

Medicinrådets vurdering af osimertinib i kombination med pemetrexed og platin- baseret kemoterapi til førstelinjehandling 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 238552

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Osimertinib (Tagrisso)
Pemetrexed
Cisplatin/Carboplatin

Indikation Osimertinib er indiceret i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden NSCLC, hvis tumorer har EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-substitutionsmutationer

Lægemiddelfirma AstraZeneca

ATC-kode L01EB04 (Osimertinib)
L01BA04 (Pemetrexed)
L01XA01 (Cisplatin)
L01XA02 (Carboplatin)

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 14. marts 2025

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 9. oktober 2025

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

Rådets anbefaling 25. marts 2026



Sagsbehandling

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)

18 uger (90 arbejdsdage)

Der har været clock-stop i sagen fra den 18. februar 2026 til den 25. marts 2026 da Rådet ønskede yderligere oplysninger fra fagudvalget vedr. lungekræft vedr. behandling efter progression i klinisk praksis og relationen mellem de to behandlinger osimertinib i kombination med kemoterapi (denne behandling) og amivantamab i kombination med lazertinib.

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 osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi til førstelinjebehandling af 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 AstraZeneca.

Ikke-småcellet lungekræft med EGFR-mutationer

Ca. 5.100 patienter diagnosticeres årligt med lungekræft i Danmark [1], hvoraf ca. 80-90 % har NSCLC [2]. Én 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)-substitutionsmutationer [3].

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 helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) og påvirker dagligdags aktiviteter, følelsesmæssig trivsel samt giver øget angst og isolation [6].

Medicinrådet vurderer, at der årligt vil være cirka 100 patienter diagnosticeret med fremskreden NSCLC med EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-substitutionsmutationer, som vil være kandidater til førstelinjebehandling med osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi.

Osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi

Osimertinib (Tagrisso) er en tredjegerations tyrosinkinase inhibitor (TKI), der selektivt og irreversibelt hæmmer både aktiverende EGFR-mutationer og T790M-resistensmutation [7]. Osimertinib som monoterapi er godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) til førstelinjebehandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC med aktiverende EGFR-mutationer. I juni 2024 godkendte EMA desuden osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden NSCLC, hvis tumorer har EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-substitutionsmutationer [7].



Nuværende behandling i Danmark

For patienter med aktiverende klassiske EGFR-mutationer (EGFR exon-19 deletioner eller EGFR L858R mutationer) og performance status (PS) på 0–3 er førstelinjebehandlingen osimertinib indtil progression eller uacceptable bivirkninger [8]. For de få patienter, der ikke behandles med osimertinib (ca. 5 %), er erlotinib andet valg og gefitinib tredje valg [9]. Patienter med klassiske aktiverende EGFR-mutationer og PS 0-2 med systemisk progression kan tilbydes andenlinjebehandling med platinbaseret kemoterapi [8].

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi er baseret på en direkte sammenligning fra FLAURA2-studiet, som var et internationalt, randomiseret, open-label, fase III-studie, der havde til formål at undersøge effekt og sikkerhed af kombinationen af osimertinib med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi (cisplatin eller carboplatin) sammenlignet med osimertinib alene som førstelinjebehandling til patienter med EGFR-muteret, lokalavanceret eller metastatisk NSCLC.

Medicinrådet vurderer, at osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi forlænger progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) sammenlignet med osimertinib alene. Behandlingen forlænger også progressionsfri overlevelse i centralnervesystemet (CNS-PFS), hvilket er klinisk relevant, da en stor andel af patienterne har hjernemetastaser.

Osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi medfører flere og mere alvorlige bivirkninger end osimertinib alene, særligt i begyndelsen af behandlingen.

Medicinrådet vurderer, at behandling med osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi vil kunne resultere i en lavere helbredsrelateret livskvalitet end behandling med osimertinib alene. Dette skyldes, at kombinationen af osimertinib med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi er forbundet med flere hospitalsbesøg samt flere behandlings- og monitoreringskrævende uønskede hændelser, som kan være tidskrævende og til gene for patienterne.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en partitioned survival-model, der estimerer omkostningseffektiviteten af osimertinib i komb. med kemoterapi 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 FLAURA2-studiet. Da patienternes helbredsrelaterede livskvalitet gennemsnitligt forventes at være lavere ved tillæg af pemetrexed, anvendes under progressionsfri sygdom en lavere nytteværdi for osimertinib + kemoterapi sammenlignet med osimertinib. Efter progression forventes den helbredsrelaterede livskvalitet at være identisk uanset forudgående behandling.



På baggrund af TTD-data fra FLAURA-2 og forventninger til dansk klinisk praksis forventes det, at patienterne på grund af længere PFS gennemsnitligt vil blive behandlet længere tid med osimertinib, når behandlingen opstartes sammen med kemoterapi versus som monoterapi. I begge behandlingsarme vil man gennemsnitligt behandle efter progression. I den sundhedsøkonomiske analyse er den gennemsnitlige behandlingsvarighed med osimertinib hhv. 3,1 år og 2,5 år, når osimertinib opstartes som hhv. kombinationsbehandling og som monoterapi. Tid i PFS er hhv. 2,7 år og 2,0 år.

Resultatet af Medicinrådet analyse fremgår af Tabel A. Den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient er ca. 0,55 QALY (0,65 leveår), mens de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK/QALY. Er analysen udført med AIP, er de inkrementelle omkostninger ca. 320.000 DKK og ICERen ca. 590.000 DKK/QALY.

QALY-gevinsten er primært drevet af, at osimertinib + kemoterapi har en positiv effekt på patienternes overlevelse grundet udskudt tid til progression (præ-progressionsoverlevelsesevinst). De inkrementelle omkostninger er primært drevet af forskelle i behandlingsvarigheden for osimertinib, når osimertinib gives som hhv. monoterapi og i kombination med kemoterapi. Behandlingsforløbet med osimertinib + kemoterapi indebærer desuden flere hospitals- og patientomkostninger grundet administration af pemetrexed.

Relativt til patienternes prognose, er der kort opfølgning for OS, og der er ingen erfaring med at give osimertinib i kombination med kemoterapi i dansk klinisk praksis. Derfor er der – særligt i kombinationsarmen - væsentlig usikkerhed forbundet med valg af ekstrapolationsmodeller for OS og behandlingsvarighed.

I Medicinrådets hovedanalyse modelleres der ikke en klinisk relevant overlevelsesevinst efter progression (post-progressionsoverlevelsesevinst på 0,7 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 ikke klinisk afvises, at det vil være positivt at komme "godt fra start" – dvs. at tillægget af kemoterapi til osimertinib i starten af behandlingsforløbet også kan give en overlevelsesevinst efter første progression relativt til osimertinib monoterapi. Medicinrådet vurderer dog, at en post-progressionsoverlevelsesevinst i så fald også skal afspejle sig i en længere behandlingsvarighed for kombinationsarmen efter første progression, da man forventeligt vil fortsætte behandlingen, hvis det skønnes, at behandlingen fortsat har effekt. Medicinrådet har belyst betydningen af en post-progressionsoverlevelsesevinst i en følsomhedsanalyse, hvor der modelleres en post-progressionsoverlevelsesevinst på 4,6 mdr. (10-års OS rate på ca. [REDACTED] % vs. 4 % i hovedanalysen for kombinationsarmen) og en tilsvarende længere behandlingsvarighed for kombinationsarmen (3,4 år, dvs. ca. 3 mdr. længere end i hovedanalysen). Dette giver en QALY-gevinst på 0,75 QALYs og en ICER på ca. [REDACTED] DKK/QALY.

Omvendt kan det heller ikke afvises, at overlevelsesevinsten vil være lavere end i hovedanalysen, og en følsomhedsanalyse med en 10-års OS rate på 2,5 % i



kombinationsarmen (vs. 4 % i hovedanalysen) giver en QALY-gevinst på 0,48 QALYs og en ICER på ca. [REDACTED] DKK/QALY.

Resultatet er relativt robust overfor valg af PFS-kurve, nytteværdier og dosering af osimertinib, da pris per pakning er uafhængig af dosis/styrke.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Osimertinib + kemoterapi	Osimertinib	Forskell
Totale omkostninger	██████████	██████████	██████████
Totale leveår	4,05	3,39	0,65
Totale QALYs	3,57	3,03	0,55
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår			
		Beregnet med AIP: 494.281	
		Beregnet med SAIP: ██████████	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			
		Beregnet med AIP: 590.488	
		Beregnet med SAIP: ██████████	



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Ikke-småcellet lungekræft med EGFR-mutationer	11
1.3	Osimertinib	12
1.4	Pemetrexed	13
1.5	Platinbaseret kemoterapi	13
1.6	Nuværende behandling	13
2.	Sundhedsøkonomisk model	14
2.1	Analysetype	14
2.2	Grundantagelser	14
2.3	Datagrundlag for patientbevægelser	15
2.4	Modeltype og modelstruktur	15
3.	Effekt og sikkerhed	16
3.1	Litteratursøgning	16
3.2	Kliniske studier	17
3.2.1	FLAURA2	18
3.3	Population, intervention, komparator og effektmål	19
3.3.1	Population	20
3.3.2	Intervention	22
3.3.3	Komparator	23
3.3.4	Effektmål	24
3.4	Sammenligning af effekt	24
3.4.1	Analysemetode	24
3.4.2	Oversigt over effektestimater	24
3.4.3	Progressionsfri overlevelse (PFS)	25
3.4.4	Samlet overlevelse (OS)	28
3.4.5	Progressionsfri overlevelse i centralnervesystemet (CNS-PFS)	32
3.5	Sammenligning af sikkerhed	32
3.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	35
4.	Fremskrivning af patientbevægelser	35
4.1	Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller	35
4.1.1	Fremskrivning af behandlingsvarighed	36
4.1.2	Nyt data-cut for behandlingsvarighed	39
4.2	Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser	41
5.	Helbredsrelateret livskvalitet	44
5.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	44
5.1.1	EQ-5D-5L og EQ-VAS	44
5.1.1.1	Instrument og studiedesign	44



5.1.1.2	Dataindsamling	45
5.1.1.3	Resultater	45
5.1.2	EORTC-QLQ-C30	47
5.1.2.1	Instrument og studiedesign	47
5.1.2.2	Dataindsamling	47
5.1.2.3	Resultater	47
5.1.3	Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet.....	47
5.2	Nytteværdier	48
5.2.1	Grundlag for beregning af nytteværdier	48
5.2.2	Beregning af nytteværdier	48
5.2.3	Resultater for nytteværdier	49
5.2.4	Medicinrådets vurdering af nytteværdier.....	50
6.	Omkostninger	51
6.1	Lægemiddelomkostninger	51
6.1.1	Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger	52
6.2	Hospitalsomkostninger	52
6.2.1	Administrationsomkostninger	52
6.2.2	Omkostninger til behandlingsmonitorering og sygdomshåndtering	53
6.2.3	Uønskede hændelser	55
6.3	Patientomkostninger	58
7.	Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse.....	58
8.	Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse.....	59
8.1	Resultat af Medicinrådets analyse	59
8.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	61
9.	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse	62
10.	Budgetkonsekvenser	63
10.1	Estimat af patientantal og markedsandel	63
10.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	64
11.	Referencer	65
12.	Sammensætning af fagudvalg	67
13.	Versionslog	68
14.	Bilag.....	69



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. 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 67.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
AE:	Uønsket hændelse (<i>Adverse Event</i>)
CNS-PFS:	Progressionsfri overlevelse i centralnervesystemet
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	Hazard ratio
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet (<i>Health Related Quality of Life</i>)
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
OR:	Odds ratio
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression-Free survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	<i>Standardiseret gennemsnitlig forskel (Standardized Mean Difference)</i>
TKI:	Tyrosinkinasehæmmer (<i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>)



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), hvis tumorer har EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-substitutionsmutationer.

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

AstraZeneca fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 28. juni 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 adenokarcinomer.

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 (IASCL) 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.



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].

Én af de hyppigste onkogene mutationer i NSCLC er aktiverende mutationer i epidermal vækstfaktorreceptor (*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)). Over 90 % af mutationerne er enten exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-mutationer [3]. I sammenligning med NSCLC uden drivermutationer, ses EGFR-mutationer hyppigere hos yngre kvinder, der ikke tidligere har røget [10,11].

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 helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) og påvirker dagligdags aktiviteter, følelsesmæssig trivsel samt giver øget angst og isolation [6].

Det vurderes, at der årligt er ca. 220 voksne patienter med uhelbredelig NSCLC og aktiverende EGFR-mutationer, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling [9]. Da omkring 10 % forventes at have sjældne EGFR-mutationer [12], estimeres det, at ca. 198 patienter årligt diagnosticeres med fremskreden NSCLC med EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 L858R-substitutionsmutationer og dermed kan være kandidater til behandlingen.

Medicinerådet vurderer, at der årligt vil være cirka 100 patienter diagnosticeret med fremskreden NSCLC med EGFR-mutationer, som vil være kandidater til førstelinjebehandling med osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi.

1.3 Osimertinib

Osimertinib (Tagrisso) i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi blev godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) d. 28. juni 2024 som førstelinjebehandling til patienter med fremskreden NSCLC med EGFR-mutationer. Data fra FLAURA2-studiet lå til grund for godkendelsen [13,14].

Osimertinib (Tagrisso) er en tredje generations tyrosinkinase inhibitor (TKI), der selektivt og irreversibelt hæmmer både aktiverende EGFR-mutationer og T790M-resistensmutation [7]. Osimertinib er et cytostatisk lægemiddel, der ved at blokere EGFR bidrager til nedsat tumurvækst og spredning.

Den anbefalede dosis er 80 mg peroralt i tabletform én gang dagligt ved indtagelse sammen med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi [7]. Ved bivirkninger kan behandlingen reduceres til 40 mg én gang dagligt.



EMA har desuden godkendt osimertinib til andre indikationer (se gældende produktresumé [7]). Blandt disse indikationer har Medicinrådet anbefalet osimertinib som førstelinjebehandling til patienter med uhelbredelig NSCLC med aktiverende EGFR-mutation [15] samt som adjuverende behandling til patienter med EGFR-muteret NSCLC i stadie IIIA (AJCC version 7) efter operation [16]. Medicinrådet anbefaler ikke osimertinib som adjuverende behandling til patienter med EGFR-muteret NSCLC i stadie IB-II (AJCC version 7) efter operation [16], og Medicinrådet anbefaler heller ikke osimertinib til behandling af voksne patienter med lokalt avanceret, inoperabel NSCLC med EGFR-exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-substitutionsmutationer, hvis sygdom ikke er progredieret under eller efter platinbaseret kemoradioterapi [17].

1.4 Pemetrexed

Pemetrexed er et bredspektret anti-cancer-antifolat, som virker ved at forstyrre de centrale folatafhængige metaboliske processer, der er afgørende for celledannelsen [18]. Pemetrexed har følgende indikation ved NSCLC [18]:

1. Behandling sammen med cisplatin, som førstelinje-behandling til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC, bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller.
2. Monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer, bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller, hos patienter, hvis sygdom ikke har vist progression umiddelbart efter platinbaseret kemoterapi.
3. Andenlinje monoterapi til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer, bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller.

Den anbefalede dosis af pemetrexed er 500 mg/m² legemsoverflade indgivet som intravenøs infusion over 10 minutter på den første dag i hver 21-dages-serie [18].

1.5 Platinbaseret kemoterapi

Platinbaseret kemoterapi er en betegnelse for en gruppe af platinholdige antineoplastiske lægemidler, herunder cisplatin og carboplatin, som hæmmer DNA-syntese ved dannelse af intrastreng og interstreng krydsforbindelser i DNA. Protein- og RNA-syntesen hæmmes også, men i mindre grad [19,20]. Lægemidlerne administreres intravenøst én gang hver 3.-4. uge og doseres efter legemsoverflade [19,20].

1.6 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 aktiverende klassiske EGFR-mutationer (EGFR exon-19 deletion eller EGFR L858R mutation) og performance status (PS) 0–3 er førstelinjebehandlingen osimertinib indtil progression eller uacceptable bivirkninger [8]. For de få patienter, der ikke behandles med osimertinib (ca. 5 %), er erlotinib andet valg og gefitinib tredje valg [9]. Ved systemisk progression kan patienter med klassiske aktiverende EGFR-mutationer og PS 0-2 tilbydes andenlinjebehandling med platinbaseret kemoterapi [8].

2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse af de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med osimertinib + kemoterapi 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. Ansøger anvender en gennemsnitsalder på 60,8 år ved opstart af behandling, en tidshorisont på 30 år og en cykluslængde på 30 dage. Der anvendes halvcykluskorrektion for effekter og omkostninger med undtagelse af omkostninger, der tillægges som on-off og tabletbehandling med osimertinib, da tabletpakninger udleveres i starten af en behandlingscyklus.

Ansøger har anvendt diskontering på 3,5 %, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Ansøger har anvendt justering for baggrunds dødelighed i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser

Medicinrådet vurderer, at patienterne vil være lidt ældre i dansk klinisk praksis, og øger startalderen fra 60,8 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 FLAURA2, hvor patienterne i gennemsnit var 60,8 år ved studiestart. Som det fremgår af afsnit 3.1.1 kan den højere alder potentielt påvirke overførbareheden af effektdata fra FLAURA-2 til dansk klinisk praksis, og denne usikkerhed vil fortsat være til stede i den sundhedsøkonomiske analyse efter ændring af startalderen. Ligeså vil en højere alder kunne påvirke hhv. behandlingsvarighed, monitoreringsbehov mv.



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 FLAURA2. Fra studiet anvendes data for progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS) og data for behandlingsvarighed (*time to treatment discontinuation*, TTD).

Medicinrådets vurdering af datagrundlag

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

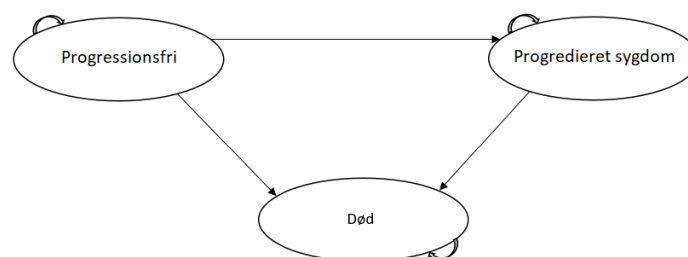
2.4 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har indsendt en *partitioned survival*-model med tre gensidigt udelukkende helbredsstadier: progressionsfri sygdom (PF), progredieret sygdom (PD) og død Figur 1.

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 patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død.

Tid i hvert stadie estimeres ud fra fremskrevne PFS- og OS-data fra FLAURA2-studiet, idet opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont, se afsnit 3.2.3 og 3.2.4. Til at estimere behandlingsvarigheden for hhv. osimertinib + kemoterapi og osimertinib anvender ansøger fremskrevet TTD-data fra FLAURA2-studiet, 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 4.2.



Figur 1. Modelstruktur i den sundhedsøkonomiske analyse



Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur

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

3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi er baseret på en direkte sammenligning fra FLAURA2-studiet [13,14], som sammenlignede osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi med osimertinib alene til førstelinjebehandling af patienter med fremskreden EGFR-muteret NSCLC.

Eftersom der ikke foreligger andre relevante studier for denne kliniske situation, og komparatoren i FLAURA2 også er relevant for dansk klinisk praksis, har ansøger ikke gennemført en systematisk litteraturgennemgang.

I Tabel 1 fremgår studiekarakteristika for FLAURA2, der ligger til grund for vurderingen.



3.2 Kliniske studier

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

Tabel 1. Studiekarakteristika for FLAURA2

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



3.2.1 FLAURA2

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

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

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

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

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

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



3.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Behandlingsnaive patienter med lokalavanceret eller metastatisk EGFR-muteret NSCLC (EGFR-ex19del eller exon 21 (L858R)-substitutionsmutation	Populationen er generelt sammenlignelig med dansk praksis, men adskiller sig ved flere asiatiske patienter og lidt lavere gennemsnitsalder	Samme som klinisk effekt og sikkerhed
Intervention	Osimertinib (80 mg én gang dagligt) kombineret med intravenøs pemetrexed (500 mg/m ² hver 3. uge) samt enten cisplatin (75 mg/m ²) eller carboplatin (AUC 5 mg/ml/min), administreret intravenøst hver 3. uge, i alt 4 serier. Efterfulgt af osimertinib (80 mg én gang dagligt) samt pemetrexed vedligeholdelses-behandling (500 mg mg/m ² hver 3. uge)	Interventionen (osimertinib kombineret med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi) vurderes at være relevant	
Komparator	Osimertinib (80 mg, peroralt, én gang dagligt)	Komparator er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis	
Effektmål	Progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet af investigator Samlet overlevelse (OS) CNS-PFS (vurderet ved <i>Blinded Independent Central Review</i> (BICR)) HRQoL (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L og EQ-VAS) Sikkerhed	Effektmålene er relevante	



3.3.1 Population

Studiepopulationens baselinekarakteristika i FLAURA2 er præsenteret i Tabel 3.

Tabel 3. Studiepopulationens baselinekarakteristika i FLAURA2

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



	Osimertinib + pemetrexed + platinbaseret kemoterapi (n=279)	Osimertinib monoterapi (n=278)
Lokalavanceret	14 (5,0)	7 (2,5)
Histologisk type, n (%)		
Adenokarcinom	275 (98,6)	275 (98,9)
Adenoskvamøst karcinom	2 (0,7)	0
Andre	2 (0,7)	3 (1,1)
EGFR mutation ved randomisering, n (%)		
Ex19del	169 (61)	168 (60)
L858R mutation	106 (38)	107 (38)
Både Ex19del og L858R mutation	3 (1)	1 (<1)
Ukendt	1 (<1)	2 (1)
Antal patienter med metastaser (efter lokalisation), n (%)		
CNS	116 (41,6)	110 (39,6)
Lever	43 (15,4)	66 (23,7)
Lunger/pleura	196 (70,3)	216 (77,7)
Lymfeknuder	160 (57,3)	170 (61,2)
Knogler og bevægeapparat	132 (47,3)	142 (51,1)
Extratorakalt	147 (52,7)	149 (53,6)
Andre	64 (22,9)	58 (20,9)
Baseline tumorstørrelse (interval), mm		
Median	57 (10-284)	57 (11-221)
Tid fra første diagnose til første dosis, måneder		
N	277	274
Median (interval)	1,1 (0-125)	1,1 (0-213)

Patienterne i de to studiearme var generelt sammenlignelige. Medianalderen var 61-62 år, og etniciteten var overvejende asiatisk (63-64 %) og hvid (27-30 %). Median kropsvægt var 64,8 kg. Flertallet af patienterne havde PS 1 (62-63 %). Histologisk var der flest adenokarcinomer (99 %), og omkring en tredjedel af patienterne havde en historie med rygning (33-35%). Den primære EGFR-mutation var exon 19-deletion (60-61 %), mens 38 % havde L858R-mutation. Fordelingen af hjernemetastaser var nogenlunde ens mellem armene (40-42 %), mens flere patienter i komparatorarmen havde levermetastaser (24 %) end i interventionsarmen (15 %). Median tid fra første lungekræftdiagnose til første dosis var sammenlignelig mellem armene.



Medicinrådets vurdering af population

Patienterne i de to studiearme var generelt sammenlignelige. FLAURA2-populationen vurderes desuden overordnet set at være sammenlignelig med danske patienter, men adskiller sig ved en større andel asiatiske deltagere og lavere median kropsvægt. Desuden var gennemsnitsalderen i FLAURA2-studiet lidt lavere end for tilsvarende danske patienter [10], hvilket potentielt kan påvirke overførbareheden af resultaterne fra FLAURA2 til dansk klinisk praksis.

Patienterne i studiet havde performance status 0–1, hvilket er i overensstemmelse med den gruppe, der i Danmark forventes at blive vurderet egnet til førstelinjebehandling med osimertinib i kombination med platinbaseret kemoterapi.

3.3.2 Intervention

Patienterne i interventionsgruppen modtog osimertinib i en dosis på 80 mg peroralt én gang dagligt kombineret med intravenøs pemetrexed (500 mg/m² hver 3. uge) samt enten cisplatin (75 mg/m²) eller carboplatin (AUC 5 mg/ml/min) administreret intravenøst hver 3. uge i 4 serier i alt. Valget mellem cisplatin og carboplatin blev foretaget af investigator forud for randomiseringen. Ovenstående behandling blev efterfulgt af osimertinib (80 mg én gang dagligt samt pemetrexed vedligeholdelsesbehandling (500 mg mg/m² hver 3. uge).

I FLAURA 2 var RDI for osimertinib 94,6% og for pemetrexed 90 %. RDI dækker både over dosisreduktion og pauseringer af administrationer, og disse to mål er således ikke opgjort særskilt. Der er ikke opgjort RDI for hhv. cisplatin og carboplatin.

I interventionsarmen blev behandling med osimertinib fortsat efter progression (*treatment beyond progression*) hos 125 patienter (45 %).

Ud af de patienter i interventionsarmen, som ophørte førstelinjebehandling på grund af progression, modtog 69 % efterfølgende andenlinjebehandling efter investigators valg. Andenlinjebehandlingen bestod hos 44 % af patienterne i re-induktion med platinbaseret kemoterapi og hos 30 % i ikke-platinbaseret kemoterapi (bilag 1.1).

Medicinrådets vurdering af intervention

Interventionen svarer til forventet praksis ved ibrugtagning i Danmark. I dansk klinisk praksis vurderes det, at carboplatin typisk vil anvendes fremfor cisplatin.

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 ved behandling med osimertinib. I Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse anvendes derfor en dosisfordeling, hvor 2/3 får 80 mg og 1/3 får 40 mg osimertinib.

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



Medicinrådet vurderer, at RDI for pemetrexed vil være 80-90%, men da pemetrexed relativt set er et billigt lægemiddel, anvendes 90 % fortsat i den sundhedsøkonomiske analyse.

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. Ansøger antager på baggrund af RDI'et på 94,6%, at 5,4 % af de planlagte doser skippes (1-94,6%) i hver behandlingscyklus. Medicinrådet vurderer, at dette estimat er usikkert, da andel skippede doser ikke er opgjort særskilt, men anvender ansøgers estimat i den sundhedsøkonomiske analyse, da der er tale om relativt få pauseringer over et helt behandlingsforløb.

3.3.3 Komparator

I dansk klinisk praksis er osimertinib førstelinjebehandlingen til patienter med en aktiverende EGFR-mutation og PS 0–3. Osimertinib administreres oralt som tabletter 80 mg én gang dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. I denne vurdering anvendes osimertinib som komparator, administreret på samme måde: 80 mg oralt én gang dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

For osimertinib, har ansøger opgjort en RDI på 97,7 %. RDI dækker både over dosisreduktion og pauseringer af administrationer, og disse to mål er således ikke opgjort særskilt.

I komparatorarmen blev behandling med osimertinib fortsat efter progression (*treatment beyond progression*) hos 171 patienter (62 %).

Ud af de patienter i komparatorarmen, som ophørte førstelinjebehandling på grund af progression, modtog 77 % efterfølgende andenlinjebehandling efter investigators valg. Andenlinjebehandlingen bestod hos flertallet af patienter (72 %) i behandling med platinbaseret kemoterapi (bilag 1.1).

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

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

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. Ansøger antager på baggrund af RDI'et på 97,7%, at 2,3 % af de planlagte doser skippes (1-97,7%) i hver behandlingscyklus. Medicinrådet vurderer, at dette estimat er usikkert, da andel skippede doser ikke er opgjort særskilt, men anvender ansøgers estimat i den sundhedsøkonomiske analyse, da der er tale om relativt få



pauseringer, og da 2,3 % er i tråd med estimater i øvrige vurderinger for samme komparator til denne indikation.

3.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for følgende effektmål fra FLAURA2: PFS (investigator vurderet), OS (investigator vurderet), CNS-PFS (vurderet ved *Blinded Independent Central Review* (BICR)) og HRQoL (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L og EQ-VAS) samt sikkerhedsdata.

Medicinerådets vurdering af effektmål

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

3.4 Sammenligning af effekt

3.4.1 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har udført en direkte sammenligning baseret på FLAURA2, som danner grundlag for vurderingen af effektmålene ved behandling med osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi sammenlignet med osimertinib alene. Test for proportional hazards viser, at hazardratioen for PFS og OS mellem interventions- og komparatorarmen ikke er konstant over tid.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet 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.

3.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4 indeholder en oversigt over effektestimater for PFS og OS fra FLAURA2.

Tabel 4. Oversigt over effektestimater fra FLAURA2

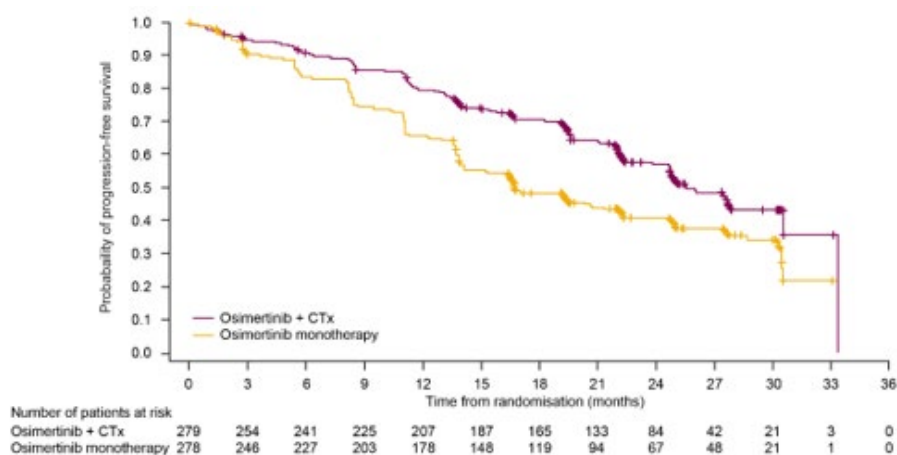
Effektmål	Osimertinib + pemetrexed + platinbaseret kemoterapi (n=279)	Osimertinib monoterapi (n=278)	Forskel
PFS (datacut: 3. april 2023)			
Hændelser, n (%)	120 (43,0)	166 (59,7)	
Median, mdr. (95 % CI)	25,5 (24,7; NC)	16,7 (14,1; 21,3)	8,8
6-måneders rate	90,7 %	83,5 %	
12-måneders rate	79,7 %	65,5 %	
18-måneders rate	70,6 %	48,5 %	



Effektmål	Osimertinib + pemetrexed + platinbaseret kemoterapi (n=279)	Osimertinib monoterapi (n=278)	Forskel
24-måneders rate	57,2 %	40,8 %	
HR (95% CI)			0,62 (0,49; 0,79)
OS (datacut: 12. juni 2025)			
Hændelser, n (%)	144 (51,6)	171 (61,5)	
Median, mdr. (95 % CI)	47,5 (41,0; NC)	37,6 (33,2; 43,2)	9,9
24-måneders rate	79,7 %	71,5 %	
36-måneders rate	63,1 %	50,9 %	
48-måneders rate	49,1 %	40,8 %	
HR (95% CI)			0,77 (0,61; 0,96)
Forkortelser: NC = Not Calculable			

3.4.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS-data fra datacut d. 3. april 2023 er præsenteret i Tabel 4, og Figur 2 viser det tilsvarende Kaplan-Meier-plot.



Figur 2. Kaplan-Meier plot for PFS (investigator vurderet) (datacut: 3. april 2023)



Ved datacut d. 3. april 2023 var den mediane opfølgningstid for PFS 22,2 måneder i interventionsarmen og 23,7 måneder i komparatorarmen. På dette tidspunkt havde 43,0 % og 59,7 % af patienterne i hhv. interventions- og komparatorarmen oplevet sygdomsprogression. Den mediane PFS var 25,5 måneder i interventionsarmen og 16,7 måneder i komparatorarmen. Ved behandling med osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi var hazard ratioen for sygdomsprogression eller død 0,62 (95 % CI: 0,49; 0,79) sammenlignet med osimertinib alene. Som det fremgår af Figur 2, begynder kurverne at adskille sig fra hinanden omkring 3 måneder efter randomisering og forbliver adskilte gennem resten af studiet.

Medicinerådets vurdering af PFS

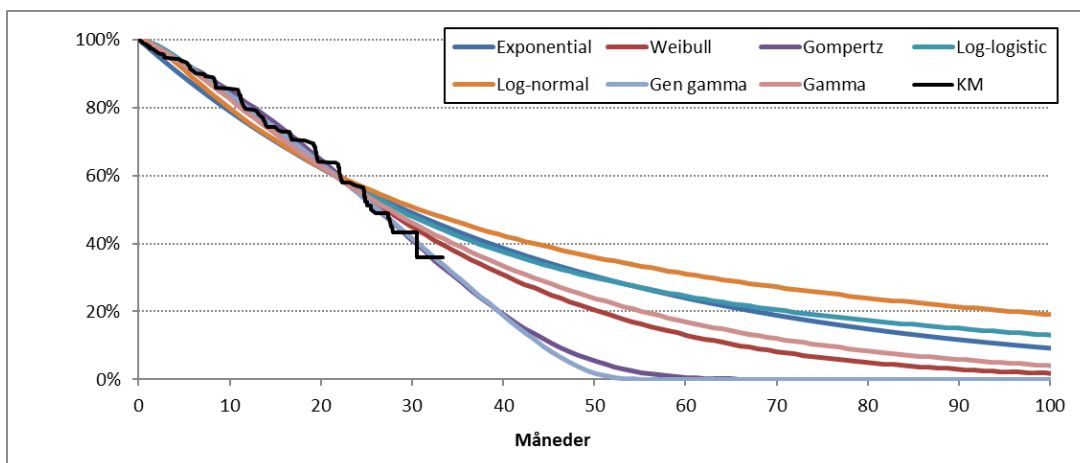
Medicinerådet vurderer, at behandling med osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi forlænger PFS sammenlignet med osimertinib. Da antagelsen om proportional hazards ikke er opfyldt, er hazard ratio ikke et pålideligt mål, og effekten bør derfor fortolkes ud fra median og rater.

Fremskrivning af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

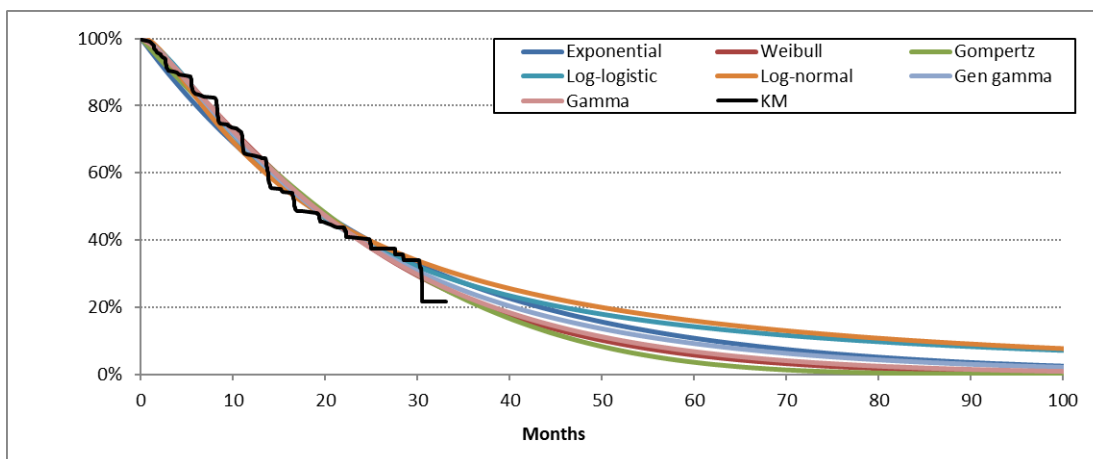
Ansøger vurderer, på baggrund af log-kumulative hazard plot og Schoenfeld residualer, at der ikke er proportionale hazards, se virksomhedens ansøgning. Ansøger fremskriver derfor PFS-data for intervention og komparator med separate modeller.

Ansøger vurderer, at der bør anvendes samme fordeling i begge arme, da osimertinib gives i begge behandlingsarme. Baseret på argumenter vedr. både klinisk plausibilitet og statistisk fit har ansøger valgt at fremskrive PFS-data i begge arme med en Weibull fordeling, se Figur 3 og Figur 4. Ansøger vurderer dog på baggrund af klinisk plausibilitet og statistisk fit, at gamma-fordelingen i begge arme også kan være et plausibelt bud for fremskrivning. Ansøger vurderer, at Gompertz og generaliseret gamma ikke er klinisk plausible, da PFS kurverne mellem osimertinib+kemo og kemo vil krydse, og der vil være flere progressionsfri patienter i osimertinib-armen på langt sigt.

For osimertinib + kemo estimerer ansøger med Weibull-fordelingen, PFS rater på 78%, 36%, 13% og 1 % ved hhv. 1, 3, 5 og 10 år. For osimertinib estimeres med Weibull-fordelingen PFS rater på 66%, 22 %, 6% og 0% ved hhv. 1, 3, 5 og 10 år. De valgte PFS fremskrivninger i ansøgers analyse fremgår af Figur 5.



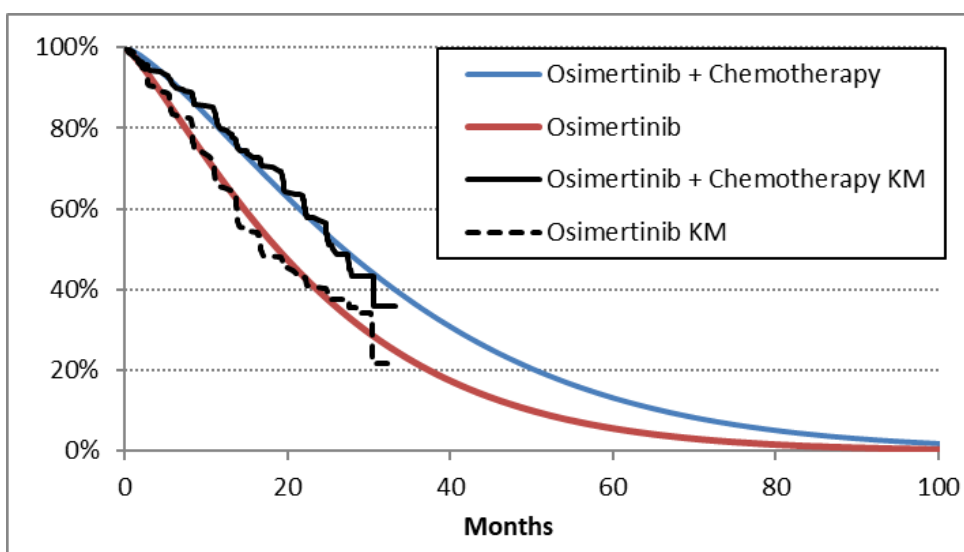
Figur 3. Fremskrivning af PFS for osimertinib + kemoterapi, separate modeller, ikke korigeret for baggrunds dødelighed



Figur 4. Fremskrivning af PFS for osimertinib, separate modeller, ikke korigeret for baggrunds dødelighed

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af PFS

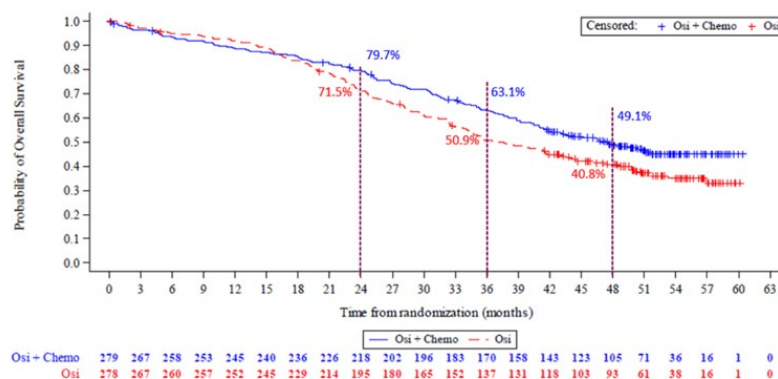
Medicinrådet er enige i ansøgers valg af fordelinger for fremskrivning af PFS, og anvender derfor Weibull-fordelingen i begge behandlingsarme. Medicinrådet vurderer dog, at det er sandsynligt at lidt flere er progressionsfri og udfører følsomhedsanalyser med gamma-fordelingen i begge behandlingsarme.



Figur 5. Ansøgers og Medicinrådets valg af PFS-fremskrivninger, korigeret for baggrunds dødelighed

3.4.4 Samlet overlevelse (OS)

OS-data fra datacut d. 12. juni 2025 er præsenteret i Tabel 4, mens Figur 6 viser det tilsvarende Kaplan-Meier plot.



Figur 6. Kaplan-Meier plot for OS (datacut: 12. juni 2025)

Ved datacut d. 12. juni 2025 var den overordnede modenhedsgrad af OS-data 56,6 %, idet 144 (51,6 %) af patienterne i interventionsarmen og 171 (61,5 %) af patienterne i komparatorarmen var døde. Median OS var 47,5 måneder i interventionsarmen og 37,6 måneder i komparatorarmen, HR (95 % CI): 0,77 (0,61; 0,96). Som det fremgår af Figur 6, begynder kurverne at adskille sig ca. 16 måneder efter randomisering og forbliver adskilte gennem resten af studiet.



En eksploratorisk subgruppeanalyse (bilag 1.2) viste, at OS-resultaterne ved datacut d. 12. juni 2025 var konsistente på tværs af subgrupper, således at punktestimaterne for de fleste subgrupper var under 1,0 for alle subgrupper bortset fra gruppen af 'ikke-kinesiske asiatiske patienter' (HR: 1,0). Den største gavnlige effekt sås hos 'ikke-asiatiske patienter' (HR: 0,56).

Medicinrådets vurdering af OS

Medicinrådet vurderer, at behandling med osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi forlænger OS sammenlignet med osimertinib. Da antagelsen om proportional hazards ikke er opfyldt, er hazard ratio ikke et pålideligt mål, og effekten bør derfor primært fortolkes ud fra median og rater.

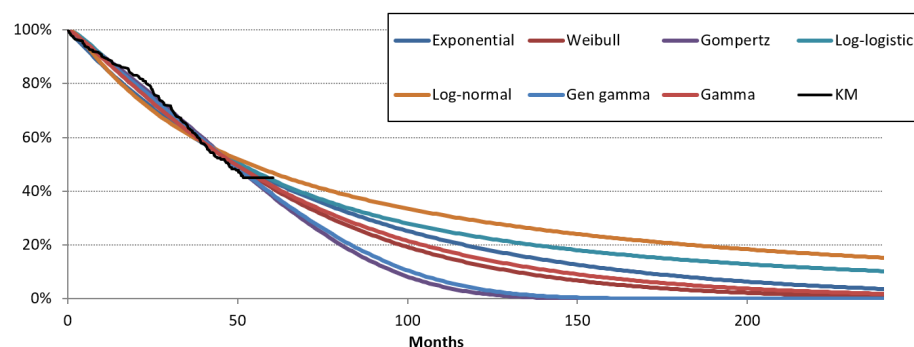
I forhold til den ovennævnte subgruppeanalyse havde studiet ikke statistisk præcision til at undersøge individuelle subgrupper, og der blev ikke foretaget justering for multipel testning.

Fremskrivning af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

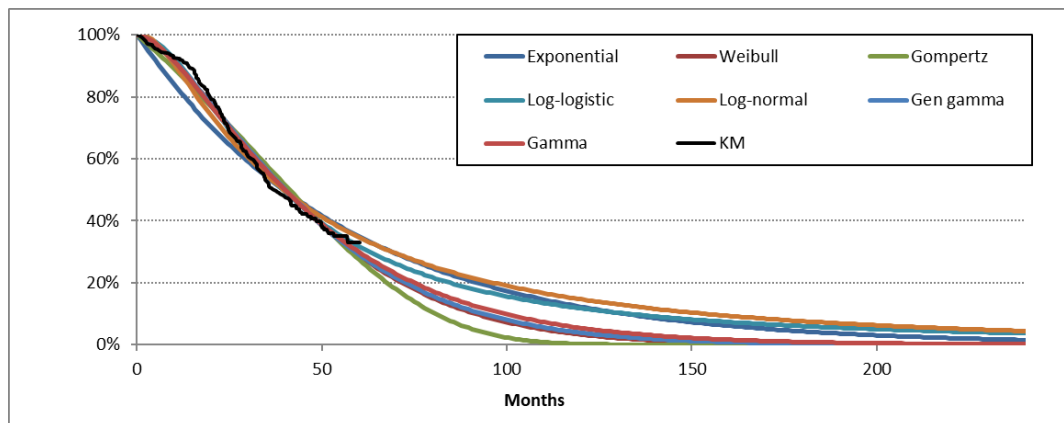
Ansøger vurderer, på baggrund af en samlet vurdering af log-kumulative hazard plot og Schoenfeld residualer, at der ikke er proportionale hazards, se virksomhedens ansøgning. Ansøger fremskriver derfor OS-data med separate modeller.

Baseret på argumenter vedr. både klinisk plausibilitet og statistisk fit har ansøger valgt at fremskrive OS-data i begge arme med en Weibull-fordeling, se Figur 7 og Figur 8. Derudover vurderer ansøger, at der bør anvendes samme fordeling i begge arme, da osimertinib gives i begge behandlingsarme. Ansøger vurderer dog på baggrund af klinisk plausibilitet og statistisk fit, at gamma-fordelingen i begge arme også kan være et plausibelt bud for fremskrivning.

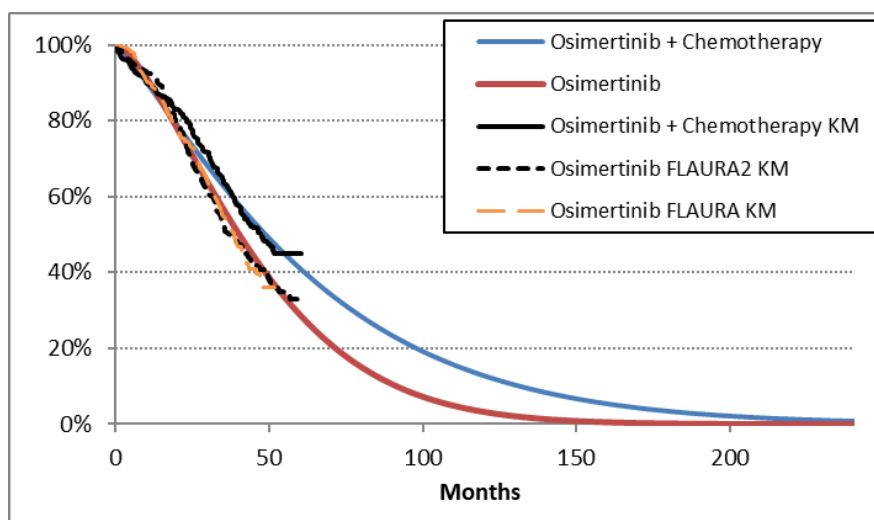
For osimertinib + kemo estimerer ansøger med Weibull-fordelingen OS rater på 88%, 63%, 42% og 13 % ved hhv. 1, 3, 5 og 10 år. For osimertinib estimerer ansøger med Weibull-fordelingen OS rater på 89%, 56 %, 30% og 3% ved hhv. 1, 3, 5 og 10 år. De valgte OS fremskrivninger i ansøgers analyse fremgår af Figur 9.



Figur 7. Fremskrivning af OS for osimertinib + kemoterapi, separate modeller, ikke korregeret for baggrunds dødelighed



Figur 8. Fremskrivning af OS for osimertinib, separate modeller, ikke korrigeret for baggrunds dødelighed



Figur 9. Ansøger valg af OS fremskrivninger, korrigeret for baggrunds dødelighed

Medicinerådets vurdering af fremskrivning af OS

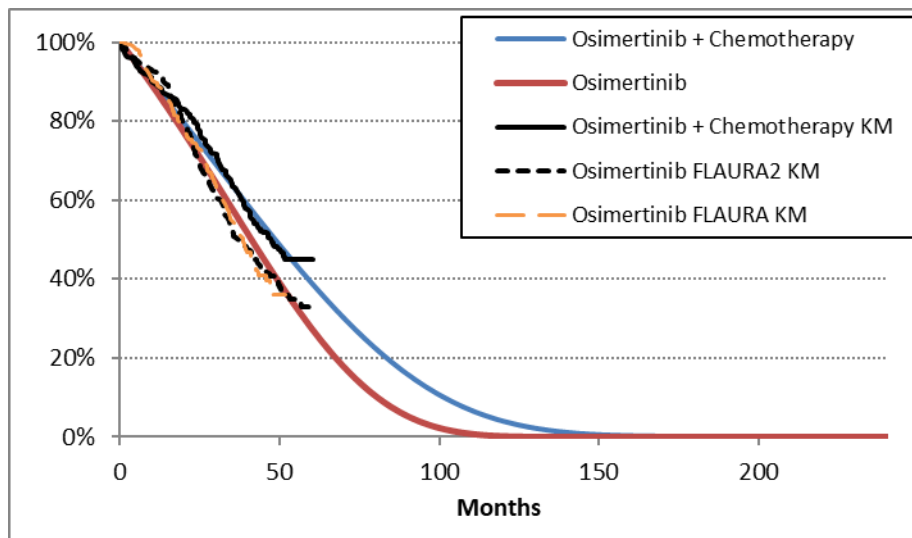
På baggrund af erfaringer fra dansk klinisk praksis, vurderer Medicinerådet, at overlevelsesraten ved behandling med osimertinib ved år 3 er ca. 50 % og ved år 5 ca. 25-30 %, og dette er bedst afspejlet i Gompertz-fordelingen (3-års rate på 57 %, 5-års rate på 28 %, 10-års rate på 0,2%), hvorfor denne anvendes i Medicinerådets analyse.

For osimertinib + kemoterapi forventes den generaliserede gamma fordeling at være mest klinisk plausibel med en 3-års rate på 63 %, 5-års rate på 39 % og 10-års rate på 4%. De anvendte fordelinger i Medicinerådets analyse fremgår af Figur 10. 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 standard parametriske 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

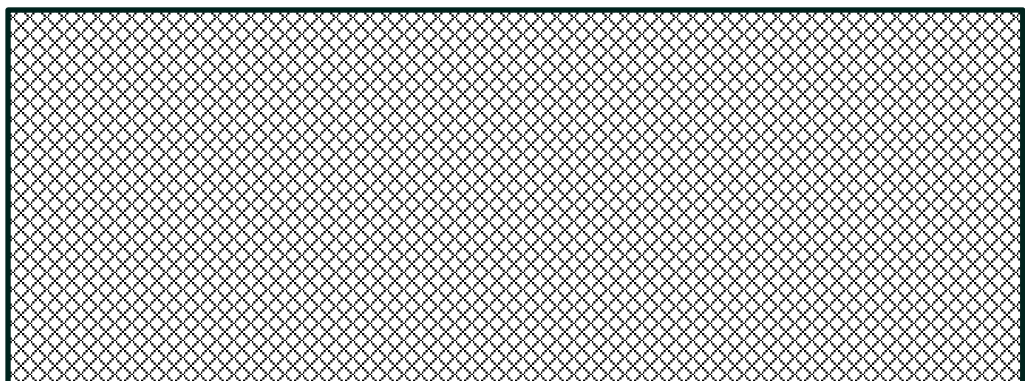


spline-modeller, der er mere fleksible modeller, som kan anvendes til at modellere ændringer i hazards over tid.

Medicinerådet anvender i en følsomhedsanalyse en spline on hazard model med 2 knuder som følsomhedsanalyse for lidt flere langtidsoverlevende (10-års rate på ca. █ %), se Figur 11. Som følsomhedsanalyse for lidt færre langtidsoverlevende anvendes Gompertz fordelingen (10-års rate på ca. 2,5%). Se afsnit 4.2 vedr. sammenhæng mellem fremskrevne forløb for PFS, OS og behandlingsvarighed, idet behandlingsvarigheden tilsvarende justeres i følsomhedsanalyserne.



Figur 10. Medicinerådets valg af OS fremskrivninger, korigeret for baggrundsdødelighed



Figur 11. Fremskrivning af OS for osimertinib + kemoterapi, separate modeller: Medicinerådets valg (generaliseret gamma) sammenlignet med følsomhedsanalyser (Gompertz og spline on hazard med 2 knuder) og ansøgers valg (Weibull)



3.4.5 Progressionsfri overlevelse i centralnervesystemet (CNS-PFS)

Alle patienter fik foretaget scanning af hjernen ved baseline, som blev vurderet ved *Blinded Independent Central Review* (BICR). Resultaterne fra disse baseline-scanninger viste at 222 patienter (39,9 %) havde CNS-læsioner ved starten af studiet. En post-hoc analyse, som omfattede evaluerbare patienter (dvs. patienter med mindst én målbar CNS-læsion ved baseline) viste, at hazard ratioen for CNS-progression med osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi sammenlignet med patienter behandlet med osimertinib monoterapi var 0,40 (95 % CI: 0,19; 0,84; nominal p-værdi=0,0157) baseret på en modenhedsgrad af data på 37,2 %.

Ved datacut d. 3. april 2023 var median CNS-PFS ikke nået hos de evaluerbare patienter i interventionsgruppen (95 % CI: 23,0; NC), mens median CNS-PFS hos evaluerbare patienter i komparatorgruppen var 17,3 måneder (95 % CI: 13,9; NC).

Medicinerådets vurdering af CNS-PFS

Medicinerådet vurderer, at behandling med osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi forlænger CNS-PFS sammenlignet med osimertinib alene, hvilket vurderes at være klinisk relevant, da en stor andel af patienterne har hjernemetastaser.

3.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedspopulationen bestod af alle patienter i FLAURA2, som havde modtaget minimum én dosis af behandlingen i enten interventions- eller komparatorarmen. I Tabel 5 ses sikkerhedsdata fra FLAURA2 ved datacut d. 12. juni 2025.

Tabel 5. Oversigt over sikkerhedsdata fra FLAURA2 (datacut: 12.juni 2025)

	Osimertinib + pemetrexed + platinbaseret kemoterapi (N=276)	Osimertinib monoterapi (N=275)	Forskel, % (95 % CI)
Patienter med ≥1 uønsket hændelse (AE), n (%)	276 (100,0)	269 (97,8)	2,2 (0,5;3,9)
Alvorlige AE (SAE), n	221	116	NC
Patienter med ≥ 1 SAE, n (%)	126 (45,7)	75 (27,3)	18,4 (10,5;26,3)
Patienter med ≥ 1 CTCAE grad ≥ 3 events, n (%)	193/276 (69,9)	94/275 (34,2)	35,7 (28,0;43,5)



	Osimertinib + pemetrexed + platinbaseret kemoterapi (N=276)	Osimertinib monoterapi (N=275)	Forskel, % (95 % CI)
Patienter med dosisreduktion grundet AE, n (%)	95 (34,4)	11 (4,0)	30,4 (24,4;36,5)
- Osimertinib dosisreduktion	28 (10,1)	11 (4,0)	6,1 (1,9;10,4)
- Kemoterapi dosisreduktion	78/ (28,3)	NA	NC
Patienter med behandlingsophør grundet AE, n (%)	150 (54,3)	20 (7,3)	47,1 (40,4; 53,7)
- Osimertinib behandlingsophør, n (%)	34 (12,3)	20 (7,3)	5,0 (0,1; 10,0)
- Kemoterapi behandlingsophør, n (%)	143 (51,8)	NA	NC

Ved datacut d. 12. juni 2025 var andelen af patienter med uønskede hændelser (AE) relateret til behandlingen højere i interventionsarmen (97,5 %) end i komparatorarmen (88,0%). Desuden var andelen af patienter med AE $\geq$ grad 3 og AE som resulterede i dosisændringer eller behandlingsophør højere i interventionsarmen end i komparatorarmen (Tabel 5).

Dette skyldtes primært en højere andel bivirkninger relateret til kemoterapi, så som hæmatologiske bivirkninger og gastrointestinale bivirkninger samt kvalme.

I interventionsarmen var der en højere andel AEs som medførte dødsfald (8,0 %) end i komparatorarmen (3,6 %). Der var ikke noget klart mønster i forhold til typen af AE, som medførte dødsfald, men hyppigheden steg med alderen, således at der for patienter ≥ 75 år observeredes AEs, som medførte dødsfald hos 17,4 % (4 ud af 23 patienter) i interventionsarmen og 4,3 % (1 ud af 23 patienter) i komparatorarmen [21].

AE-hyppighed og alvorlighed var højest i starten af behandlingsperioden, og i interventionsarmen sås en reduktion af AE grad ≥ 3 på knapt 50 % fra perioden 0-3 måneder (n=135; 49 %) til perioden 3-9 måneder (n=62; 24 %).



Tabel 6 viser AE grad ≥ 3 som blev rapporteret hos $\geq 2\%$ af patienterne i én eller begge behandlingsarme (datacut: 12. juni 2025).

Tabel 6. Liste over AE grad ≥ 3 rapporteret hos $\geq 2\%$ af patienterne i FLAURA2

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

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at behandling med osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi medfører flere og mere alvorlige uønskede hændelser end behandling med osimertinib alene. Sikkerhedsprofilen for osimertinib vurderes at være i overensstemmelse med det kendte toksicitetsbillede for EGFR-hæmmere. Tillæg af



pemetrexed og platinbaseret kemoterapi fører til flere og mere alvorlige bivirkninger, særligt i form af hæmatologiske- og gastrointestinale bivirkninger, hvilket i overensstemmelse med det kendte toksicitetsbillede for kemoterapi. I interventionsarmen var AE-hyppighed og alvorlighed højest i starten af behandlingsperioden, dvs. i den periode patienterne modtog platinbaseret kemoterapi, hvilket vurderes at være forventeligt.

3.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Test for proportional hazards viste, at hazard ratioerne for den ujusterede OS og PFS ikke var konstante 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.

FLAURA2-populationen vurderes overordnet set at være sammenlignelig med danske patienter, men adskiller sig ved en større andel asiatiske deltagere og lavere median kropsvægt. Desuden vurderes gennemsnitsalderen i FLAURA2-studiet at være lidt lavere end for tilsvarende danske patienter. Derudover inkluderede FLAURA2 udelukkende patienter med PS 0–1 og repræsenterer således en population med bedre almentilstand end den brede patientpopulation 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 betydelig komorbiditet. Dermed er studiedata i overensstemmelse med den forventede målgruppe i klinisk anvendelse.

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 ekstrapolationsmodeller er gennemgået i afsnit 3.4.3 og 3.4.4. I indeværende afsnit gennemgås fremskrivning af behandlingsvarighederne (TTD) for de to behandlingsarme.



OBS: Medicinrådet har meget sent i vurderingsprocessen modtaget et nyt data-cut for behandlingsvarighed med 2 års længere opfølgning (data-cut 12/6 2025). På baggrund af dette data har det været muligt at modellere en hovedanalyse, hvor behandlingsvarighederne for osimertinib i de to behandlingsarme er baseret på mere modent studiedata. Resultatet fra det nye data-cut er præsenteret i afsnit 4.1.2. Afsnit 4.1.1 er baseret på det tidligere data-cut og teksten er ikke ændret efter opdateringen.

4.1.1 Fremskrivning af behandlingsvarighed

Ansøger fremskriver observerede TTD-data fra FLAURA2-studiet. Af Tabel 7, Tabel 8 og Tabel 9 fremgår modellerede rater, gennemsnit og medianer for de forskellige fordelinger, og tilsvarende fremgår de mulige fordelinger af Figur 13, Figur 14 og Figur 12.

Ansøger fremskriver behandlingsvarigheden for osimertinib (i komb. med kemo) med en Gompertz-fordeling, da denne har et af de bedste statistiske fits og samtidig har en behandlingsvarighed, der ikke er kortere end PFS, hvilket afspejler, at patienter kan behandles efter progression.

Ansøger fremskriver behandlingsvarigheden for pemetrexed med en eksponentiel fordeling, da denne har det bedste statistiske fit, og samtidig modellerer en behandlingsvarighed, der er kortere end PFS. Derudover forventer ansøger ikke, at der vil være patienter i behandling efter 5 år, og eksponentialfordelingen er den fordeling med det laveste estimat for andel patienter i behandling ved år 5.

Ansøger fremskriver behandlingsvarigheden for osimertinib (mono) med en Gompertz-fordeling, da denne ud fra en helhedsvurdering vurderes mest plausibel, og samtidig estimerer en behandlingsvarighed, der er kortere end osimertinib i kombinationsarmen og længere end PFS.

Tabel 7. Osimertinib (monoterapi): Rater for behandlingsvarighed PFS-rater på tværs af fordelinger for ekstrapolering. Ekstrapoleret med separat model, ikke korrigeret for baggrunds dødelighed.

	Eksponentiel	Weibull	Gompertz (ansøgers valg)	Log-logistisk	Log-normal	Gen gamma	Gamma
År 1	70%	74%	73%	72%	70%	73%	73%
År 3	34%	30%	29%	33%	36%	32%	30%
År 5	17%	10%	6%	19%	21%	14%	12%
År 10	3%	0%	0%	8%	8%	2%	1%
År 15	0%	0%	0%	4%	4%	0%	0%
Median (år)	1,89	1,89	1,89	1,81	1,89	1,81	1,81
Gennemsnit (år)	2,85	2,44	2,26	3,69	3,80	2,71	2,52

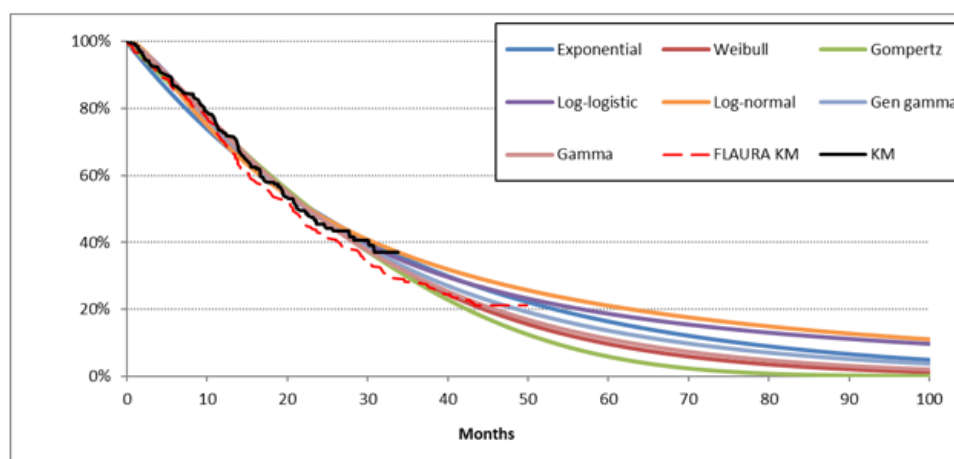


Tabel 8. Osimertinib (i komb. med kemoterapi). Rater for behandlingsvarighed på tværs af fordelinger for ekstrapolering. Ekstrapoleret med separat model, ikke korrigeret for baggrunds dødelighed.

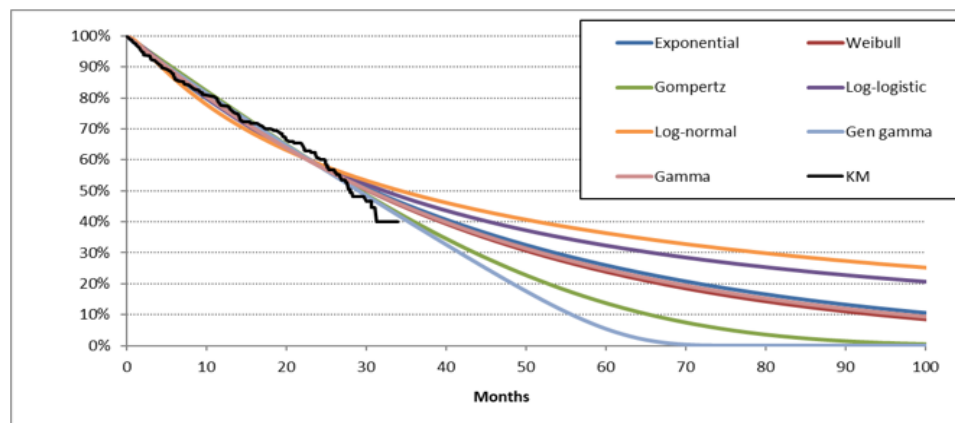
	Ekspontiel	Weibull	Gompertz (ansøgers valg)	Log-logistisk	Log-normal	Gen gamma	Gamma
År 1	77%	77%	79%	77%	75%	78%	77%
År 3	45%	44%	41%	47%	49%	40%	44%
År 5	26%	24%	14%	33%	37%	6%	25%
År 10	7%	5%	0%	17%	22%	0%	6%
År 15	2%	1%	0%	11%	15%	0%	1%
Median (år)	2,55	2,46	2,38	2,63	2,79	2,38	2,46
Gennemsnit (år)	3,80	3,57	2,82	6,03	6,90	2,57	3,67

Tabel 9. Pemetrexed: Rater for behandlingsvarighed på tværs af fordelinger for ekstrapolering. Ekstrapoleret med separat model, ikke korrigeret for baggrunds dødelighed.

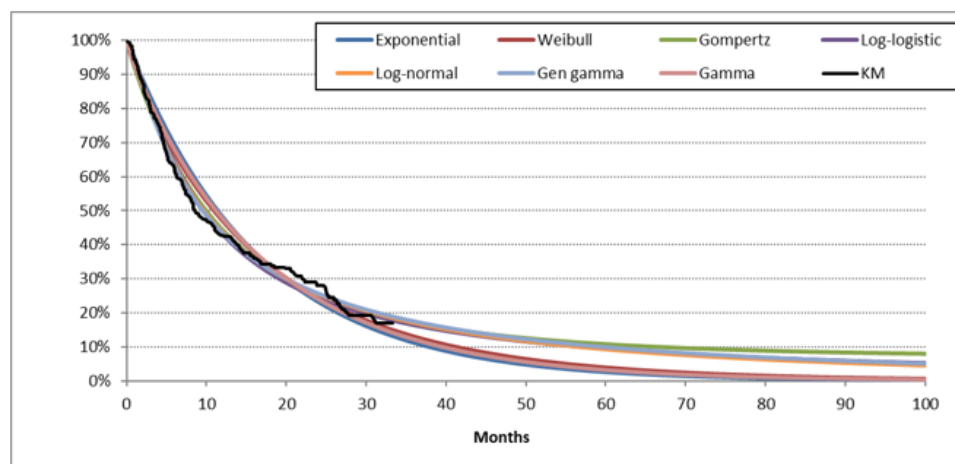
	Ekspontiel (ansøgers valg)	Weibull	Gompertz	Log-logistisk	Log-normal	Gen gamma	Gamma
År 1	49%	48%	45%	44%	44%	44%	48%
År 3	12%	13%	18%	17%	17%	18%	13%
År 5	3%	4%	11%	10%	9%	10%	3%
År 10	0%	0%	8%	4%	3%	4%	0%
År 15	0%	0%	7%	3%	2%	2%	0%
Median (år)	0,90	0,90	0,82	0,74	0,74	0,74	0,90
Gennemsnit (år)	1,43	1,50	3,50	2,27	2,06	2,19	1,46



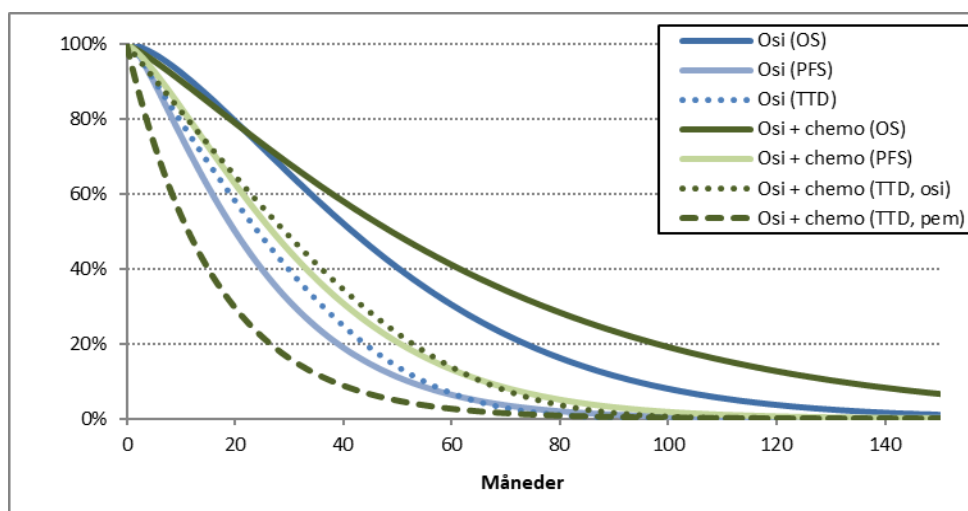
Figur 12. Fremskrivning af behandlingsvarighed for osimertinib (monoterapi), separate modeller, ikke korrigeret for baggrunds dødelighed



Figur 13. Fremskrivning af behandlingsvarighed for osimertinib (i komb. med kemoterapi), separate modeller, ikke korrigeret for baggrundsdødelighed



Figur 14. Fremskrivning af behandlingsvarighed for pemetrexed, separate modeller, ikke korrigeret for baggrundsdødelighed

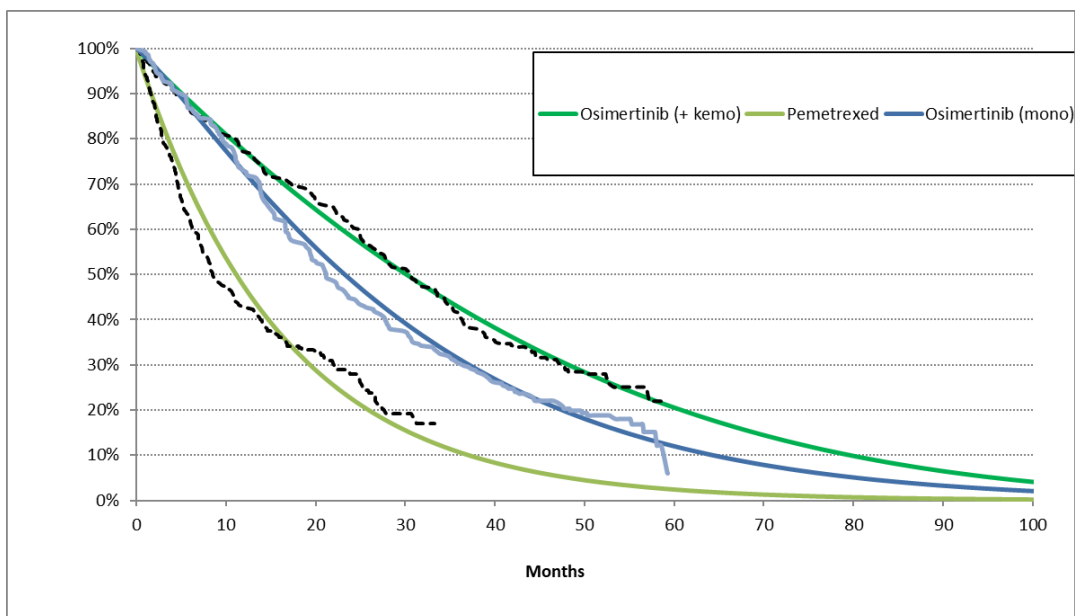


Figur 15. Ansøgers analyse: Sammenligning af fremskrevne data for PFS, OS og behandlingsvarighed

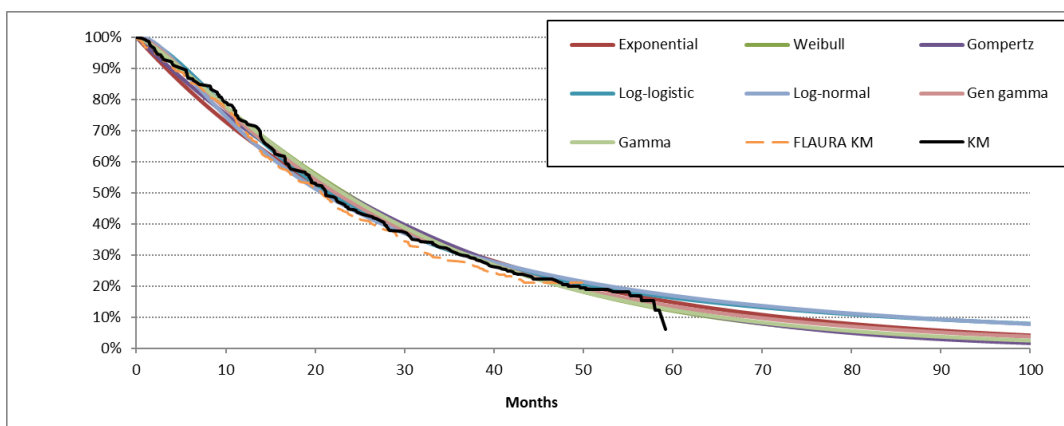


4.1.2 Nyt data-cut for behandlingsvarighed

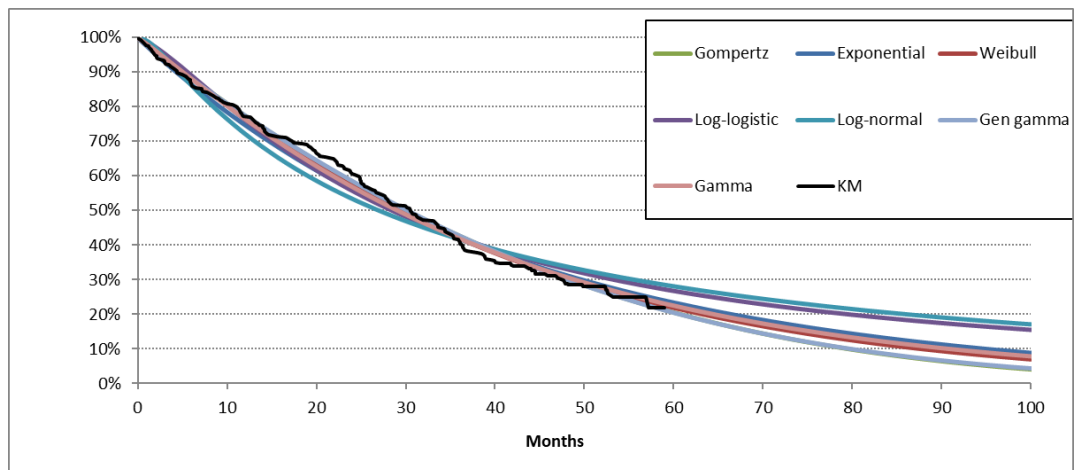
Nye KM-data + ansøgers valgte ekstrapolationsmodeller baseret på det nye data-cut fremgår af Figur 16, mens alle standardparametriske ekstrapolationsmodeller fremgår af Figur 17 til Figur 19.



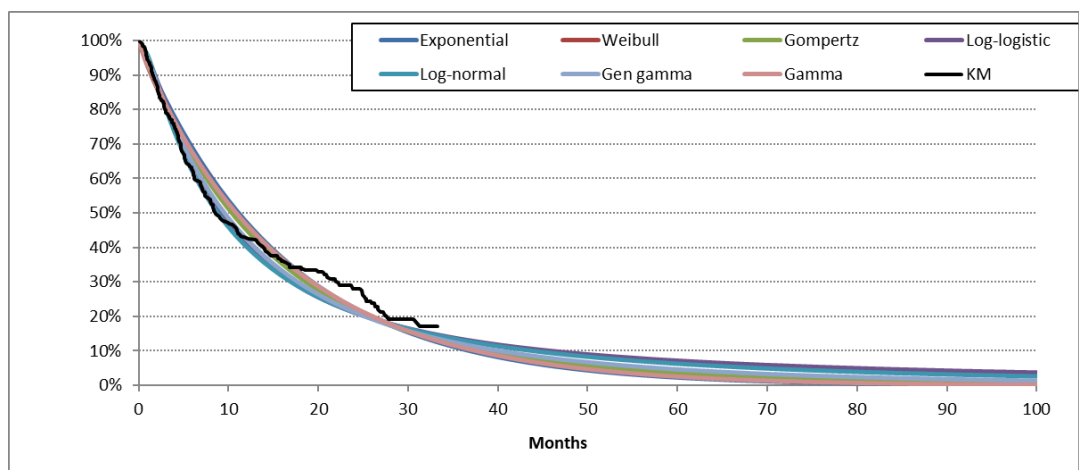
Figur 16. Ansøger og Medicinrådets valg af fremskrivning for behandlingsvarigheder, baseret på data-cut 12/6-2025



Figur 17. Fremskrivning af behandlingsvarighed for osimertinib, separate modeller, ikke korrigeret for baggrunds dødelighed, Nyt data-cut (Weibull valgt af ansøger)



Figur 18. Fremskrivning af behandlingsvarighed for osimertinib (i komb. med kemoterapi), separate modeller, ikke korigeret for baggrunds dødelighed. Nyt data-cut (Gompertz valgt af ansøger)



Figur 19. Fremskrivning af behandlingsvarighed for pemetrexed, separate modeller, ikke korigeret for baggrunds dødelighed. Nyt data-cut (Ekspontiel valgt af ansøger)

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af behandlingsvarighed

Medicinrådet vurderer, at

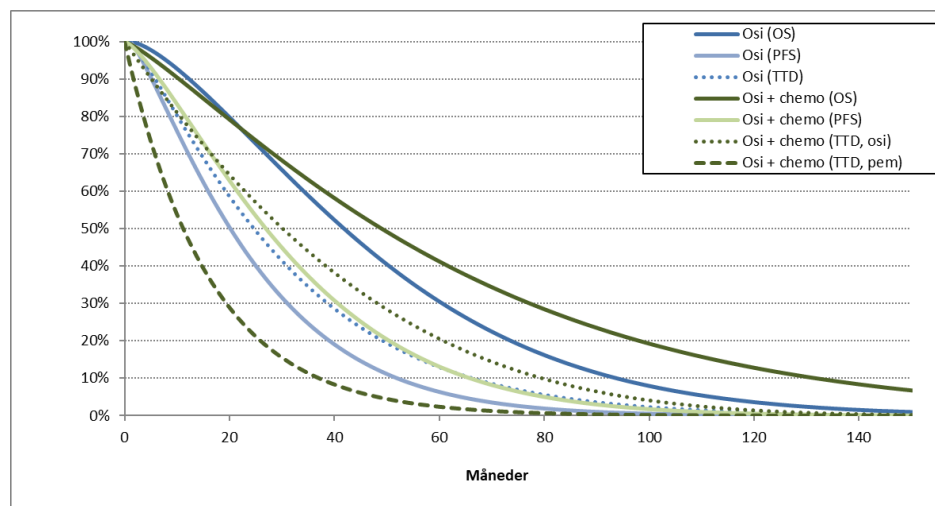
- behandling med osimertinib kan fortsætte efter progression, og derfor vil behandlingsvarigheden for osimertinib i begge arme gennemsnitligt være længere end tid med progressionsfri sygdom
- at behandling med osimertinib (i komb. med kemoterapi) gennemsnitligt vil være længere end behandling med osimertinib (monoterapi) grundet forlænget PFS



Medicinrådet er enige i, at ansøgers valg af fremskrivninger med det nye data-cut (vist i afsnit 4.1.2, Figur 16) udgør de klinisk mest plausible bud på fremskrivning af behandlingsvarighederne, da disse - med Medicinrådets 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 osimertinib og sammenhængen mellem behandlingsvarighed 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 20, Tabel 10 og Tabel 11 fremgår de fremskrevne forløb for PFS, OS og behandlingsvarighed i ansøgers analyse. Heraf fremgår det bl.a., at patienter i behandling med osimertinib + kemoterapi både opnår en overlevelsesegevinst før progression (præ-progressionsoverlevelse) og efter progression (post-progressionsoverlevelse) relativt til osimertinib monoterapi. I ansøgers analyse behandles der gennemsnitligt 1,5 mdr. længere tid efter progression i osimertinib armen end i osimertinib + kemoterapiarmen, mens der er en post-progressionsoverlevelsesegevinst på 6,7 mdr. for osimertinib + kemoterapiarmen relativt til osimertinib monoterapi.



Figur 20. Ansøgers analyse: Sammenligning af fremskrevne data for PFS, OS og behandlingsvarighed



Tabel 10. Ansøgers analyse: Modelleret tid i de enkelte helbredsstadier, gennemsnit i måneder og år, ikke-diskonterede estimater (halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed)

	Osimertinib+ kemo	Osimertinib	Forskel
Tid i PF	32,5 mdr. [2,7 år]	23,8 mdr. [2,0 år]	8,7 mdr. [0,7 år]
Tid i PD	29,7 mdr. [2,5 år]	23,0 mdr. [1,9 år]	6,7 mdr. [0,6 år]
Totale leveår	5,2 år	3,9 år	1,3 år

Tabel 11. Ansøgers analyse: Modellerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder for de enkelte lægemidler, ikke-diskonterede estimater (halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed)

	Varighed i mdr.	Varighed i år
Komparator: Osimertinib	29,8	2,5
Intervention: Pemetrexed	16,1	1,3
Intervention: Osimertinib (i komb. med kemo)	37,2	3,1

Medicinrådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser

Af Figur 21, Tabel 12 og Tabel 13 fremgår de fremskrevne forløb for PFS, OS og behandlingsvarighed i Medicinrådets hovedanalyse. Heraf fremgår det, at der i Medicinrådets hovedanalyse estimeres en præ-progressionsoverlevelsesevinst på 8,7 mdr. (som i ansøgers analyse), mens der ikke estimeres en klinisk betydende post-progressionsoverlevelsesevinst relativt til osimertinib monoterapi (0,7 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.

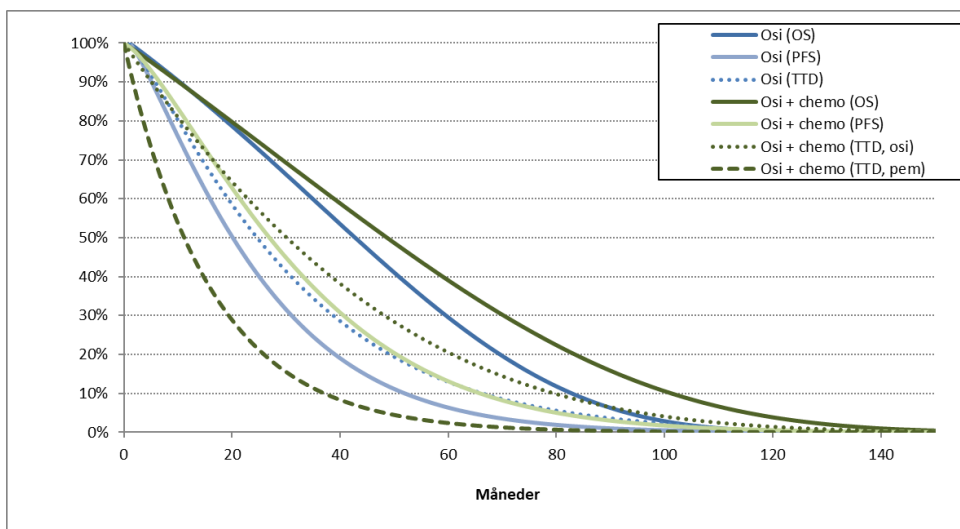
I Medicinrådets hovedanalyse estimeres det – som i ansøgers analyse -, at behandling med osimertinib efter progression vil fortsætte lidt længere tid for monoterapiarmen end kombinationsarmen (ca. 1,5 mdr. længere), og det er ikke muligt at vælge en fremskrivning for monoterapiarmen, hvor behandlingsvarigheden efter progression er helt på niveau med kombinationsarmen. Samtidig er det heller ikke muligt at vælge en parametrisk fordeling for kombinationsarmen med lidt længere behandlingsvarighed, da alle højere beliggende fordelinger (se Figur 6) vurderes at overestimere behandlingsvarigheden for kombinationsarmen.

Da behandlingsvarigheden efter progression er lidt kortere i kombinationsarmen end i monoterapiarmen, og det samtidig ikke kan afvises, at overlevelsesevinsten vil være lidt lavere end i hovedanalysen, udføres en følsomhedsanalyse med en 10-års OS rate på 2,5



% i kombinationsarmen (vs. 4 % i hovedanalysen), se gennemgang af OS-fremskrivninger i afsnit 3.4.4. Her modelleres som i hovedanalysen en præprogressionsoverlevelse på 8,7 mdr., og en post-progressionsoverlevelsesgevinst, der ikke er klinisk betydende men godt 1 mdr. kortere end i hovedanalysen (-0,5 mdr.).

Det kan samtidig ikke klinisk afvises, at det vil være positivt at komme ”godt fra start” – dvs. at tillægget af kemoterapi til osimertinib 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 kombinationsarmen 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 4,6 mdr. (10-års OS rate på ca. 8 % vs. 4 % i hovedanalysen for kombinationsarmen, se afsnit 3.4.4) og en tilsvarende længere behandlingsvarighed på gennemsnitligt 3,4 år (ca. 3 mdr. længere end i hovedanalysen).



Figur 21. Medicinrådets analyse: Sammenligning af fremskrevne data for PFS, OS og behandlingsvarighed

Tabel 12. Medicinrådets analyse: Modelleret tid i de enkelte helbredsstadier, gennemsnit i måneder og år, ikke-diskonterede estimater (halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed)

	Osimertinib+ kemo	Osimertinib	Forskel
Tid i PF	32,5 mdr. [2,7 år]	23,8 mdr. [2,0 år]	8,7 mdr. [0,7 år]
Tid i PD	20,4 mdr. [1,7 år]	19,7 mdr. [1,6 år]	0,7 mdr. [0,1 år]
Totale leveår	4,4 år	3,6 år	0,8 år



Tabel 13. Medicinrådets analyse: Modellerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder for de enkelte lægemidler, ikke-diskonterede estimater (halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed)

	Varighed i mdr.	Varighed i år
Komparator: Osimertinib	29,8	2,5
Intervention: Pemetrexed	16,1	1,3
Intervention: Osimertinib (i komb. med kemo)	37,2	3,1

5. Helbredsrelateret livskvalitet

5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret HRQoL for de tre instrumenter angivet i Tabel 14. Instrumentet EQ-5D-5L anvendes til beregning af nytteværdier.

Tabel 14. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvi sning til beskrivelse
EQ-5D-5L + EQ-VAS	4. april 2023	Effekt, nytteværdier	FLAURA2	Afsnit 5.1.1
EORTC QLQ-C30	4. april 2023	Effekt	FLAURA2	Afsnit 5.1.2

5.1.1 EQ-5D-5L og EQ-VAS

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 helbredsrelateret livskvalitet 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 afrapporterede helbredsrelateret livskvalitet.

EQ-5D-5L-data er baseret på alle patienter i ITT-populationen fra FLAURA2, 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 ml. randomisering og anden progression startende dag 1 i cyklus 1 (umiddelbart inden behandling), dag 22 og dag 43 (+/- 1 dag), dag 64 og derefter hver 6. uge (+/- 1 til 3 dage).

Besvarelsesandele ses i Bilag 1.3.

Generelt er andelen af patienter med manglende data nogenlunde ens i de to arme. Frafaldet er dog højt i begge arme, og efter ca. 2 år mangler data for ca. 70 % af de randomiserede patienter i begge studiearme.

Blandt patienter, der fortsat var en del af studiet for klinisk effekt og sikkerhed ved en given måling, er besvarelsesandelene i begge arme $\geq 80\%$ frem til uge 46 og $\geq 75\%$ frem til uge 94.

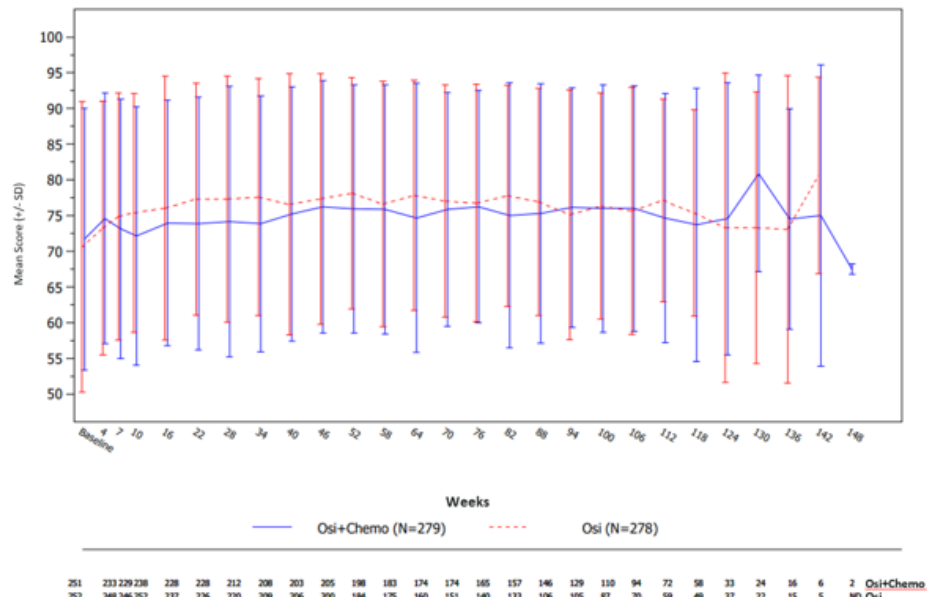
Ansøger har ikke indsendt data, der kan belyse, om patienterne, der besvarer og ikke besvarer spørgeskemaet på udvalgte tidspunkter, er sammenlignelige.

5.1.1.3 Resultater

Ansøger har ikke indsendt data for udviklingen i EQ-5D-5L-indeks.

Figur 22 viser den gennemsnitlige ændring i EQ-VAS-score fra baseline.

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



Figur 22. Ændring i EQ-VAS fra baseline (datacut 3. april 2023)



Tabel 15. Forskelle i HRQoL EQ-VAS-score i interventionsarm og komparatorarm (indtil 50% frafald i én af armene)

	Osimertinib + pemetrexed + platinbaseret kemoterapi		Osimertinib monoterapi		Intervention vs. komparator
	N	Mean (SE)	N	Mean (SE)	Difference (95% CI) p-værdi
Baseline	251	71.70 (1.160)	252	70.60 (1.284)	1.10 (-2.29, 4.49) p=0.525
Uge 4	233	74.60 (1.152)	248	73.20 (1.127)	1.40 (-1.76, 4.56) p=0.385
Uge 7	229	73.20 (1.202)	246	74.90 (1.105)	-1.70 (-4.90, 1.50) p=0.298
Uge 10	238	72.10 (1.173)	246	75.60 (1.065)	-3.50 (-6.61, -0.39) p=0.028
Uge 16	225	74.20 (1.142)	227	77.00 (1.178)	-2.80 (-6.02, 0.42) p=0.089
Uge 22	226	74.20 (1.161)	216	77.70 (1.093)	-3.50 (-6.62, -0.38) p=0.029
Uge 28	207	74.40 (1.327)	197	78.90 (1.141)	-4.50 (-7.93, -1.07) p=0.010
Uge 34	205	73.90 (1.257)	193	78.20 (1.180)	-4.30 (-7.68, -0.92) p=0.013
Uge 40	194	75.10 (1.297)	176	77.30 (1.361)	-2.20 (-5.88, 1.48) p=0.243
Uge 46	194	76.20 (1.287)	169	78.10 (1.325)	-1.90 (-5.52, 1.72) p=0.304
Uge 52	180	76.30 (1.264)	150	79.30 (1.250)	-3.00 (-6.48, 0.48) p=0.092
Uge 58	167	75.90 (1.336)	144	78.40 (1.333)	-2.50 (-6.20, 1.20) p=0.186
Uge 64	156	75.90 (1.423)	125	79.30 (1.358)	-3.40 (-7.25, 0.45) p=0.085
Uge 70	156	76.30 (1.295)	120	77.40 (1.503)	-1.10 (-4.99, 2.79) p=0.580



5.1.2 EORTC-QLQ-C30

5.1.2.1 Instrument og studiedesign

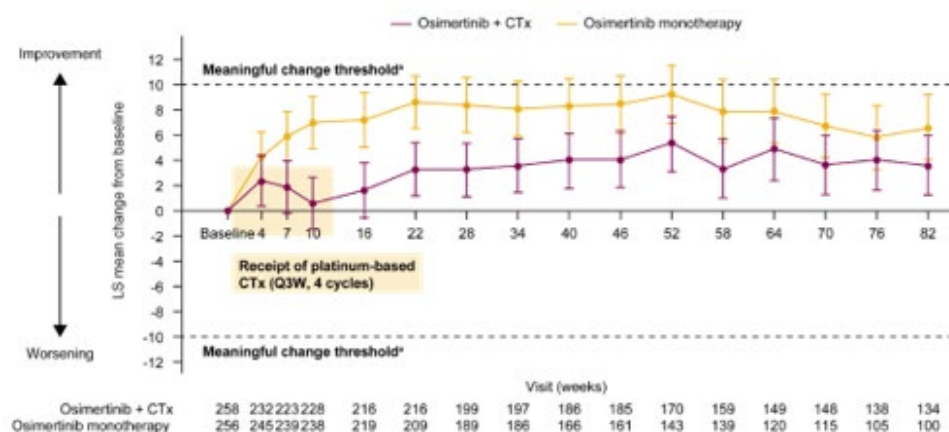
EORTC-QLQ-C30 er et sygdomsspecifikt instrument, udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft og er et standardinstrument til at måle helbredsrelateret livskvalitet i kliniske studier inden for onkologi. I DB06-studiet, som er ublindat, blev forskelle i symptomer, funktionsevne og HRQoL målt ved hjælp af EORTC QLQ-30 hos både progressionsfrie og progredierede patienter. En ændring fra baseline på ≥ 10 points betragtes som en klinisk betydnende forskel.

5.1.2.2 Dataindsamling

Dataindsamling foregik samtidig med indsamling for EQ-5D-5L, se afsnit 5.1.1, og besvarelsesandelene er sammenlignelige med besvarelsesandelene for EQ-5D-5L, se Bilag 1.4.

5.1.2.3 Resultater

Figur 23 viser den gennemsnitlige ændring i score i EORTC-QLQ-C30 siden baseline for begge studiearme. HRQoL stiger (forbedres) fra baseline i begge studiearme, men der blev ikke opnået en klinisk betydnende forbedring i nogle af nogle af armene. Numerisk sås en større stigning fra baseline i interventionsarmen, men overordnet set vurderes det ikke, at der var en klinisk relevant forskel mellem armene.



Figur 23. Gennemsnitlig ændring fra baseline i EORTC-QLQ-C30 for osimertinib + kemoterapi vs. osimertinib (datacut: 3. april 2023)

5.1.3 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at tillæg af behandling med platinbaseret kemoterapi og pemetrexed til behandling med osimertinib vil kunne resultere i en lavere helbredsrelateret livskvalitet end behandling med osimertinib alene.



Dette afspejles imidlertid ikke tydeligt i de indsendte data for helbredsrelateret livskvalitet, men Medicinrådet bemærker, at ansøger ikke har indsendt resultater for udvikling i EQ-5D-5L-indekset. Kombinationen af osimertinib med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi er forbundet med flere behandlings- og monitoreringskrævende uønskede hændelser, der kan være tidskrævende og til gene for patienterne. Behandlingsforløbet med osimertinib kombineret med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi indebærer desuden hyppige hospitalsbesøg sammenlignet med osimertinib alene, især i de første måneder. Således modtog patienterne i interventionsarmen i starten af behandlingen fire serier platinbaseret kemoterapi samt pemetrexed administreret under hospitalsbesøg hver 3. uge (median varighed af behandling med platinbaseret kemoterapi 2,8 måneder) og efterfølgende pemetrexed administreret hver 3. uge under hospitalsbesøg (median varighed af behandling med pemetrexed 8,3 måneder) [21].

5.2 Nytteværdier

5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Til beregning af nytteværdier anvendes besvarelser fra det generiske instrument EQ-5D-5L indsamlet i FLAURA2. Besvarelserne er konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte. Nyttéværdierne er aldersjusteret med EQ-5D-5L populationsnormer, hvilket ikke er i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Tabel 16. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-5L	DK	FLAURA2	Fra samme studie, der informerer klinisk effekt og sikkerhed

5.2.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier for stadierne PF og PD. Ansøger har anvendt en regressionsmodel, hvor stadiet "progression" inkluderes som forklarende variabel, hvorfra den gennemsnitlige nytteværdi for hhv. progressionsfri og progredieret sygdom er udledt. Ansøger antager derfor, at nytteværdierne er behandlingsuafhængige. Ansøger antager, at manglende data er missing-at-random (MAR) og anvender en *mixed model for repeated measurements (MMRM)*, hvor der tages højde for, at hver patient kan besvare spørgeskemaet flere gange. Ansøger har ikke argumenteret for validiteten af MAR-antagelsen.

Ansøger har også indsendt regressionsanalyser med hhv. behandlingsarm alene (Model 1), behandlingsarm og progressionsstatus (Model 3) samt en model med interaktion mellem behandlingsarm og progressionsstatus (Model 4), se Tabel 17. Disse regressionsmodeller indikerer, at der kan være forskel på nytteværdierne mellem behandlingsarmene før og efter progression (se model 4, p-værdier <0,10).



Ansøger vælger på baggrund af statistisk fit (laveste AIC) dog at anvende resultaterne fra model 2, hvor nytteværdierne er stadiespecifikke og ens i de to behandlingsarme.

Tabel 13. Regressionsresultater efterspurgt af Medicinrådet

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
	Koefficient (SE)	Koefficient (SE)	Koefficient (SE)	Koefficient (SE)
Skæring	0,903*** (0.006)	0,898*** (0.005)	0,905***(0.007)	0,907*** (0.006)
PD		-0,027* (0.013)	-0,030* (0.010)	-0,046* (0.010)
Osimertinib + kemoterapi	-0,013* (0.010)		-0,014 (0.013)	-0,017+ (0.018)
PD*osimertinib + kemoterapi				0,045+ (0.025)
AIC	-11377.3	-11378.6	-11374.4	-11372.2
Nytteværdi PF osimertinib + kemoterapi	0,890 [0.891, 0.916]	0,898 [0.888, 0.908]	0,891 [0.877, 0.906]	0,890 [0.875, 0.905]
Nytteværdi i PF osimertinib	0,903 [0.876, 0.905]	0,898 [0.888, 0.908]	0,905 [0.893, 0.918]	0,907 [0.894, 0.920]
Nytteværdi i PD osimertinib + kemoterapi	0,890 [0.891, 0.916]	0,871 [0.845, 0.896]	0,862 [0.834, 0.889]	0,888 [0.854, 0.922]
Nytteværdi PD osimertinib	0,903 [0.876, 0.905]	0,871 [0.845, 0.896]	0,876 [0.848, 0.903]	0,861 [0.824, 0.897]

***p<0,001, **p<0,01, *p<0,05, +p<0,10

5.2.3 Resultater for nytteværdier

Tabel 18. Anvendte nytteværdier i ansøgers analyse

	Nytteværdi [95 % CI]	Antal besvarelser	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvi sning
PF	0.898 [0.888-0.908]	6.812	EQ-5D-5L, DK	FLAURA2 Afsnit 5.1.1 og 5.2.2
PD	0.871 [0.845-0.896]	612	EQ-5D-5L, DK	FLAURA 2 Afsnit 5.1.1 og 5.2.2



5.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet ændrer aldersjustering af nytteværdierne, så denne tager udgangspunkt i EQ-5D-3L populationsnormer og ikke EQ-5D-5L.

Medicinrådet vurderer, at det vil være klinisk plausibelt, at patienternes livskvalitet i PF vil være lavere i interventionsarmen sammenlignet med komparatorarmen i den periode, hvor osimertinib gives sammen med pemetrexed, se afsnit 5.1.3. Efter ophør af pemetrexed forventes HRQoL frem til progression ikke at være væsentligt forskellige på tværs af de to behandlingsarme. Gennemsnitligt indikerer resultaterne for regressionsmodellerne i Tabel 17 også, at der er en lavere HRQoL i interventionsarmen end komparatorarmen i PF (model 3 og 4), og denne forskel forventes at være drevet af den tid i PF, hvor patienterne i interventionsarmen modtager et tillæg af pemetrexed.

Medicinrådet forventer ikke, at der vil være forskel i nytteværdierne i mellem behandlingsarmene i PD, og Medicinrådet har derfor efterspurgt en regressionsmodel fra ansøger, hvor nytteværdierne i PD ikke tillades at variere på tværs af behandlingsarmene, men dette har ansøger ikke indsendt. Medicinrådet har desuden ikke modtaget figurer eller tabeller, der viser udviklingen i EQ-5D-5L indekset over tid for de to behandlingsarmene, hvilket vanskeliggør fortolkningen af de indsendte regressionsmodeller.

Trods nytteværdierne varierer mellem armene i PD, anvender Medicinrådet resultaterne fra model 4 i Medicinrådets hovedanalyse, da disse resultater bedst afspejler den kliniske forventning til helbredsrelateret livskvalitet i PF. Da det ikke er klinisk plausibelt med forskellige nytteværdier på tværs af armene i PD, anvender Medicinrådet gennemsnittet mellem nytteværdien for PD for osimertinib + kemoterapi og nytteværdien for PD for osimertinib, dvs. 0,87, se Tabel 19.

Ved modelvalg tillægger Medicinrådet ikke statistisk fit vægt, da der er meget lille forskelle i fits mellem de fire regressionsmodeller. Trods patienterne har det relativt godt, vurderer Medicinrådet, at nytteværdierne generelt er lidt høje og tester, derfor betydningen af at sænke nytteværdierne i PF og PD med 5 %. Medicinrådet tester også betydningen af at anvende stadiespecifikke nytteværdier (regressionsmodel 2 fremfor regressionsmodel 4).

Tabel 19. Anvendte nytteværdier i Medicinrådets analyse (fra regressionsmodel 4)

	Nytteværdi [95 % CI]	Antal besvarelser	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
PF Osimertinib + kemo	0.890 [0.875, 0.905]	3.526	EQ-5D-5L, DK	FLAURA2 Afsnit 5.1.1 og 5.2.2
PF Osimertinib	0.907 [0.894, 0.920]	3.286	EQ-5D-5L, DK	FLAURA 2



	Nytteværdi [95 % CI]	Antal besvarelser	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvi sning
				Afsnit 5.1.1 og 5.2.2
PD begge arme	0,875 Baseret på gennemsnittet af nytteværdierne for PD Osimertinib + kemo (0,888 [0,854-0,922]) og PD Osimertinib (0.861 [0.824, 0.897])	Hhv. 227 besvarelser (PD Osimertinib + kemo) og 365 besvarelser (PD Osimertinib)	EQ-5D-5L, DK	FLAURA 2 Afsnit 5.1.1 og 5.2.2

6. Omkostninger

6.1 Lægemedelomkostninger

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

Ansøger antager, at alle lægemidler undtagen pemetrexed doseres med fuld dosis, fordi prisen for osimertinib er uafhængig af dosis og RDI ikke er opgjort for hhv. cisplatin og carboplatin i FLAURA2. For pemetrexed anvendes en RDI på 90 %, se afsnit 3.1.2.

Pauseringer er ikke opgjort særskilt for osimertinib, men ansøger anvender RDI'er fra FLAURA2 til estimering af andel patienter, der pauseres på osimertinib i hhv. interventions og komparatorarmen, se afsnit 3.1.2 og 3.1.3. Ansøger anvender ikke halvcyklus-korrektion af omkostningerne til tabletbehandlinger, hvormed der implicit tages højde for, at tabletpakninger udleveres i starten af en behandlingscyklus.

For cisplatin, carboplatin og pemetrexed anvender ansøger ikke dosisfordelinger, men gennemsnitsdoser. Pemetrexed gives BSA-baseret, hvor ansøger på baggrund af patientkarakteristika i FLAURA2 antager, at gennemsnitsvægten er 64,8 kg og højden er 162 cm (BSA=1,71 m²). For alle IV behandlinger antager ansøger, at der vil være lægemiddelspild. Ansøger antager, at 25 % af patienterne vil få cisplatin og 75 % vil få carboplatin.



Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet vurderer, at det er rimeligt at antage alle lægemidler – med undtagelse af pemetrexed – administreres med fuld dosis, da prisen for osimertinib er uafhængig af dosis (pakningsprisen er den samme uanset styrke) og de øvrige lægemidler administreres kort tid og er relativt billige. I dansk klinisk praksis forventes alle patienter dog at få carboplatin, hvorfor 100% får carboplatin i Medicinrådets analyse.

Se Medicinrådets vurdering af dosisfordeling og pausering af osimertinib i afsnit 3.1.2 og 3.1.3.

Et dataudtræk fra sundhedsplatformen i Region H (2022) viser, at gennemsnitsvægten blandt lungekræftpatienter er 74,2 kg. Gennemsnittet 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 antager derfor, at gennemsnitsvægten er 75 kg (BSA=1,84 m²)

6.1.1 Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger

Medicinrådet vurderer, at ca. 75 % af patienterne vil få en efterfølgende behandling efter ophør af 1L behandling. Andelen vil formentlig være lidt lavere blandt patienter, der har fået osimertinib i komb. med kemoterapi sammenlignet med osimertinib, fordi flere patienter oplever svær toxicitet på osimertinib + kemoterapi og fordi 1L behandlingsvarigheden for osimertinib + kemoterapi 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) i osimertinib-armen, mens patienterne i osimertinib+kemoterapi armen vil få platinbaseret kemoterapi (pemetrexed og carboplatin) eller ikke-platinbaseret kemoterapi (docetaxel).

Kun en mindre andel i begge behandlingsarme vil modtage behandlinger, der potentielt er omkostningstunge grundet varighed og/eller lægemiddelpris. Derfor ekskluderes omkostninger til efterfølgende behandling i den sundhedsøkonomiske analyse.

6.2 Hospitalsomkostninger

6.2.1 Administrationsomkostninger

Ansøger medtager administrationsomkostninger til IV-administration.



Tabel 20. Omkostninger til lægemiddeladministration anvendt i ansøgers analyse

	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
IV-administration	1,330	2025 DRG code: 04MA98, MDC04 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år - Diagnosis code: DC349, Kræft i lunge UNS - Treatment code: BWAA6, Medicingivning intravenøst

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser.

6.2.2 Omkostninger til behandlingsmonitorering og sygdomshåndtering

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering og sygdomshåndtering fremgår af Tabel 21.

Tabel 21. Omkostninger til behandlingsmonitorering og sygdomshåndtering anvendt i ansøgers

Aktivitet	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Onkolog ambulant besøg (inkl. blodprøve)	Præ- og post progression: Hver 3. uge (21. dag)	1,330	2025 DRG code: 04MA98, MDC04 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år - Diagnosis code: DC349, Kræft i lunge UNS
CT-scanning af bryst	Præ- og post progression: Hver 120. dag	2,701	2025 DRG code: 30PR06, CT-scanning, komplikeret - Diagnosis code: DC349, Kræft i lunge UNS - Treatment code: UXCC00, CT- scanning af thorax
Indlæggelse	Hver 2. år	45,920	2025 DRG code: 04MA07: Svulster i luftveje, behandling uden komplikationer, pat. Mindst 18 år - Diagnosis code: DC349, Kræft i lunge UNS



Medicinrådets vurdering af omkostninger til behandlingsmonitorering og sygdomshåndtering

Medicinrådet inkluderer monitoreringsaktiviteter og tilhørende frekvenser og varigheder ud fra antagelserne angivet i Tabel 22.

Frekvenserne for følgende monitoreringsaktiviteter forventes at være ens i de to behandlingsarme og inkluderes derfor ikke: *Indlæggelser, 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 22. Antagelser vedr. behandlingsmonitorering og sygdomshåndtering i Medicinrådet analyse

	Osimertinib + kemo	Osimertinib	DRG-takst
Aktivitet	Frekvens og varighed	Frekvens og varighed	
Onkolog ambulant besøg	Under administration af pemetrexed: 1 besøg hver 3. uge Derefter før progression: 1 besøg hver 3. cyklus (hver 3. md., cyklusvarighed 30 dage) Efter progression 1 besøg hver 9. uge	Før progression 1 besøg hver 3. cyklus (hver 3. md. cyklusvarighed 30 dage) Efter progression 1 besøg hver 9. uge	1,330 DKK DRG25015 04MA98, MDC04 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år Diagnosekode DC349, Kræft i lunge UNS
Blodprøvetagning	Under behandling med pemetrexed: Hver 3. uge (separat besøg en eller to dage før administration) Derefter uanset progression: Hver 3. måned (separat besøg)	Uanset progression: Hver 3. måned (separat besøg)	1,330 DKK DRG25015 04MA98, MDC04 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år Diagnosekode DC349, Kræft i lunge UNS

6.2.3 Uønskede hændelser

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser fremgår af Tabel 23. Ansøger inkluderer uønskede hændelser af grad ≥ 3 , hvis incidens $\geq 2\%$ i minimum en af armene.

Tabel 23. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnosekode og DRG-gruppe	Enhedsomkostning
	Osimertinib+kemo	Osimertinib		
Diarré	3,3%	0,4%	06MA11, Diagnosekode: DK529B, Ikke-infektøs diarré UNS	4,977



Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnosekode og DRG-gruppe	Enheds-omkostning
	Osimertinib+kemo	Osimertinib		
Anæmi	20,3%	1,5%	16MA98 Diagnosekode: DD649, Anæmi UNS	1,330
Lungebetændelse	2,9%	4%	04MA13 Diagnosekode: DJ189, Pneumoni UNS - 16MA98 Diagnosekode: DD696, DJ189, Pneumoni UNS	22,972
Neutropeni	13,4%	0,7%	16MA98 Diagnosekode: DD696, DD709, Neutropeni UNS	2,208
Nedsat neutrofiltal	11,6%	0,7%	16MA98 Diagnosekode: DD696, DD709, Neutropeni UNS	
Nedsat trombocytaltal	7,6%	0%	16MA98 Diagnosekode: DD696, Trombocytopeni UNS	
Trombocytopeni	6,9%	1,1%	16MA98 Diagnosekode: DD696, Trombocytopeni UNS	
Febril neutropeni	4,3%	0%	16MA98 Diagnosekode: DD696, DD709, Neutropeni UNS	
Leukopenia	2,9%	0%	16MA98 Diagnosekode: DD696, DD728H, Leukopeni.	
Nedsat antal hvide blodlegemer	3,3%	0,4%	19MA98 Diagnosekode: DD728, Anden	2,571



Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnosekode og DRG-gruppe	Enheds-omkostning
	Osimertinib+kemo	Osimertinib		
			forstyrrelse i hvide blodlegemer	
Nedsat ejektionsfraktion	3,6%	2,2%	05MA98 Diagnosekode: DI501, Venstresidig hjerteinsufficiens	1,268
Lungeemboli	2,5%	1,1%	04MA98 Diagnosekode: DI26, Blodprop i lunge	1,330

Medicinrådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Medicinrådet inkluderer omkostninger til håndtering af uønskede hændelser af grad ≥ 3 , hvis incidens $\geq 5\%$ i minimum én af behandlingsarmene, og hvis forskellen mellem intervention og komparator er $\geq 3\%$ -point, se Tabel 24.

Tabel 24. Medicinrådets analyse: Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnosekode og DRG-gruppe (2025 takster)	Enheds-omkostning
	Osimertinib+kemo	Osimertinib		
Anæmi	20,3%	1,5%	16PR02 Diagnosekode: DD649, Anæmi UNS	4,221
Neutropeni	13,4%	0,7%	16MA98 Diagnosekode: DD709, Neutropeni /TrombocytopeniUNS	2,208
Nedsat neutrofil-tal	11,6%	0,7%		
Nedsat trombocytal	7,6%	0%		
Trombocytopeni	6,9%	1,1%		



6.3 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patienttid forbundet med lægemiddeladministration (docetaxel 1 time, pemetrexed 10 min, carboplatin 37,5 min), monitoreringsbesøg (1 time) og transporttid til hospitalsbesøg. Ansøger inkluderer patienttid til indlæggelse (24 timer).

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser for patienttid med få undtagelser:

- Medicinrådet inkluderer ikke indlæggelse, og dermed heller ikke patienttid for indlæggelse, se afsnit 6.2.2.
- Medicinrådet antager at blodprøvebesøg varer 30 min og foregår 1-2 dage forud for onkologbesøg (selvstændigt besøg med dertilhørende transportomkostninger).

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

7. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 25.

Tabel 25. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Fremskrivning af OS for osimertinib	Weibull	Gompertz	Afsnit 3.2.4
Fremskrivning af OS for osimertinib + kemo	Weibull	Generaliseret gamma	Afsnit 3.2.4
Nytteværdier	PF: 0,90 PD 0,87	PF: Osimertinib + kemoterapi: 0,89 PF: Osimertinib: 0,91 PD: 0,87	Afsnit 5.2.4



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Aldersjustering	EQ-5D-5L populationsnormer	EQ-5D-3L populationsnormer	Afsnit 5.2.4
Alder	60,8 år	65 år	Afsnit 2.2
Vægt	64,8 kg	75 kg	Afsnit 6.1
BSA	1,71 m ²	1,84 m ²	
Andel Carboplatin vs. Cisplatin	75 %	100 %	
Osimertinib dosering	100 % får fuld dosis	33,3 % reduceres til 40 mg 33,3 % pauseres en til to uger (10,5 dage) I praksis ingen betydning, da pris per pakning er uafhængig af dosis.	Afsnit 1.3
Efterfølgende behandling	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 6.1.1
Behandlingsmonitorering	Tabel 16	Tabel 17	Afsnit 6.2.2
Uønskede hændelser	Tabel 18	Tabel 19	Afsnit 6.2.3
Patientomkostninger	Afsnit 6.3		

8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

8.1 Resultat af Medicinrådets analyse

Resultatet af Medicinrådets analyse fremgår af Tabel 26. Den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient er ca. 0,55 QALY (0,65 leveår), mens de inkrementelle omkostninger er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK/QALY. Er analysen udført med AIP, er de inkrementelle omkostninger ca. 320.000 DKK og ICERen ca. 590.000 DKK/QALY.



QALY-gevinsten er primært drevet af, at osimertinib + kemoterapi har en positiv effekt på patienternes overlevelse grundet udskudt tid til progression. De inkrementelle omkostninger er drevet af forskelle i behandlingsvarigheden for osimertinib, når osimertinib gives som hhv. monoterapi og i kombination med kemoterapi. Behandlingsforløbet med osimertinib + kemoterapi indebærer hyppigere hospitalsbesøg sammenlignet med osimertinib grundet administration af pemetrexed, hvorfor der er højere administrations-, monitorerings og patientomkostninger forbundet med kombinationsbehandlingen.

Tabel 26. Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrundsdødelighed

	Osimertinib + kemoterapi	Osimertinib	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administration	26.575	0	26.575
Monitorering	88.151	33.017	55.134
Uønskede hændelser	1.728	134	1.595
Patientomkostninger	20.230	7.171	13.058
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	4,05	3,39	0,65
Totale QALYs	3,57	3,03	0,55

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 494.281 Beregnet med SAIP: ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 590.488 Beregnet med SAIP: ■



8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Tabel 27. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkremen telle QALY	Inkremen -telle omkostni nger (DKK)	ICER (+/- absolut forskøl fra hovedanal ysen) (DKK/QAL Y)
Resultatet af hoved- analysen			0,55	■	■
<u>Kombinations armen:</u> OS og TTD Afsnit 3.4.4 og 4.2	<i>OS:</i> 2 spline hazard fremfor generaliseret gamma (■) % i live ved år 10 vs. 4 % i hoved- analysen) <i>TTD:</i> Eksponentiel fremfor Gompertz (gns. behandlingsvari ghed på 3,4 år vs. 3,1 år i hovedanalysen)	Det er usikkert, om der vil være en post- progressions overlevelsesgevinst. I følsomhedsanalysen modelleres en post- progressionsoverlevels esgevinst på 4,6 mdr. vs. 0,7 mdr. i hovedanalysen + en tilsvarende længere behandlingsvarighed.	0,75	■	■
<u>Kombinations armen:</u> OS Afsnit 3.4.4 og 4.2	OS: Gompertz fremfor generaliseret gamma (10-års OS rate på 2,5 % vs. 4 % i hoved- analysen)	Der er en risiko for, at overlevelsesgevinsten er lavere end i hovedanalysen. I følsomhedsanalysen modelleres en post- progressionsoverlevels esgevinst på -0,5 mdr. vs. 0,7 mdr. i hovedanalysen	0,48	■	■



Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkremen telle QALY	Inkremen -telle omkostni nger (DKK)	ICER (+/- absolut forskøl fra hovedanal ysen) (DKK/QAL Y)
Fremskrivning af PFS for begge behandlingsarme	Gamma fremfor Weibull	Lidt flere progressionsfri i begge arme	0,55	■	■
Afsnit 3.4.3					
Nytteværdier i begge arme	Nytteværdierne i PF og PD sænkes med 5 % i begge behandlingsarme	Generelt høje niveauer for nytteværdierne	0,52	■	■
Afsnit 5.2					
Nytteværdier i begge arme	Nytteværdier baseret på regressionsmodel 2 (Stadiespecifikke fremfor behandlingsafhængige under progressionsfri sygdom)	Usikkert hvor stor forskellen i livskvalitet er mellem behandlingsarmene under progressionsfri sygdom. I følsomhedsanalysen antages det, at der ikke er forskel.	0,58	■	■
Afsnit 5.2					

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Der er væsentlige strukturelle usikkerheder vedr. valg af ekstrapolationsmodel til fremskrivning af overlevelse og behandlingsvarighed for osimertinib + kemoterapi, 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 28 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 28. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Størrelsesorden og sammenhæng mellem behandlingsvarighed og overlevelsesgevinst Afsnit 4.2	Relativt til patienternes prognose, er der kort opfølgning for OS og der er ingen klinisk erfaring med at give osimertinib i kombination med kemoterapi. Derfor er der både væsentlig usikkerhed forbundet med overlevelsesgevinsten og sammenhængen mellem behandlingsvarighed og overlevelsesgevinst. I Medicinrådets hovedanalyse er 10-års OS raten på 4 % for osimertinib + kemoterapi. Der estimeres en post-progressionoverlevelsesgevinst på 0,7 mdr. relativt til osimertinib monoterapi. Behandlingsvarighed er 3,1 år.	Følsomhedsanalyser viser, at - Lidt lavere post-progressionoverlevelsesgevinst giver en QALY-gevinst på 0,48 og en ICER på ca. ■■■ DKK/QALY (post-progressionoverlevelsesgevinst på -0,5 mdr., 10-års OS rate på 2,5 %) - Lidt højere post-progressionoverlevelse og lidt længere behandlingsvarighed efter progression giver en QALY-gevinst på 0,75 og en ICER på ca. ■■■ DKK/QALY (post-progressionoverlevelse på 4,6 mdr., 10-års OS-rate på ■■■ %, behandlingsvarighed på 3,4 mdr.)
Parameter		
Den samlede parameterusikkerhed	Der er væsentlige strukturelle usikkerheder vedr. valg af ekstrapolationsmodel til fremskrivning af overlevelse og behandlingsvarighed for osimertinib + kemoterapi, heunder 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 ca. 75 patienter i år 1, 77 i år 2 og 80 i år 3-5- vil modtage behandling med osimertinib + kemoterapi ved anbefaling.



Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet vurderer, at 100 patienter vil modtage behandling med osimertinib + kemoterapi ved anbefaling, og at markedsoptaget vil være 100 % fra år 1.

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Osimertinib + kemoterapi	100	100	100	100	100
Osimertinib	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Osimertinib + kemoterapi	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 osimertinib + kemoterapi vil resultere i budgetkonsekvenser på ca.

DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 24,4 mio. DKK i år 5.

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

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



11. Referencer

1. DLCCG_Lungecancer - Kirurgisk behandling [internet]. [citeret 9. november 2025]. 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. TAGRISSO, INN-OSIMERTINIB [internet]. [citeret 9. november 2025]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_da.pdf
8. DLCCG_Pallierende onkologisk behandling af onkogen-dreven ikke-småcellet lungekræft [internet]. [citeret 10. november 2025]. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlcg/dlcg_pal_onkogen_dreven_nsclc_v.1_admgodk_010724.pdf
9. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft - version 3.2 [internet]. [citeret 16. november 2025]. Tilgængelig fra: <https://filer.medicinraadet.dk/media/po4djred/medicinradets-laegemiddelrekommandation-vedr-laegemidler-til-uhelbredelig-ikke-smacellet-lungekraeft-version-3-2.pdf>
10. 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.
11. 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.



12. 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.
13. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, Yang JC-H, Yanagitani N, Kim S-W, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in *EGFR* -Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(21):1935–48.
14. Jänne PA, Planchard D, Kobayashi K, Yang JC-H, Liu Y, Valdiviezo N, et al. Survival with Osimertinib plus Chemotherapy in *EGFR* -Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2026;394(1):27–38.
15. Osimertinib (Tagrisso) - Ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutation [internet]. [citeret 16. november 2025]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/o/osimertinib-tagrisso-ikke-smacellet-lungekraeft-med-aktiverende-egfr-mutation>
16. Osimertinib (Tagrisso) - Adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft [internet]. [citeret 16. november 2025]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/o/osimertinib-tagrisso-adjuverende-behandling-af-ikke-smacellet-lungekraeft>
17. Osimertinib (Tagrisso) - Ikke-småcellet lungekræft med EGFR-mutation efter kemoradioterapi [internet]. [citeret 16. november 2025]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/o/osimertinib-tagrisso-ikke-smacellet-lungekraeft-med-egfr-mutation-efter-kemoradioterapi>
18. Pemetrexed Pfizer, INN-pemetrexed [internet]. [citeret 10. november 2025]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/pemetrexed-pfizer-epar-product-information_da.pdf
19. Cisplatin Accord, koncentrat til infusionsvæske, opløsning 1 mg.doc [internet]. [citeret 11. november 2025]. Tilgængelig fra: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fspcweb.produktresume.dk%2FSPCREPL%2FHuman%2FC%2FCisplatin%2520Accord%2C%2520koncentrat%2520til%2520infusionsv%25c3%25a6ske%2C%2520opl%25c3%25b8sning%25201%2520mg.doc&wdOrigin=BROWSELINK>
20. Carboplatin Accord, koncentrat til infusionsvæske, opløsning 10 mg-ml.doc [internet]. [citeret 11. november 2025]. Tilgængelig fra: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fspcweb.produktresume.dk%2FSPCREPL%2FHuman%2FC%2FCarboplatin%2520Accord%2C%2520koncentrat%2520til%2520infusionsv%25c3%25a6ske%2C%2520opl%25c3%25b8sning%252010%2520mg-ml.doc&wdOrigin=BROWSELINK>
21. Tagrisso, INN - Osimertinib [internet]. [citeret 18. november 2025]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tagrisso-h-c-004124-ii-0053-epar-assessment-report-variation_en.pdf



12. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedr. lungekræft

Forperson	Indstillet af
Lotte Holm Land <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (repræsenterer også Region Syddanmark)
Medlemmer	Udpeget af
Anja Pagh <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Irina Lodina <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Rikke Andersen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Annie Lorenzen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Niels Christensen <i>Afdelingslæge</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



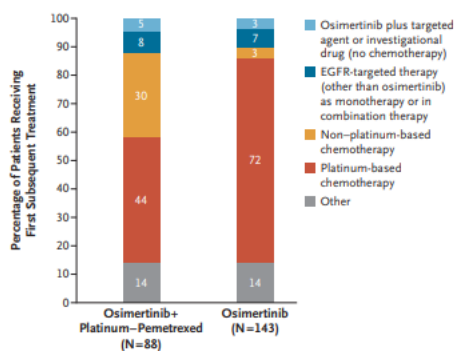
13. Versionslog

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



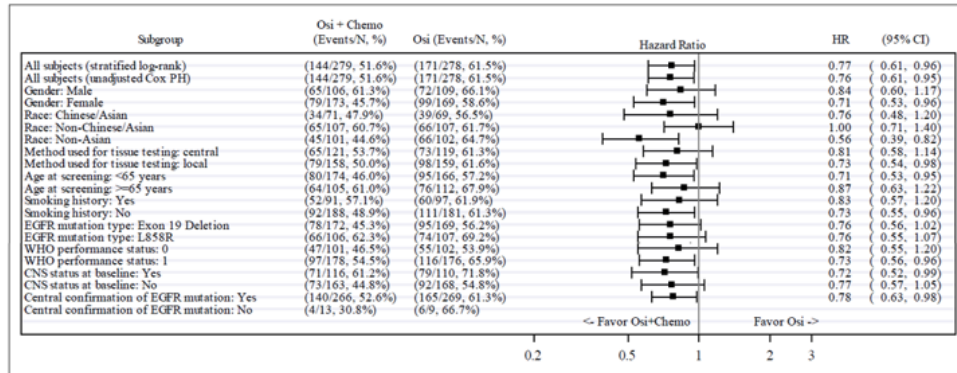
14. Bilag

Bilag 1.1 Første efterfølgende behandling efter progression i interventionsarmen og komparatorarmen





Bilag 1.2 Subgruppeanalyse af OS-data (datacut: 12. juni 2025)





Bilag 1.3 Oversigt over besvarelser for hver dataindsamling siden randomisering i hver studiearm i FLAURA2 - EQ-5D-5L (datacut: 3. april 2023)

Tidspunkt	HRQoL population	Manglende N (%)	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)
Baseline	Osi + Kemo, N=279	28 (10.0%)	279	251 (90.0%)
	Osi, N=278	26 (9.4%)	278	252 (90.6%)
Uge 4	Osi + Kemo, N=279	46 (16.5%)	279	233 (83.5%)
	Osi, N=278	30 (10.8%)	277	248 (89.5%)
Uge 7	Osi + Kemo, N=279	50 (17.9%)	271	229 (84.5%)
	Osi, N=278	32 (11.5%)	273	246 (90.1%)
Uge 10	Osi + Kemo, N=279	41 (14.7%)	268	238 (88.8%)
	Osi, N=278	32 (11.5%)	265	246 (92.8%)
Uge 16	Osi + Kemo, N=279	54 (19.4%)	262	225 (85.9%)
	Osi, N=278	51 (18.3%)	252	227 (90.1%)
Uge 22	Osi + Kemo, N=279	53 (19.0%)	260	226 (86.9%)
	Osi, N=278	62 (22.3%)	246	216 (87.8%)
Uge 28	Osi + Kemo, N=279	72 (25.8%)	253	207 (81.8%)
	Osi, N=278	81 (29.1%)	235	197 (83.8%)



Bilag 1.3 Oversigt over besvarelser for hver dataindsamling siden randomisering i hver studiearm i FLAURA2 - EQ-5D-5L (datacut: 3. april 2023)

Tidspunkt	HRQoL population	Manglende N (%)	Forventet at gennemføre, n	Gennemførte, n (%)
Uge 34	Osi + Kemo, N=279	74 (26.5%)	247	205 (83.0%)
	Osi, N=278	85 (30.6%)	228	193 (84.6%)
Uge 40	Osi + Kemo, N=279	85 (30.5%)	242	194 (80.2%)
	Osi, N=278	102 (36.7%)	213	176 (82.6%)
Uge 46	Osi + Kemo, N=279	85 (30.5%)	235	194 (82.6%)
	Osi, N=278	109 (39.2%)	202	169 (83.7%)
Uge 52	Osi + Kemo, N=279	99 (35.5%)	230	180 (78.3%)
	Osi, N=278	128 (46.0%)	192	150 (78.1%)
Uge 58	Osi + Kemo, N=279	112 (40.1%)	217	167 (77.0%)
	Osi, N=278	134 (48.2%)	178	144 (80.9%)
Uge 64	Osi + Kemo, N=279	123 (44.1%)	204	156 (76.5%)
	Osi, N=278	153 (55.0%)	162	125 (77.2%)
Uge 70	Osi + Kemo, N=279	123 (44.1%)	199	156 (78.4%)
	Osi, N=278	158 (56.8%)	151	120 (79.5%)
Uge 76	Osi + Kemo, N=279	135 (48.4%)	185	144 (77.8%)
	Osi, N=278	167 (60.1%)	140	111 (79.3%)



Bilag 1.3 Oversigt over besvarelser for hver dataindsamling siden randomisering i hver studiearm i FLAURA2 - EQ-5D-5L (datacut: 3. april 2023)

Tidspunkt	HRQoL population	Manglende N (%)	Forventet at gennemføre, n	Gennemførte, n (%)
Uge 82	Osi + Kemo, N=279	140 (50.2%)	175	139 (79.4%)
	Osi, N=278	172 (61.9%)	127	106 (83.5%)
Uge 88	Osi + Kemo, N=279	157 (56.3%)	162	122 (75.3%)
	Osi, N=278	189 (68.0%)	116	89 (76.7%)
Uge 94	Osi + Kemo, N=279	165 (59.1%)	149	114 (76.5%)
	Osi, N=278	194 (69.8%)	107	84 (78.5%)
Uge 100	Osi + Kemo, N=279	189 (67.7%)	128	90 (70.3%)
	Osi, N=278	213 (76.6%)	94	65 (69.1%)
Uge 106	Osi + Kemo, N=279	201 (72.0%)	112	78 (69.6%)
	Osi, N=278	218 (78.4%)	80	60 (75.0%)
Uge 112	Osi + Kemo, N=279	223 (79.9%)	81	56 (69.1%)
	Osi, N=278	228 (82.0%)	65	50 (76.9%)
Uge 118	Osi + Kemo, N=279	234 (83.9%)	59	45 (76.3%)
	Osi, N=278	235 (84.5%)	55	43 (78.2%)
Uge 124	Osi + Kemo, N=279	258 (92.5%)	42	21 (50.0%)
	Osi, N=278	246 (88.5%)	49	32 (65.3%)



Bilag 1.3 Oversigt over besvarelser for hver dataindsamling siden randomisering i hver studiearm i FLAURA2 - EQ-5D-5L (datacut: 3. april 2023)

Tidspunkt	HRQoL population	Manglende N (%)	Forventet at gennemføre, n	Gennemførte, n (%)
Uge 130	Osi + Kemo, N=279	265 (95.0%)	27	14 (51.9%)
	Osi, N=278	258 (92.8%)	31	20 (64.5%)
Uge 136	Osi + Kemo, N=279	267 (95.7%)	20	12 (60.0%)
	Osi, N=278	267 (96.0%)	18	11 (61.1%)
Uge 142	Osi + Kemo, N=279	273 (97.8%)	13	6 (46.2%)
	Osi, N=278	275 (98.9%)	7	3 (42.9%)
Uge 148	Osi + Kemo, N=279	278 (99.6%)	3	1 (33.3%)
	Osi, N=278	278 (100.0%)	2	0 (0.0%)



Bilag 1.4 Oversigt over besvarelser for hver dataindsamling siden randomisering i hver studiearm i FLAURA2 - EORTC-QLQ-C30 (datacut: 3. april 2023)

Tidspunkt	HRQoL population	Manglende	Forventet at gennemføre	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)
Baseline	Osi + Kemo, N=279	21 (7.5%)	279	258 (92.5%)
	Osi, N=278	22 (7.9%)	278	256 (92.1%)
Uge 4	Osi + Kemo, N=279	38 (13.6%)	279	241 (86.4%)
	Osi, N=278	26 (9.4%)	277	252 (91.0%)
Uge 7	Osi + Kemo, N=279	49 (17.6%)	271	230 (84.9%)
	Osi, N=278	30 (10.8%)	273	248 (90.8%)
Uge 10	Osi + Kemo, N=279	40 (14.3%)	268	239 (89.2%)
	Osi, N=278	30 (10.8%)	265	248 (93.6%)
Uge 16	Osi + Kemo, N=279	53 (19.0%)	262	226 (86.3%)
	Osi, N=278	51 (18.3%)	252	227 (90.1%)
Uge 22	Osi + Kemo, N=279	53 (19.0%)	260	226 (86.9%)
	Osi, N=278	62 (22.3%)	246	216 (87.8%)
Uge 28	Osi + Kemo, N=279	71 (25.4%)	253	208 (82.2%)
	Osi, N=278	79 (28.4%)	235	199 (84.7%)



Bilag 1.4 Oversigt over besvarelser for hver dataindsamling siden randomisering i hver studiearm i FLAURA2 - EORTC-QLQ-C30 (datacut: 3. april 2023)

Tidspunkt	HRQoL population	Manglende	Forventet at gennemføre	Gennemførte, n (%)
Uge 34	Osi + Kemo, N=279	74 (26.5%)	247	205 (83.0%)
	Osi, N=278	85 (30.6%)	228	193 (84.6%)
Uge 40	Osi + Kemo, N=279	84 (30.1%)	242	195 (80.6%)
	Osi, N=278	102 (36.7%)	213	176 (82.6%)
Uge 46	Osi + Kemo, N=279	85 (30.5%)	235	194 (82.6%)
	Osi, N=278	109 (39.2%)	202	169 (83.7%)
Uge 52	Osi + Kemo, N=279	99 (35.5%)	230	180 (78.3%)
	Osi, N=278	128 (46.0%)	192	150 (78.1%)
Uge 58	Osi + Kemo, N=279	111 (39.8%)	217	168 (77.4%)
	Osi, N=278	134 (48.2%)	178	144 (80.9%)
Uge 64	Osi + Kemo, N=279	123 (44.1%)	204	156 (76.5%)
	Osi, N=278	153 (55.0%)	162	125 (77.2%)
Uge 70	Osi + Kemo, N=279	122 (43.7%)	199	157 (78.9%)
	Osi, N=278	158 (56.8%)	151	120 (79.5%)
Uge 76	Osi + Kemo, N=279	135 (48.4%)	185	144 (77.8%)
	Osi, N=278	167 (60.1%)	140	111 (79.3%)



Bilag 1.4 Oversigt over besvarelser for hver dataindsamling siden randomisering i hver studiearm i FLAURA2 - EORTC-QLQ-C30 (datacut: 3. april 2023)

Tidspunkt	HRQoL population	Manglende	Forventet at gennemføre	Gennemførte, n (%)
Uge 82	Osi + Kemo, N=279	139 (49.8%)	175	140 (80.0%)
	Osi, N=278	172 (61.9%)	127	106 (83.5%)
Uge 88	Osi + Kemo, N=279	156 (55.9%)	162	123 (75.9%)
	Osi, N=278	189 (68.0%)	116	89 (76.7%)
Uge 94	Osi + Kemo, N=279	165 (59.1%)	149	114 (76.5%)
	Osi, N=278	194 (69.8%)	107	84 (78.5%)
Uge 100	Osi + Kemo, N=279	188 (67.4%)	128	91 (71.1%)
	Osi, N=278	213 (76.6%)	94	65 (69.1%)
Uge 106	Osi + Kemo, N=279	201 (72.0%)	112	78 (69.6%)
	Osi, N=278	218 (78.4%)	80	60 (75.0%)
Uge 112	Osi + Kemo, N=279	223 (79.9%)	81	56 (69.1%)
	Osi, N=278	228 (82.0%)	65	50 (76.9%)
Uge 118	Osi + Kemo, N=279	234 (83.9%)	59	45 (76.3%)
	Osi, N=278	235 (84.5%)	55	43 (78.2%)
Uge 124	Osi + Kemo, N=279	258 (92.5%)	42	21 (50.0%)
	Osi, N=278	246 (88.5%)	49	32 (65.3%)



Bilag 1.4 Oversigt over besvarelser for hver dataindsamling siden randomisering i hver studiearm i FLAURA2 - EORTC-QLQ-C30 (datacut: 3. april 2023)

Tidspunkt	HRQoL population	Manglende	Forventet at gennemføre	Gennemførte, n (%)
Uge 130	Osi + Kemo, N=279	265 (95.0%)	27	14 (51.9%)
	Osi, N=278	258 (92.8%)	31	20 (64.5%)
Uge 136	Osi + Kemo, N=279	267 (95.7%)	20	12 (60.0%)
	Osi, N=278	266 (95.7%)	18	12 (66.7%)
Uge 142	Osi + Kemo, N=279	273 (97.8%)	13	6 (46.2%)
	Osi, N=278	275 (98.9%)	7	3 (42.9%)
Uge 148	Osi + Kemo, N=279	278 (99.6%)	3	1 (33.3%)
	Osi, N=278	278 (100.0%)	2	0 (0.0%)

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk