 (62)	65 (15)	131 (31)	3 (1)
Hypoalbuminæmi	204 (48)	22 (5)	26 (6)	0
Forhøjet alanin-aminotransferase	152 (36)	21 (5)	57 (13)	8 (2)
Perifert ødem	150 (36)	8 (2)	24 (6)	0
Forstoppelse	123 (29)	0	55 (13)	0
Diarré	123 (29)	9 (2)	190 (44)	3 (1)



	Amivantamab + lazertinib (n = 421)		Osimertinib (n = 428)	
	Alle	Grad ≥ 3	Alle	Grad ≥ 3
Akneiform dermatitis	122 (29)	35 (8)	55 (13)	0
Stomatitis	122 (29)	5 (1)	90 (21)	1 (<1)
Forhøjet ASAT	121 (29)	14 (3)	58 (14)	5 (1)
Covid-19	111 (26)	8 (2)	103 (24)	9 (2)
Nedsat appetit	103 (24)	4 (1)	76 (18)	6 (1)
Pruritus	99 (24)	2 (<1)	73 (17)	1 (<1)
Anæmi	96 (23)	16 (4)	91 (21)	7 (2)
Kvalme	90 (21)	5 (1)	58 (14)	1 (<1)
Hypokalcæmi	88 (21)	9 (2)	35 (8)	0
Asteni	78 (19)	12 (3)	46 (11)	4 (1)
Lungeemboli	73 (17)	35 (8)	20 (5)	10 (2)
Træthed	70 (17)	6 (1)	42 (10)	4 (1)
Muskelspasmer	70 (17)	2 (<1)	32 (7)	0
Tør hud	67 (16)	1 (<1)	60 (14)	1 (<1)
Trombocytopeni	66 (16)	1 (<1)	84 (20)	5 (1)
Hoste	65 (15)	0	88 (21)	0
Ekstremitetssmerter	64 (15)	1 (<1)	22 (5)	0
Dyspnø	51 (12)	6 (1)	68 (16)	17 (4)
Leukopeni	26 (6)	1 (<1)	66 (15)	0



14.8 Helbredsrelateret livskvalitet

14.8.1 Besvarelser i EQ-5D-5L

Tabel 39. Oversigt over besvarelser for hver dataindsamling siden randomisering i hver studiearm - EQ-5D-5L (præ-progression) (datacut: 4. december 2024)

Tidspunkt	HRQoL-population		Manglende		Forventet at gennemføre, n		Gennemførte, n (%)	
	Patienter ved randomisering, n		Patienter for hvem data mangler, n (% af patienter ved randomisering)		Patienter "at risk" ved tidspunkt, n		Patienter som gennemførte, n (% af patienter forventet at gennemføre)	
	A+L	O	A+L	O	A+L	O	A+L	O
Baseline	429	429	■	■	■	■	■	■
Cyklus 2	429	429	■	■	■	■	■	■
Cyklus 3	429	429	■	■	■	■	■	■
Cyklus 5	429	429	■	■	■	■	■	■
Cyklus 7	429	429	■	■	■	■	■	■
Cyklus 9	429	429	■	■	■	■	■	■
Cyklus 11	429	429	■	■	■	■	■	■
Cyklus 13	429	429	■	■	■	■	■	■
Cyklus 15	429	429	■	■	■	■	■	■
Cyklus 17	429	429	■	■	■	■	■	■
Cyklus 19	429	429	■	■	■	■	■	■
Cyklus 21	429	429	■	■	■	■	■	■
Cyklus 23	429	429	■	■	■	■	■	■
Cyklus 25	429	429	■	■	■	■	■	■
Cyklus 27	429	429	■	■	■	■	■	■



Tidspunkt	HRQoL-population		Manglende		Forventet at gennemføre, n		Gennemførte, n (%)	
	Patienter ved randomisering, n		Patienter for hvem data mangler, n (% af patienter ved randomisering)		Patienter "at risk" ved tidspunkt, n		Patienter som gennemførte, n (% af patienter forventet at gennemføre)	
Cyklus 29	429	429						
Cyklus 31	429	429						
Cyklus 33	429	429						

14.8.2 Patientkarakteristika for responders og non-responders af EQ-5D-5L

Tabel 40. Patientkarakteristika for responders og non-responders af EQ-5D-5L

	Responders		Non-responders		Total	
	A+L	O	A+L	O	A+L	O
Alder						
<65 år						
≥65 år to <75 år						
≥75 år						
Køn						
Kvinder						
Mænd						
Etnicitet						
Amerikansk indianer eller indfødt fra Alaska						
Asiatisk						



	Responders		Non-responders		Total	
	A+L	O	A+L	O	A+L	O
Sort	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Indfødt hawaiianer eller stillehavsøboer	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Hvid	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Blandet	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Ukendt	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Kropsvægt						
≥80 kg	☐	☐	☐	☐	☐	☐
<80 kg	☐	☐	☐	☐	☐	☐
ECOG performance status						
0	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Histologisk type ved første diagnose						
Adenokarcinom	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Storcellet karcinom	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Planocellulært karcinom	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Andet	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Ikke rapporteret	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Historik med metastaser						
Hjerne	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Lever	☐	☐	☐	☐	☐	☐



	Responders		Non-responders		Total	
	A+L	O	A+L	O	A+L	O
Historik med rygning						
Ja	■	■	■	■	■	■
Nej	■	■	■	■	■	■
Type af EGFR-mutation						
Ex19del	■	■	■	■	■	■
Exon 21 L858R	■	■	■	■	■	■

14.8.3 Resultater for EQ-5D-5L

Tabel 41. Resultat for HRQoL EQ-5D-5L, præ-progression (datacut: 4. december 2024)

	Amivantamab + lazertinib		Osimertinib		Forskel (95% CI)
	n	Gennemsnit (SE)	n	Gennemsnit (SE)	
Baseline	■	■	■	■	■
Cyklus 2	■	■	■	■	■
Cyklus 3	■	■	■	■	■
Cyklus 5	■	■	■	■	■
Cyklus 7	■	■	■	■	■
Cyklus 9	■	■	■	■	■
Cyklus 11	■	■	■	■	■
Cyklus 13	■	■	■	■	■
Cyklus 15	■	■	■	■	■
Cyklus 17	■	■	■	■	■
Cyklus 19	■	■	■	■	■
Cyklus 21	■	■	■	■	■
Cyklus 23	■	■	■	■	■
Cyklus 25	■	■	■	■	■



	Amivantamab + lazertinib				Osimertinib			
Cyklus 27								
Cyklus 29								
Cyklus 31								
Cyklus 33								

14.8.4 Besvarelser i EORTC-QLQ-C30

Tabel 42. Oversigt over besvarelser for hver dataindsamling siden randomisering i hver studiearm - EORTC-QLQ-C30 (datacut: 4. december 2024)

Tidspunkt	HRQoL-population		Manglende		Forventet at gennemføre, n		Gennemførte, n (%)	
	Patienter ved randomisering, n		Patienter for hvem data mangler, n (% af patienter ved randomisering)		Patienter "at risk" ved tidspunkt, n		Patienter som gennemførte, n (% af patienter forventet at gennemføre)	
	A+L	O	A+L	O	A+L	O	A+L	O
Baseline	429	429						
Cyklus 2	429	429						
Cyklus 3	429	429						
Cyklus 5	429	429						
Cyklus 7	429	429						
Cyklus 9	429	429						
Cyklus 11	429	429						
Cyklus 13	429	429						
Cyklus 15	429	429						
Cyklus 17	429	429						
Cyklus 19	429	429						
Cyklus 21	429	429						



Tidspunkt	HRQoL-population		Manglende		Forventet at gennemføre, n		Gennemførte, n (%)	
Cyklus 23	429	429						
Cyklus 25	429	429						
Cyklus 27	429	429						
Cyklus 29	429	429						
Cyklus 31	429	429						
Cyklus 33	429	429						

14.8.5 Resultater for HRQoL EORTC-QLQ-C30

Tabel 43. Resultat for HRQoL EORTC-QLQ-C30 (datacut: 4. december 2024)

Cyklus	Amivantamab + lazertinib			Osimertinib		
	n	Gennemsnitlig ændring	95% CI	n	Gennemsnitlig ændring	95% CI
Cyklus 2						
Cyklus 3						
Cyklus 5						
Cyklus 7						
Cyklus 9						
Cyklus 11						
Cyklus 13						
Cyklus 15						
Cyklus 17						
Cyklus 19						
Cyklus 21						
Cyklus 23						



Cyklus	Amivantamab + lazertinib			Osimertinib		
	n	Gennemsnitlig ændring	95% CI	n	Gennemsnitlig ændring	95% CI
Cyklus 25						
Cyklus 27						
Cyklus 29						
Cyklus 31						
Cyklus 33						
Cyklus 35						
Cyklus 37						
Cyklus 39						
Cyklus 41						

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk