

Medicinrådets anbefaling vedr. osimertinib til adjuverende behandling af EGFR-muteret ikke- småcellet lungekræft

*Post-operative patienter med stadium IB, II
el. IIIA-sygdom og exon 19-deletion eller
exon 21 (L858R)-mutation i EGFR*

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 22. maj 2024

Ikrafttrædelsesdato 22. maj 2024

Dokumentnummer 189880

Versionsnummer 2.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Osimertinib (Tagrisso)

Indikation Osimertinib som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling efter komplet tumorresektion hos voksne patienter med stadie IB-IIIa ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), hvis tumorer har epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR) exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-substitutionsmutationer.

Lægemiddelfirma AstraZeneca

ATC-kode L01EB04

Sagsbehandling

Anmodning om revurdering modtaget fra ansøger 24. marts 2023

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 19. december 2023

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information 11. januar 2024

Supplerende information fra ansøger modtaget 16. januar 2024

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 12. april 2024

Rådets anbefaling 22. maj 2024

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 20 uger og 2 dage (102 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende lungekræft



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** osimertinib som adjuverende behandling af patienter med EGFR-muteret ikke-småcellet lungekræft efter operation, og som har stadium IIIA-sygdom (AJCC version 7). Formålet med adjuverende behandling er at mindske risikoen for tilbagefald af sygdommen efter operation for at forlænge overlevelsen.

Medicinerådet vurderer, at adjuverende osimertinib udskyder tiden til sygdomstilbagefald og kan forlænge overlevelsen hos patienter med stadium IIIA-sygdom sammenlignet med nuværende praksis. Behandling med osimertinib kan give alvorlige bivirkninger, herunder pneumonitis.

Samlet set vurderer Medicinerådet, at omkostningerne til behandlingen er rimelige i forhold til effekten hos patienter med stadium IIIA-sygdom.

Medicinerådet **anbefaler ikke** osimertinib som adjuverende behandling af patienter med EGFR-muteret ikke-småcellet lungekræft efter operation og som har stadium IB-II sygdom (AJCC version 7).

Medicinerådet finder det ikke dokumenteret, at adjuverende osimertinib forlænger overlevelsen hos patienter med stadium IB-II sygdom sammenlignet med nuværende praksis, og det ikke kan udelukkes, at adjuverende osimertinib alene udskyder tiden til tilbagefald fremfor at forhindre dem. Dette er især væsentligt, da patienter, der får tilbagefald, behandles med osimertinib i dansk klinisk praksis, og det er usikkert, hvordan brug af adjuverende osimertinib vil påvirke denne efterfølgende behandling. Risikoen for tilbagefald med nuværende praksis er mindre hos patienter med stadium IB-II sygdom sammenlignet med stadium IIIA. Medicinerådet vurderer derfor, at der er en risiko for overbehandling med adjuverende osimertinib hos patienter med stadium IB-II sygdom, samtidig med at patienterne udsættes for alvorlige bivirkninger.

Behandling med adjuverende osimertinib er væsentlig dyrere end nuværende standardbehandling. I betragtning af usikkerheden om den forventede effekt af behandlingen, vurderer Medicinerådet, at der ikke er et rimeligt forhold mellem effekt, bivirkninger og pris på adjuverende osimertinib hos patienter med stadium IB-II sygdom.

©Medicinerådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 23. maj 2024



Opsummering

Om Medicinrådets revurdering

Lægemiddelvirksomheden har anmodet Medicinrådet om revurdering af anbefalingen fra den 26. oktober 2022, hvor Medicinrådet ikke anbefalede osimertinib til adjuverende behandling af post-operative patienter med ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), som har stadium IB-, II- eller IIIA-sygdom og exon 19-deletion eller exon 21 (L858R)-mutation i EGFR, se anbefalingen [her](#). Revurderingen sker på baggrund af nye data fra det underliggende studie.

Medicinrådets revurdering af osimertinib til ovennævnte patientpopulation omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser. Revurderingen tager udgangspunkt i opdateret dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca, hvor der indgår både nye data (> 2 år længere opfølgningstid i forhold til den oprindelige vurdering) og en opdateret sundhedsøkonomisk model.

Lokal og lokaltavanceret ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutation

NSCLC inddeles i stadier afhængigt af udbredelsesgrad, hvor sygdom i stadie I-IIIa betegnes som lokal og lokaltavanceret NSCLC. Lokal/lokaltavanceret NSCLC karakteriseres ved, at kræften ikke er spredt til andre organer, og at det fortsat kan være muligt at fjerne kræften kirurgisk.

Omkring 30-40 % af nydiagnosticerede patienter i Danmark har lokal/lokaltavanceret NSCLC [1]. For patienter med stadium IB, IIA-, IIB- og IIIA-sygdom, som får foretaget resektion, er 1-årsoverlevelsen hhv. ca. 95, 93, 91 og 87 %, mens 5-årsoverlevelsen er hhv. ca. 59, 59, 55 og 53 % [1]. Op mod 40 % af opererede NSCLC-patienter oplever tilbagefald af sygdommen [2]. Risikoen for tilbagefald er højest de første 2-3 år efter operation, hvorefter den falder og når et plateau efter 5-6 år [3,4].

Aktiverende mutationer i epidermal vækstofforretor (Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)) findes overvejende i patienter med ikke-planocellulær NSCLC med en frekvens på omkring 9 % af danske patienter med stadium IB-IIIa NSCLC [5]. Median overlevelse hos danske EGFR-muterede patienter, som er blevet opereret for stadium IB-IIIa-sygdom, er 5,2 år [6].

Osimertinib

Osimertinib er en 3. generations tyrosinkinasehæmmer (Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)), der hæmmer både aktiverende EGFR-mutationer og EGFR T790M-resistensmutationen [7]. Osimertinib er et cytostatisk lægemiddel, der ved at blokere EGFR hæmmer tumorvækst og spredning.

Adjuverende osimertinib administreres oralt som 80 mg én gang dagligt i maksimalt 3 år eller indtil sygdomsprogression, eller at patienten oplever uacceptable bivirkninger.

Osimertinib er standardbehandling i Danmark til patienter med uhelbredelig (lokalt fremskreden (stadium IIIB) eller metastatisk (stadium IV) sygdom), EGFR-muteret NSCLC.



Nuværende behandling i Danmark

Målet med behandling af lokal/lokalavanceret NSCLC er at mindske risikoen for tilbagefald.

Patienter med stadium IB-IIIa EGFR-muteret NSCLC behandles som udgangspunkt med kurativt sigte ved kirurgisk fjernelse af tumoren. Nogle patienter får supplerende adjuverende onkologisk behandling i form af platinbaseret kemoterapi (fire serier platin kombineret med vinorelbin) [8] eller strålebehandling. Efter endt behandling betragtes patienterne som raske, men med risiko for tilbagefald, som er højest de første 24 måneder efter endt behandling.

Det anbefales, at patienter går til kontrol hver tredje måned i to år og herefter hvert halve år til et samlet 5-års kontrolforløb. Kontrolforløbet afsluttes efter 5 år, da recidivrisikoen efter dette tidspunkt anses som minimal [2,8].

Effekt og sikkerhed

Medicinerådets vurdering af osimertinib er baseret på ADAURA-studiet, som er et dobbeltblindet, randomiseret klinisk studie, der undersøger effekten og sikkerheden af osimertinib sammenlignet med placebo hos postoperative patienter med stadium IB-, II- eller IIIa-sygdom og exon 19-deletion eller exon 21 (L858R)-mutation i EGFR [9–11]. Omkring 60 % af patienterne i studiet havde tidligere modtaget adjuverende kemoterapi. Studiets komparatorarm svarer overordnet til dansk klinisk praksis. Median opfølgningstid for osimertinibarmen var 44,2 mdr. for sygdomsfri overlevelse (DFS) og 59,9 mdr. for samlet overlevelse (OS).

ADAURA-studiet viste, at færre patienter med stadium IB-IIIa oplevede tilbagefald i osimertinibarmen sammenlignet med placeboarmen. Median DFS lå på 65,8 mdr. (95 % CI 61,7; NC) i osimertinibarmen sammenlignet med 28,1 mdr. (95 % CI 22,1; 35,0) i placeboarmen og en HR på 0,27 (95 % CI 0,21; 0,34). Den absolutte forskel i 5-års DFS-rate lå på 27,3 %-point (60,9 % vs. 33,6 %). For begge arme var median OS ikke nået og relativt få patienter er døde under studiets opfølgningstid (12,4 % i osimertinibarmen og 23,9 % i placeboarmen). HR for OS lå på 0,49 (95 % CI 0,34; 0,70), og der var 10 %-point absolut forskel i 5-års OS-rate (88 % vs. 78 %). Subgruppeanalyser viste, at effekten er størst i patienter med sygdom i stadium IIIa (DFS HR på 0,20 (95 % CI: 0,14; 0,29) og OS HR på 0,37 (95 % CI 0,20; 0,64)) sammenlignet med stadium II (DFS HR på 0,34 (95 % CI: 0,23; 0,52) og OS HR på 0,63 (95 % CI 0,34; 1,12)) og IB (DFS HR 0,41 på (95 % CI: 0,23; 0,69) og OS HR på 0,44 (95 % CI 0,17; 1,02)).

Studiet indikerede, at patienternes livskvalitet ikke blev påvirket af adjuverende behandling med osimertinib, og at der ikke var forskel i livskvalitet mellem osimertinib og aktiv monitorering. Livskvalitetsdata er dog forbundet med risiko for væsentlig bias, da data blev indsamlet relativt sjældent og ikke på de patienter, som ophørte med behandlingen. Det er derfor ikke muligt at vurdere, om der er forskel i livskvalitet mellem de to studiearme.



Behandling med osimertinib er forbundet med uønskede hændelser, både fra milde grad 1-2, der dog kan være belastende (fx diarré) til mere alvorlige uønskede hændelser som pneumonitis. Et forventet fald i livskvalitet, som følge af disse uønskede hændelser, blev ikke observeret i studiet. De observerede uønskede hændelser i ADAURA-studiet er kendte for osimertinib.

Vurderingen af adjuverende osimertinib er behæftet med usikkerhed, som til dels skyldes manglende datamodenhed, men også studiedesignet. Målet med adjuverende behandling er at mindske risikoen for tilbagefald. DFS-data fra ADAURA-studiet viser, at adjuverende osimertinib udskyder tiden til tilbagefald. Det er dog stadig uklart, om færre patienter får tilbagefald sammenlignet med studiets placeboarm, da DFS-data ikke er modne endnu. Dvs., det kan stadigvæk ikke udelukkes, at de to DFS-kurver vil kunne mødes, og at andelen af patienter, der får et tilbagefald, vil være sammenlignelig i de to arme. Samtidig oplever patienterne bivirkninger i den sygdomsfrie periode, som kan være belastende og i sjældne tilfælde alvorlige, uden at den adjuverende behandling med osimertinib nødvendigvis har nogen klinisk gevinst. Derudover modtog en væsentlig andel af patienterne i placeboarmen suboptimal behandling ved tilbagefald. I dansk klinisk praksis vil stort set alle post-operative patienter modtage behandling med osimertinib ved tilbagefald, mens dette kun var tilfældet for 42,9 % af patienterne i ADAURA-studiet. Over 50 % af de patienter, der fik tilbagefald i placeboarmen, modtog en mindre effektiv EGFR-hæmmer. Dette medfører usikkerhed i vurderingen af overlevelseshdata, hvor effekten i studiet kan være overvurderet.

Samlet betyder dette, at det ikke kan udelukkes, at behandling med adjuverende osimertinib alene udskyder tiden til tilbagefald frem for at forhindre dem. Medicinrådet vurderer derfor, at det fortsat ikke er entydigt demonstreret, at adjuverende osimertinib forlænger overlevelsen sammenlignet med nuværende standardbehandling.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en *cost-utility* analyse baseret på en semi-Markov model. Medicinrådet anvender analysen til at estimere omkostningseffektiviteten af osimertinib som adjuverende behandling af patienter med EGFR-muteret NSCLC i stadium IB-, II- eller IIIA-sygdom. Analysen sammenligner adjuverende osimertinib med placebo (aktiv monitorering).

Den sundhedsøkonomiske analyse er primært baseret på data fra ADAURA-studiet [9–11]. Modellen estimerer således DFS-effekten ved at ekstrapolere DFS-data fra ADAURA-studiet. Herudover anvender modellen data fra to eksterne kilder, FLAURA-studiet [12] og CancerLinQ databasen. OS-effekten estimeres indirekte vha. de øvrige bevægelser i modellen og sandsynligheden for død i de individuelle stadier. Herved antages der i modellen en sammenhæng mellem den estimerede DFS-effekt og den estimerede OS-effekt, hvilket ikke er veldokumenteret af kliniske studier. Det er uklart, hvorledes denne antagelse påvirker analysens samlede resultat.

Til at estimere nytteværdierne anvendt i den sundhedsøkonomiske model konverteres SF-36- og EORTC QLQ-LC13-data fra hhv. ADAURA- og FLAURA-studierne til EQ-5D-3L-skalaen og britiske præferencevægte.



På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler vurdering af det observerede data fra ADAURA-studiet samt dansk klinisk praksis. Ændringerne inkluderer bl.a., at det i Medicinrådets hovedanalyse antages, at adjuverende osimertinib alene udskyder tiden til tilbagefald frem for at forhindre dem. Herudover antages det, at størstedelen af de patienter, der er blevet behandlet med adjuverende osimertinib og herefter oplever et tilbagefald efter den indicerede 3-årige adjuverende behandlingsperiode, vil blive genbehandlet med osimertinib.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem osimertinib og patienter i aktiv monitorering er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er 0,82 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultaterne er behæftet med væsentlige usikkerheder, der primært tager afsæt i de usikkerheder, der er forbundet med det observerede data fra ADAURA-studiet, altså om adjuverende osimertinib alene udskyder tiden til tilbagefald frem for at forhindre dem. Der er derfor foretaget en række følsomhedsanalyser. De vigtigste følsomhedsanalyser er derfor også de, som undersøger scenarier, hvor adjuverende osimertinib forhindrer tilbagefald og forlænger patienternes overlevelse. Dette modelleres både ved ændring af antagelsen om kurering for osimertinib, samt ved ændring af parametriske fordelinger til ekstrapolering af DFS. Disse følsomhedsanalyser giver en QALY-gevinst på henholdsvis ca. 1,3 QALY og ca. 1,4 QALY, samt inkrementelle omkostninger på henholdsvis ca. [REDACTED] DKK og ca. [REDACTED] mellem osimertinib og patienter i aktiv monitorering, hvilket svarer til en ICER på henholdsvis ca. [REDACTED] DKK pr. QALY og [REDACTED] DKK pr. QALY.

Endelig er der udført en følsomhedsanalyse, hvori omkostningseffektiviteten hos subpopulationen af IIIA-patienter undersøges, på baggrund af data for patienter med stadium II-III A-sygdom fra ADAURA-studiet. Hos denne subpopulation ses en ICER på ca. [REDACTED] DKK, afhængig af valget af parametriske fordeling benyttet til ekstrapolering af data.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Osimertinib	Placebo	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	10,88	9,90	0,98
Totale QALY	8,62	7,80	0,82
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 896.537		
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.074.640		



Osimertinib	Placebo	Forskel
Beregnet med SAIP: [REDACTED]		

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at ca. 30 patienter pr. år forventes at være kandidater til adjuverende behandling med osimertinib til den pågældende indikation, hvoraf markedsoptaget for osimertinib ved en anbefaling vil være 85 % i alle år fra 1-5. Herved ses budgetkonsekvenser på [REDACTED] mio. DKK i år 5. Regnes budgetkonsekvenserne med AIP bliver resultatet 19,4 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	13
1.1	Om revurderingen.....	13
1.2	Lokal og lokaltavanceret ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutation	13
1.3	Osimertinib	14
1.4	Nuværende behandling	15
2.	Effekt og sikkerhed	16
2.1	Litteratursøgning	16
2.2	Kliniske studier.....	16
2.2.1	ADAURA	16
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	17
2.3.1	Population.....	18
2.3.2	Intervention	21
2.3.3	Komparator.....	21
2.3.4	Effektmål.....	22
2.4	Sammenligning af effekt	22
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	22
2.4.2	Oversigt over effektestimater	23
2.4.3	Sygdomsfri overlevelse (<i>Disease-free survival</i> (DFS))	24
2.4.4	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i> (OS)).....	27
2.4.5	Livskvalitet ved SF-36.....	28
2.5	Sammenligning af sikkerhed	31
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	34
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	35
3.1	Analyseperspektiv.....	35
3.2	Model.....	35
3.2.1	Estimeringen af bevægelser i modellen.....	38
3.2.1.1	Ekstrapolering af DFS i den sundhedsøkonomiske analyse (DF → LRR, DF → DM1 og DF → Død [TP1-3])	38
3.2.1.2	Kalibreringsfaktor anvendt ved estimeringen af bevægelse fra LRR → DM1 eller død [TP4-5], DM1 → DM2 eller død [TP6-7] og DM2 → død [TP8].....	42
3.2.1.2.1	LRR → DM1 [TP4] og LRR → Død [TP5]	43
3.2.1.2.2	DM1 → DM2 [TP6] og DM1 → død [TP7]	44
3.2.1.2.3	DM2 → Død [TP8]	46
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	46
3.4	Omkostninger	47
3.4.1	Testomkostninger	48
3.4.2	Lægemiddelomkostninger	48



3.4.3	Monitoreringsomkostninger	49
3.4.4	Bivirkningsomkostninger	50
3.4.5	Efterfølgende behandlinger	51
3.4.6	Patientomkostninger	55
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	55
3.6	Resultater.....	57
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	57
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	58
4.	Budgetkonsekvenser.....	63
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	63
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	63
5.	Diskussion	64
6.	Referencer.....	66
7.	Sammensætning af fagudvalg	69
8.	Versionslog.....	70
9.	Bilag 1	71
9.1	Patient disposition I ADAURA-studiet ved data cut-off 11. april 2022	71
10.	Bilag 2	72
10.1	DFS-data hos patienter med stadium II-III A-sygdom [17].....	72
10.2	OS-data hos patienter med stadium II-III A-sygdom [11]	73
11.	Bilag 3	75
11.1	DFS-subgruppeanalyser fra ADAURA [10].....	75
11.2	KM-plot for DFS hos patienter med stadie IB, II og III A-sygdom [10]	75
11.3	KM-plot for OS hos patienter med stadie IB, II og III A-sygdom [11]	76
12.	Bilag 4	77
12.1	DFS KM-kurve hos danske patienter, der er opereret/ikke-opereret for tidlig NSCLC (stadium IB-III) [30]	77
13.	Bilag 5	78
13.1	Oversigt over efterfølgende behandlinger [11]	78
14.	Bilag 6	79
14.1	Oversigt over uønskede hændelser rapporteret hos $\geq 10\%$ af patienterne ved data cut-off 11. april 2022.....	79
15.	Bilag 7	80



15.1	Patienternes baselinekarakteristika fra CancerLinQ.....	80
16.	Bilag 8	83
16.1	Ansøgers valg af ekstrapolering	83
16.1.1	Estimeringen af bevægelse DF → LRR [TP1].....	83
16.1.2	Estimeringen af bevægelse DF → DM1 [TP2].....	83
16.1.3	Estimeringen af bevægelse fra LRR til DM1 [TP4].....	86
16.1.4	Estimeringen af bevægelse DM1 → DM2 [TP6]	87
16.1.5	Estimeringen af bevægelse DM1 → død [TP7].....	87
16.1.6	Estimering af bevægelse DM2 → død [TP8].....	88

Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbare 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 69.



Begreber og forkortelser

AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
DFS:	<i>Sygdomsfri overlevelse (Disease-free Survival)</i>
EGFR:	<i>Epidermal vækstfaktorreceptor (Epidermal Growth Factor Receptor)</i>
EMA:	<i>Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency)</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life 5-Dimensions</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IASCL:	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
LY:	<i>Leveår (Life Year)</i>
NSCLC:	<i>Ikke-småcellet lungekræft (Non-Small Cell Lung Cancer)</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	<i>Samlet overlevelse (Overall Survival)</i>
PICO:	<i>Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparator and Outcome)</i>
PP:	<i>Per Protocol</i>
PS:	<i>Performancestatus</i>
QALY:	<i>Kvalitetsjusterede leveår (Quality Adjusted Life Year)</i>
RCT:	<i>Randomiseret kontrolleret studie (Randomised Controlled Trial)</i>
RR:	<i>Relativ risiko</i>
SF-36:	<i>Short Form 36</i>
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TKI:	<i>Tyrosinkinasehæmmer (Tyrosine Kinase Inhibitor)</i>
TNM:	<i>Tumor, Node, Metastasis</i>



TTD: Tid til død

WHO: *World Health Organization*



1. Baggrund

1.1 Om revurderingen

Medicinrådet har vurderet osimertinib til adjuverende behandling af post-operative patienter med ikke-småcellet lungekræft, som har stadium IB-, II- eller IIIA-sygdom og exon 19-deletion eller exon 21 (L858R)-mutation i EGFR.

Medicinrådet har tidligere vurderet adjuverende osimertinib til patientpopulationen og besluttede ikke at anbefale behandlingen på rådsmødet den 26. oktober 2022. Lægemiddelvirksomheden har efterfølgende anmodet Medicinrådet om revurdering af anbefalingen på baggrund af nye data fra ADAURA-studiet. Disse opdaterede data (> 2 år længere opfølgningstid i forhold til den oprindelige vurdering) samt en opdateret sundhedsøkonomisk model ligger til grund for den aktuelle vurdering.

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

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 Lokal og lokaltavanceret ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutation

Ca. 5.000 patienter diagnosticeres årligt med lungekræft i Danmark [1,13], og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark. Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % NSCLC [14]. NSCLC inddeles i planocellulære (ca. 25 % af patienterne) og ikke-planocellulære tumorer (ca. 75 % af patienterne). Langt de fleste ikke-planocellulære tumorer er adenocarcinomer.

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

Lungekræft er inddelt i stadier afhængigt af udbredelsesgrad, jf. *International Association for the Study of Lung Cancer (IASCL) Tumor, Node, Metastasis (TNM)*-klassifikation for lungekræft. I dansk klinisk praksis anvender man i dag TNM-version 8 (*American Joint Committee on Cancer (AJCC) version 8*), men der publiceres fortsat studier med data baseret på version 7. Sygdom i stadie I-IIIa betegnes som lokal og lokalavanceret NSCLC, hvis kræften ikke er spredt til andre organer, og at det fortsat kan være muligt at fjerne kræften kirurgisk. Omkring 30-40 % af nydiagnosticerede patienter i Danmark har lokal/lokalavanceret NSCLC [1]. Ifølge Dansk Lunge Cancer Gruppens (DLCCG) årsrapport for 2022 blev 1.259 lungekræftpatienter opereret i 2022. De stadier, der er



indeholdt i indikationsudvidelsen for osimertinib, dvs. IA, IIA, IIB og IIIA (jf. AJCC version 8) udgjorde hhv. ca. 19, 4, 12 og 10 % af det samlede antal kirurgisk behandlet lungekræfttilfælde i 2022 i Danmark [1]. For patienter med stadium IB, IIA-, IIB- og IIIA-sygdom, som fik foretaget resektion, var 1-årsoverlevelsen hhv. ca. 95, 93, 91 og 87 %, mens 5-årsoverlevelsen var hhv. ca. 59, 59, 55 og 53 % [1]. Op mod 40 % af opererede NSCLC-patienter oplever tilbagefald af sygdommen [2]. Risiko for tilbagefald er lavest i de lavere stadier, og jf. danske tal fra Aarhus Universitetshospital er 5-års DFS-raten for patienter i stadium IB, II og III hhv. 49 %, 42 % og 22 % [15]. Risikoen for tilbagefald er højest de første 2-3 år efter operation, hvorefter den falder og når et plateau efter 5-6 år [3,4].

En af de hyppigste onkogene mutationer i NSCLC er aktiverende mutationer i epidermal vækstfaktorreceptor (*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)), såsom exon 19-deletion eller exon 21 (L858R)-mutation. De findes overordnet i patienter med ikke-planocellulær NSCLC med en frekvens på omkring 12 % af alle nydiagnosticerede tilfælde i Danmark [1] og omkring 9 % af danske patienter med stadium IB-III A NSCLC [5]. NSCLC med aktiverende mutationer i EGFR findes primært i yngre kvinder, der ikke har røget tidligere [3,16], hvilket også er tilfældet for danske patienter [5]. Median overlevelse hos EGFR-muterede patienter, som er blevet opereret for stadium IB-III A-sygdom, ligger på 5,2 år, baseret på overlevelsedata fra 2013-2018 på danske patienter fra Aarhus Universitetshospital [6], og et dansk kohorte-studie har vist, at patienter med EGFR-muteret NSCLC, stadium I-III A, har bedre overlevelse end patienter uden en EGFR-mutation (median OS på 5,7 år vs. 4,4 år) [5].

Der diagnosticeres årligt omkring 280 patienter med EGFR-muteret NSCLC [1], hvoraf de fleste har lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet. Det estimeres, at omkring 25-30 patienter har lokal/lokalavanceret NSCLC og vil være kandidater til adjuverende behandling med osimertinib.

1.3 Osimertinib

Osimertinib er en 3. generations tyrosinkinasehæmmer (*Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI)), der hæmmer både aktiverende EGFR-mutationer og EGFR T790M-resistensmutationen [7]. Osimertinib er et cytostatisk lægemiddel, der ved at blokere EGFR bidrager til nedsat tumorvækst og spredning.

Osimertinib (Tagrisso) som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling efter komplet tumorresektion hos voksne patienter med stadie IB-III A NSCLC, hvis tumorer har EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-substitutionsmutationer.

Adjuverende osimertinib administreres oralt af patienten selv som 80 mg én gang dagligt i maksimalt 3 år eller indtil sygdomsprogression, eller at patienten oplever uacceptable bivirkninger.

Udover adjuverende behandling er osimertinib monoterapi også godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) som 1. linjebehandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (stadium IIIB eller IV) med aktiverende EGFR-mutationer (anbefalet i Medicinrådet i april 2019 [17]) eller som behandling af voksne



patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk EGFR T790M-mutationspositiv NSCLC.

1.4 Nuværende behandling

Målet med behandling af lokal/lokalavanceret NSCLC er at nedsætte risikoen for tilbagefald og dermed øge patienternes mulighed for at blive helbredt, og aktuelt behandles patienter med eller uden EGFR-mutation stort set ens. Patienter, der vurderes potentielt kurable, skal udredes grundigt for at udelukke metastatisk sygdom. Patienter med lokal/lokalavanceret NSCLC modtager kurativ intenderet behandling enten i form af kirurgisk resektion eller strålebehandling. Ifølge danske kliniske retningslinjer bør post-operative patienter med stadium II-III sygdom vurderes med henblik på adjuverende behandling med platinbaseret kemoterapi [8] for at forhindre tilbagefald og spredning af sygdommen og dermed forbedre langtidsoverlevelsen. På baggrund af en metaanalyse fra 2015, hvor der blev påvist en overlevelsesgevinst ved adjuverende cisplatinbaseret kemoterapi med en absolut forskel på 4 % (fra 60 % til 64 %) efter 5 år [18], er der generel konsensus i dansk klinisk praksis om, at adjuverende platinbaseret kemoterapi forbedrer overlevelsen hos post-operative patienter med stadium II-III-sygdom [8]. For patienter med stadium IB med tumor diameter > 4 cm kan det overvejes, om de skal tilbydes adjuverende platinbaseret kemoterapi. Ved stillingtagen til indikation for adjuverende behandling bør patientens almentilstand samt komorbiditet indgå [8].

Adjuverende platinbaseret kemoterapi består af fire serier cisplatin eller carboplatin (hvis uegnet til behandling med cisplatin) kombineret med vinorelbin. Patienter med PD-L1 ekspresion ≥ 50 %, som ikke har EGFR-mutation eller ALK-positiv NSCLC, kan efter resektion og adjuverende kemoterapi tilbydes op til 1 års adjuverende atezolizumab. Med henblik på tidlig identifikation af recidiv eller ny primær sygdom følges patienterne efter radikal resektion med CT-scanning og klinisk kontrol hver 3. måned de første to år og derefter hver 6. måned de efterfølgende 3 år. Kontrolforløbet afsluttes efter 5 år, da recidivrisikoen efter dette tidspunkt anses som minimal [2,8].

Som udgangspunkt tilbydes patienter med N2-sygdom (spredning til fire eller flere lymfeknuder) ikke kirurgisk behandling i Danmark. Kun et mindretal med minimal N2-udbredelse får foretaget resektion. Det vil ofte dreje sig om patienter med single-station N2-sygdom [2].

Ved sygdomstilbagefald afhænger behandlingen først og fremmest af sygdomsstadie. Patienter med lokaliseret recidiv kan evt. tilbydes re-resektion. Patienter med lokoregionalt recidiv kan i sjældne tilfælde tilbydes operation, mens de fleste tilbydes kurativt intenderet kemostrålebehandling [2,8]. Patienter med metastatisk recidiv tilbydes pallierende og livsforlængende behandling, hvilket i dansk klinisk praksis består af behandling med osimertinib til patienter med EGFR-muteret NSCLC [19].



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger argumenterer for, at kontrolarmen i det underliggende ADAURA-studie afspejler nuværende dansk klinisk praksis. Da der foreligger en direkte sammenligning mellem intervention og relevant komparator (jf. dansk klinisk praksis) i ADAURA-studiet, har ansøger ikke udført en systematisk litteratursøgning, hvilket er i overensstemmelse med Medicinrådets metoder.

2.2 Kliniske studier

Der er inkluderet ét studie, ADAURA, hvor osimertinib sammenlignes direkte med placebo som adjuverende behandling af post-operative patienter med EGFR-muteret NSCLC i stadium IB-IIIa:

Tabel 1. Kliniske studier inkluderet i vurderingen

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundheds-økonomiske analyse
ADAURA [NCT02511106]	Post-operative NSCLC-patienter med stadium IB, II eller IIIA-sygdom og exon 19-deletion eller exon 21 (L858R)-mutation i EGFR	Osimertinib 80 mg oralt én gang dagligt	Placebo	Sygdomsfri overlevelse (DFS) Samlet overlevelse (OS) Livskvalitet (SF-36) Sikkerhed	DFS OS Livskvalitet (SF-36 konverteret til EQ-5D-3L) Sikkerhed

2.2.1 ADAURA

ADAURA er et dobbelt-blindet, randomiseret, placebo-kontrolleret, multicenterbaseret fase III-studie, som undersøger effekt og tolerabilitet af adjuverende osimertinib versus placebo hos post-operative patienter med NSCLC-stadie IB-IIIa (AJCC vers. 7)-sygdom og EGFR-mutation (exon 19-deletion (Ex19del) eller exon 21 (L858R)-mutation, enten alene eller i kombination med andre EGFR-mutationer).

Patienterne skulle være i WHO (*World Health Organization*) performancestatus 0-1 og kunne tidligere have modtaget adjuverende kemoterapi. 682 patienter blev



randomiseret 1:1 til at modtage osimertinib 80 mg én gang dagligt (n = 339) eller placebo (n = 343) i maksimum 3 år eller indtil tilbagefald, eller hvis et kriterium for behandlingsophør var opfyldt. CT- eller MR-skanning af hjernen var nødvendig inden kirurgisk resektion eller randomisering. Randomisering blev stratificeret efter sygdomsstadie (stadium IB, II eller IIIA), mutationstype (Ex19del eller L858R) og etnicitet (asiatisk eller ikke-asiatisk). Efter randomisering blev patienter vurderet ved uge 12 og 24 og derefter hver 24. uge op til år 5 og derefter hvert år.

Studiets primære endepunkt var investigator-vurderet sygdomsfri overlevelse (*disease-free survival* (DFS)) hos patienter med stadium II-IIIa-sygdom. Sekundære endepunkter inkluderede DFS i ITT-populationen (stadium IB-IIIa-sygdom), samlet overlevelse (*overall survival* (OS)), livskvalitet (målt med det generiske livskvalitetsværktøj *Short Form* (SF)-36) og sikkerhed. Eksplorative analyser inkluderede blandt andet lokation af tilbagefald (lokalt eller fjernt) og tid til CNS (centralnervesystem)-tilbagefald.

En uafhængig datamonitoreringskomité anbefalede på baggrund af den observerede effekt, at studiet blev afblændet to år før planlagt. Data fra dette data cut-off (17. januar 2020 og median opfølgningstid for DFS på 22,1 mdr. i osimertinib-armen og 16,6 mdr. i placeboarmen i ITT-populationen [20]) lå til grund for [Medicinerådets anbefaling af adjuverende osimertinib – version 1.0](#). I den aktuelle vurdering indgår DFS-data fra data cut-off 11. april 2022 efter median opfølgningstid for DFS på 44,2 mdr. i osimertinib-armen og 27,7 mdr. i placeboarmen i ITT-populationen [10] og OS-data fra data-cut-off 27. januar 2023 efter median opfølgningstid for OS på 60,4 mdr. i osimertinib-armen og 59,4 mdr. i placeboarmen [11]. På disse tidspunkter var der ikke flere patienter i behandling med osimertinib, se patient disposition i Bilag 1. 222/337 (65,9 %) af patienterne i osimertinib-armen havde modtaget behandling i 3 år sammenlignet med 139/343 (40,5 %) i placeboarmen.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

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

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Post-operative patienter med stadie IB-IIIa- sygdom og ex19del eller L858R EGFR-mutation.	Studiepopulation er tilstrækkelig sammenlignelig med den forventede patientpopulation i dansk klinisk praksis til, at den kan ligge til grund for vurderingen. Se yderligere i afsnit 2.3.1.	ITT-populationen fra ADAURA anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse.
Intervention	Osimertinib	Ved anbefaling vil dosering i dansk klinisk praksis svare til doseringen i ADAURA-studiet, hvilket er	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	80 mg én gang dagligt (40 mg ved dosisreduktion). Osimertinib gives maksimum i 3 år eller indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.	tilsvarende dosering med osimertinib ved metastatisk sygdom.	dosis som i ADAURA-studiet.
Komparator	Observation (placebo)	Komparator svarer til dansk klinisk praksis.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes placeboarmen i ADAURA-studiet som komparator.
Effekt mål	DFS OS Livskvalitet målt med SF-36 Uønskede hændelser/bivirkninger ≥ grad 3 Alvorlige uønskede hændelser/bivirkninger Behandlingsophør grundet uønskede hændelser/bivirkninger	Medicinerådet vil inddrage de nævnte effekt- og sikkerhedsdata.	Effektmålene DFS og OS benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse. SF-36 besvarelserne er konverteret til EQ-5D-5L og benyttes til at estimere nytteværdierne, som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse. Studiedata for uønskede hændelser/bivirkninger ≥ grad 3 inkluderes i den sundhedsøkonomiske analyse.

2.3.1 Population

Baselinekarakteristika for osimertinib- og placeboarmen i ADAURA-studiet fremgår af Tabel 3.

Tabel 3. Baselinekarakteristika og median behandlingstid fra ADAURA*

	Osimertinib (n = 339)	Placebo (n = 343)
Alder, år		
Median	64 (30-86)	62 (31-82)
Køn, %		



	Osimertinib (n = 339)	Placebo (n = 343)
Mænd	32 %	28 %
Kvinder	68 %	72 %
WHO-performancestatus, %		
0	64 %	64 %
1	36 %	36 %
Rygning, %		
Aldrig	68 %	75 %
Tidligere	31 %	24 %
Nuværende	1 %	1 %
AJCC-stadium, %		
IB	32 %	32 %
II	34 %	34 %
IIIA	35 %	34 %
Histologi, %		
Adenokarcinom	96 %	97 %
Ikke-adenokarcinom	4 %	3 %
Regionale lymfeknuder, %		
N0	41 %	42 %
N1	29 %	28 %
N2	31 %	30 %
EGFR-mutation ved randomisering**, %		
Ex19del	55 %	55 %
L858R	45 %	45 %
p.Thr790Met	1 %	1 %
Type af kirurgi, %		
Lobektomi	97	94
Pneumektomi	1	3
Andet	2	3
Adjuverende kemoterapi, %		
Ja	60 %	60 %
IB	25 %	28 %
II	70 %	73 %
IIIA	81 %	78 %
Nej	40 %	40 %
Baseline hjerneskanning, n (%)		



	Osimertinib (n = 339)	Placebo (n = 343)
CT-skanning	154 (45)	180 (52)
MRI-skanning	184 (54)	163 (48)
Ingen	1 (< 1)	0
Median samlet behandlingsvarighed (median duration of total exposure), mdr.	35,8 (0-38)	25,1 (0-39)

* Tallene er afrundet. **Patienter kunne have flere end én EGFR-mutation. WHO = World Health Organization; AJCC = American Joint Committee on Cancer; Ex19del = exon 19-deletion; L858R = exon 21 codon p.Leu858Arg; p.Thr790Met = EGFR T790M-resistensmutation.

Medicinerådets vurdering af population

Baselinekarakteristika var velbalancerede mellem de to arme. Ca. 2/3 af patienterne i ADAURA-studiet havde stadium II-IIIa-sygdom, og 60 % af patienterne havde tidligere modtaget adjuverende kemoterapi. Andelen af patienter, der modtog adjuverende kemoterapi, var lavest hos patienter i stadium IB (25-28 %) og højest hos patienter i stadium IIIa (78-81 %). Patienterne i studiet var karakteristiske for EGFR-patienter, dvs. der var en overvægt af yngre kvinder, der ikke tidligere har røget.

Nedenfor gennemgås de vigtigste forskelle mellem studiepopulationen og danske patienter:

- Flere patienter i studiet har modtaget adjuverende kemoterapi, end der forventes i dansk klinisk praksis. I dansk klinisk praksis modtager få patienter med stadium IB adjuverende kemoterapi (kun 9 % af patienterne jf. et dansk registerstudie på patienter med stadie IB-IIIa NSCLC fra Århus Universitetshospital [15]), da gevinsten af kemoterapi er lav hos disse patienter. Dette afviger fra ADAURA-studiet, hvor 25-28 % af patienterne med stadium IB-sygdom har modtaget adjuverende kemoterapi. I studiet ses der ikke forskel i DFS- eller OS-effekt af osimertinib på baggrund af tidligere behandling med adjuverende kemoterapi, se afsnit 2.4.3 og 2.4.4, hvorfor denne afvigelse mellem studiet og dansk klinisk praksis ikke forventes at være af stor betydning for overførbareheden af data.
- 1/3 af patienterne i ADAURA havde N2-sygdom. I Danmark vil hovedparten af disse patienter få tilbudt kemostrålebehandling fremfor kirurgisk fjernelse af tumor, jf. afsnit 1.4. Dette afspejler, at man i visse lande opererer mere avanceret sygdom. Eftersom patienter med N2-sygdom har højere risiko for tilbagefald, kan denne forskel bidrage til, at ADAURA overestimerer effekten af osimertinib relativt til forventningen ved eventuel ibrugtagning i Danmark.
- I Danmark er FDG-PET/CT-skanning førstevalg ved udredning/TNM-klassifikation. Der er risiko for, at stadie-klassificering i ADAURA-studiet har været suboptimal, da PET-skanning inden operation ikke var et inklusionskrav, hvilket afviger fra dansk klinisk praksis. Samtidigt er cerebral-status vurderet hos halvdelen af studiepopulationen med CT-skanning, som ikke er dansk standard og er suboptimal i forhold til MRI. Dette medfører, at der er en risiko for, at nogle



patienter kan have haft mere avanceret sygdom, muligvis stadium IV/metastatisk sygdom, end det fremgår af studiets baselinekarakteristika. Dette kan resultere i overestimering af effekten af osimertinib i ADAURA-studiet, da det er veldokumenteret i FLAURA-studiet, at osimertinib har en effekt på patienter med avanceret sygdom [12].

- I Danmark stadienddeles patienter efter AJCC 8.-version fremfor AJCC 7.-version, som i ADAURA-studiet. For patienter i stadium IB og II er denne forskel ikke af betydning. For stadium III vil nogle patienter i stadium IIIA i AJCC 7.-edition blive klassificeret som stadium IIIB med AJCC 8.-version. En publikation af Herbst et al. [10] viser (tabel A5), at kun 3 % og 2 % af patienterne i hhv. osimertinib- og placeboarmen med stadie IIIA sygdom vil blive klassificeret med stadie IIIB med AJCC 8.-version, hvorfor denne afvigelse mellem ADAURA-studiet og dansk klinisk praksis vurderes at være af minimal betydning.

2.3.2 Intervention

I den indsendte ansøgning er osimertinib-armen i ADAURA-studiet den valgte intervention.

Adjuverende osimertinib administreres oralt som tabletter 80 mg én gang dagligt i maksimum 3 år eller indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.

Data vedr. dosisafbrydelser, dosisjusteringer og behandlingsophør pga. uønskede hændelser stammer fra ADAURA-studiet, se yderligere i afsnit 3.4.2.

Medicinrådets vurdering af intervention

Ved anbefaling af adjuverende osimertinib vil dosering i dansk klinisk praksis svare til doseringen i ADAURA-studiet og i produktresuméet [7].

2.3.3 Komparator

I den indsendte ansøgning er placebo-armen (aktiv monitorering) fra ADAURA-studiet den valgte komparator. 60 % af patienterne havde modtaget adjuverende platinbaseret kemoterapi efter operation og inden behandling med placebo.

Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet vurderer, at ansøgers valg af komparator overordnet svarer til dansk klinisk praksis.

I dansk klinisk praksis tilbydes post-operative patienter med stadium II-IIIa-sygdom enten adjuverende platinbaseret kemoterapi eller kontrolforløb uden medicinsk behandling. For patienter med stadium IB med tumordiameter > 4 cm foretages der en individuel vurdering af, om de skal tilbydes adjuverende platinbaseret kemoterapi.



2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data på:

- DFS i ITT-populationen (stadium IB-III A) og hos patienter med stadium II-III A-sygdom efter median opfølgningstid for DFS på 44,2 mdr. i osimertinib-armen og 27,7 mdr. i placeboarmen i ITT-populationen (data cut-off 11. april 2022) [10]
- OS i ITT-populationen (stadium IB-III A) og hos patienter med stadium II-III A-sygdom efter median opfølgningstid for OS på 59,9 mdr. i osimertinib-armen og 56,2 mdr. i placeboarmen (data cut-off 27. januar 2023) [11]
- tid til første og anden efterfølgende behandling i ITT-populationen (data cut-off 11. april 2022)
- CNS-tilbagefald i ITT-populationen og hos patienter med stadium II-III A-sygdom (data cut-off 11. april 2022)
- PFS i ITT-populationen (data cut-off 27. januar 2023)
- livskvalitet (SF-36) fra data cut-off 11. april 2022 på patienter med stadium II-III A-sygdom
- sikkerhed (data cut-off 11. april 2022)

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet vil inddrage data på DFS, OS, livskvalitet og sikkerhed i vurderingen. Medicinerådet vælger at se bort fra data på CNS-tilbagefald, tid til første og anden efterfølgende behandling samt PFS. Det skyldes, at der for disse effektmål er få hændelser i ADAURA-studiet, og disse data bliver ikke anvendt i den indsendte sundhedsøkonomiske model. Desuden anses DFS, OS, livskvalitet og sikkerhed som dækkende for vurderingen.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har indsendt en direkte sammenligning af adjuverende osimertinib med placebo/aktiv monitorering på baggrund af ADAURA-studiet [9–11,20]. Der foreligger data på både ITT-populationen samt patienter med stadium II-III A-sygdom.

I analysen har ansøger anvendt resultater fra forskellige data cut-offs, se ovenfor i afsnit 2.3.4.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at ADAURA-studiet kan ligge til grund for vurderingen, da studiepopulationen og komparator svarer overordnet til dansk klinisk praksis.

Der foreligger effektdata både for ITT-populationen samt for patienter med stadium II-III A-sygdom (2/3 dele af ITT-populationen). Medicinerådet vil anvende data på den EMA-



godkendte indikation, dvs. studiets ITT-population. Effektdata på subpopulationen af patienter med stadium II-IIIa-sygdom fremgår af Bilag 2.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4 indeholder en oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata fra ADAURA-studiet.

Tabel 4. Oversigt over effektestimater og sikkerhed fra ADAURA-studiet (ITT-population (stadium IB-IIIa))

Effektmål	Osimertinib	Placebo	Forskel
	ITT: n = 339	ITT: n = 343	
DFS			
Hændelser*, n (%)	94 (27,7)	211 (61,5)	
Median (95 % CI), mdr.	65,8 (61,7; NC)	28,1 (22,1; 35,0)	37,7 mdr.
3 års DFS-rate	84,5 %	44,4 %	40,1 %-point
4 års DFS-rate	72,7 %	37,8 %	34,9 %-point
5 års DFS-rate	60,9 %	33,6 %	27,3 %-point
HR (95 % CI)	0,27 (0,21; 0,34)		
OS			
Hændelser, n (%)	42 (12,4)	82 (23,9)	
Median (95 % CI), mdr.	NR (NC; NC)	NC (NC; NC)	-
3 års OS-rate	93,6 %	91,8 %	1,8 %-point
5 års OS-rate	88 % (83-91)	78 % (73-82)	10 %-point
HR (95 % CI)	0,49 (0,34; 0,70)		
Ændring fra baseline i SF-36 – PCS** – patienter med stadium II-IIIa	1,13 (0,54; 1,72)	2,31 (1,70; 2,91)	-1,18 (-2,02; -0,34)
Ændring fra baseline i SF-36 – MCS** – patienter med stadium II-IIIa	1,34 (0,60; 2,08)	2,68 (1,92; 3,44)	-1,34 (-2,40; -0,28)



Effekt mål	Osimertinib ITT: n = 339	Placebo ITT: n = 343	Forskel
Uønskede hændelser ≥ grad 3, n (%)	79 (23,4)	48 (14,0)	RR (95 % CI): 1,68 (1,21; 1,32)
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	68 (20,2)	47 (13,7)	RR (95 % CI): 1,47 (1,05; 2,07)
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, n (%)	43 (12,8)	9 (2,6)	RR (95 % CI): 4,86 (2,41; 9,82)

*Lokalt/regionalt, distant eller død.

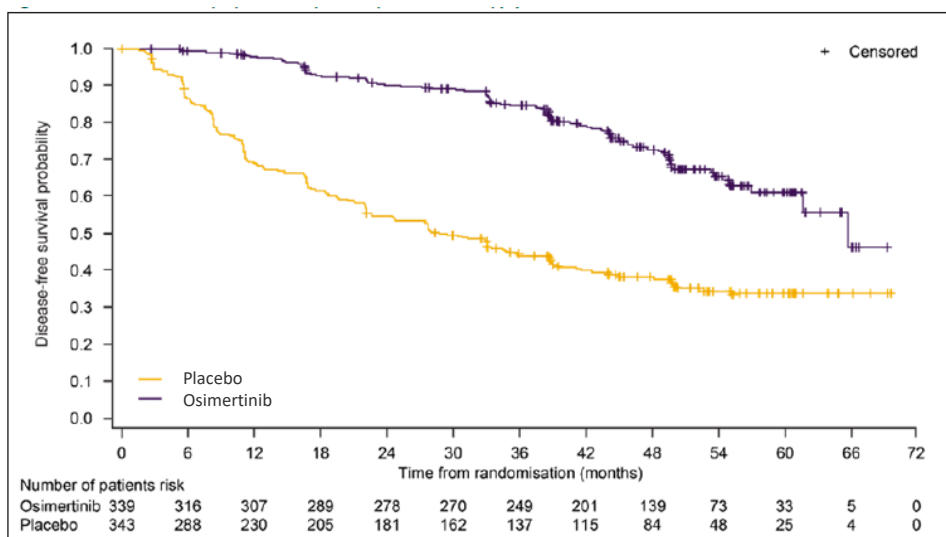
**MMRM justeret LS-gennemsnit ændring fra baseline (95% CI)

DFS = *disease-free survival*; HR = hazardratio; OS = *overlevelse*; PCS = *physical component summary*; MCS = *mental component summary*; NC = kan ikke udregnes; MMRM = *mixed model of repeated measures*; LS = *least squares*.

2.4.3 Sygdomsfri overlevelse (*Disease-free survival (DFS)*)

Sygdomsfri overlevelse defineres som tiden fra randomisering til første dokumenterede sygdomstilbagefald eller død. Effekt målet bliver hyppigst anvendt i kliniske studier, der undersøger adjuverende behandlinger efter operation eller kurativt intenderet strålebehandling.

Tabel 4 viser DFS-data for patienter med IB-IIIa-sygdom fra ADAURA-studiet, og Figur 1 viser Kaplan-Meier (KM)-plot for DFS [10].



Figur 1. KM-plot for DFS for patienter med stadium IB-IIIa-sygdom

27,7 % af patienterne i osimertinib-armen oplevede tilbagefald under studiets median opfølgningstid på 44,2 mdr. i osimertinib-armen sammenlignet med 61,5 % af patienterne i placeboarmen. Median DFS var 65,8 (61,7; NC) måneder i osimertinib-



armen sammenlignet med 28,1 (22,1; 35,0) måneder i placeboarmen, hvilket giver en absolut forskel på 37,7 måneder. Hazardratioen var 0,27 (95 % CI 0,21; 0,34) for osimertinib sammenlignet med placebo.

DFS-data hos subpopulationen af patienter med stadium II-IIIa-sygdom var sammenlignelig med ITT-populationen, se Bilag 2, afsnit 10.1.

I Bilag 3 afsnit 11.1 fremgår en række subgruppeanalyser fra ADAURA-studiet, heriblandt KM-plot for patienter i stadie IB, II og IIIa, se afsnit 11.2.

Tabel 5 viser en oversigt over lokation af tilbagefald samt andel patienter med CNS-metastaser.

Tabel 5. Oversigt over lokation af tilbagefald hos patienter med stadium IB-IIIa-sygdom i ADAURA-studiet [10]

Studie	ADAURA – ITT (stadium IB-IIIa)	
	Osimertinib	Placebo
N	339	343
Tilbagefald, n (%)	94 (27,7)	211 (61,5)
Lokalt/regionalt	42 (12,4)	78 (22,7)
Fjernrecidiv	45 (13,3)	107 (31,2)
Lokalt/regionalt og fjernrecidiv	6 (1,8)	20 (5,8)
CNS-metastaser	20 (5,9)	38 (11,1)
Dødsfald*, n (%)	1 (0,3)	6 (1,7)

*Dødsfald uden tilbagefald.

Medicinerådets vurdering af DFS

DFS giver en indikation, om den undersøgte behandling reducerer eller forsinker tilbagefald. ADAURA-studiet viser, at færre patienter med stadium IB-IIIa-sygdom oplevede tilbagefald ved adjuverende behandling med osimertinib sammenlignet med placebo.

Subgruppeanalyser indikerer, at effekten er størst i patienter med sygdom i stadium IIIa (HR 0,20 (95 % CI: 0,14; 0,29)) sammenlignet med stadium II (HR 0,34 (95 % CI: 0,23; 0,52)) og IB (HR 0,41 (95 % CI: 0,23; 0,69)), se Bilag 3, afsnit 11.1 og 11.2.

KM-plot for DFS (Figur 1) antyder, at ved ca. 4 år (48 mdr.) har placeboarmen nået et plateau, hvor lidt over 30 % af patienterne stadigvæk er sygdomsfrie. Dette er i overensstemmelse med, at risikoen for tilbagefald er højest de første 2-3 år efter operation, hvorefter den falder og når et plateau efter 5-6 år [3,4]. I osimertinib-armen ses til gengæld, at flere tilbagefald observeres fra ca. 3 år (36 mdr.), hvilket svarer til behandlingsvarigheden af adjuverende osimertinib. Osimertinib-armen når ikke et plateau, og det er på nuværende tidspunkt ikke muligt at vurdere, om de to kurver evt. vil mødes. Samlet set viser data, at det er mindre entydigt om adjuverende osimertinib forhindrer tilbagefald. Medicinerådet vurderer, at patienter, der får et tilbagefald efter



behandlingstop på adjuverende osimertinib, bør genbehandles med osimertinib, hvilket svarer til den måde, osimertinib anvendes ved uhelbredelig sygdom, hvor det gives indtil progression. Til gengæld bør patienter, der får et tilbagefald under den adjuverende behandling med osimertinib tilbydes en anden type behandling (kemoterapi).

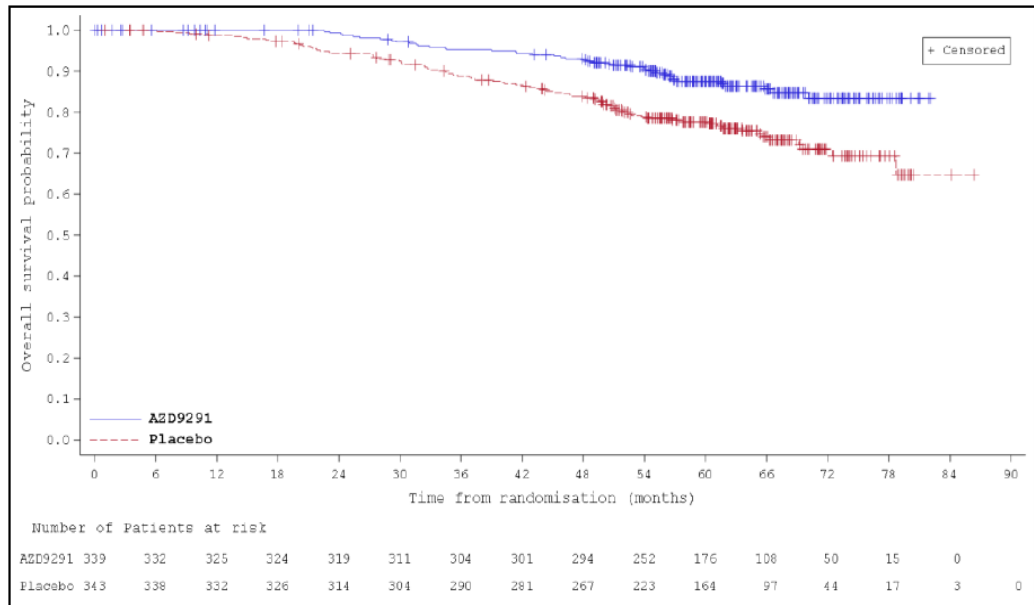
DFS-effekten i placeboarmen er lavere, end hvad der er blevet dokumenteret i andre studier og hos danske patienter med lokal/lokalavanceret sygdom. Hos patienter med stadium IB-IIIa-sygdom var median DFS i placeboarmen i ADAURA-studiet 28,5 mdr. og 3-års DFS-raten lå på 40 % [10]. Til sammenligning viser danske tal fra Aarhus Hospital, at median DFS hos post-operative patienter med stadium IB-III-sygdom ligger på 37,8 mdr., og 3-års DFS-raten ligger over 50 % [21], se Bilag 4. ANITA-studiet, som undersøgte effekten af adjuverende kemoterapi hos NSCLC-patienter, viste også en median på 36,3 mdr. i kemoterapi-armen og en 3-års DFS-rate over 50 % [22]. De danske tal er ikke direkte sammenlignelige med ADAURA-studiet, da stadiedelingen er anderledes (19,2 % havde stadie IB, 32 % havde stadie II, og 49 % havde stadie III [21]), og der indgår også patienter med stadie IIIB-sygdom, hvilket afviger fra ADAURA-studiet. Desuden indgår patienter med N2-sygdom i ADAURA-studiet. Disse patienter har højere risiko for tilbagefald og bliver i udgangspunktet ikke opereret i Danmark og er derfor heller ikke omfattet af de danske tal. Et andet kohortestudie, hvis formål var at undersøge patient- og tilbagefaldskarakteristika hos post-operative EGFR-muterede patienter med tidlig NSCLC, dvs. en ADAURA-lignende population, indikerer ligeledes, at effekten af placeboarmen i ADAURA-studiet er lavere, end hvad man observerer i klinisk praksis [3]. 2-års DFS-raten hos patienter med stadium IB-, II- og IIIA-sygdom lå på hhv. 78,4 %, 57,1 % og 46,6 % [3], mens den i ADAURA-studiet lå den på hhv. ca. 75 %, 60 % og 35 % (aflæst af KM-plot i afsnit 11.2).

Det er ikke veldokumenteret, at forbedret DFS ved behandling med en EGFR-hæmmer hos patienter med EGFR-mut lokal/lokalavanceret NSCLC korrelerer med forbedret overlevelse. For eksempel viste en metaanalyse over tilgængelige studier, der undersøgte adjuverende EGFR-hæmmere hos post-operative patienter med EGFR-mutation NSCLC, at der ikke sås en overlevelsesgevinst på trods af en gavnlig effekt på DFS [23].



2.4.4 Samlet overlevelse (Overall Survival (OS))

OS-data for patienter med IB-IIIa-sygdom fra ADAURA-studiet fremgår af Tabel 4, og Figur 2 viser Kaplan-Meier (KM)-plot for OS [11].



Figur 2. KM-plot for OS for patienter med stadium IB-IIIa-sygdom

12,4 % af patienterne i osimertinib-armen er døde under studiets median opfølgningstid på 59,9 mdr. i osimertinib-armen sammenlignet med 23,9 % af patienterne i placeboarmen. Median OS er ikke nået i de to arme. Hazardratioen var 0,49 (95 % CI: 0,34; 0,70) for osimertinib sammenlignet med placebo.

OS-data hos subpopulationen af patienter med stadium II-IIIa-sygdom var sammenlignelig med ITT-populationen, se Bilag 2.

I Bilag 3, afsnit 11.3 fremgår OS-KM-plot for patienter i stadie IB, II og IIIa [11].

I vurderingen af overlevelsesdata er det vigtigt at inkludere efterfølgende behandling, da patienter i placeboarmen bliver tilbudt en aktiv behandling ved tilbagefald. I dansk klinisk praksis vil det være osimertinib. I ADAURA-studiet modtog 76/339 (22,4 %) og 184/343 (53,6 %) af patienterne i hhv. osimertinib- og placeboarmen efterfølgende behandling, se Bilag 5. Den hyppigste efterfølgende behandling var osimertinib (40,8 %) i osimertinib-armen vs. (42,9 %) i placeboarmen, platinbaseret kemoterapi (26,3 %) i osimertinib-armen vs. (23,3 %) i placeboarmen og strålebehandling (39,5 %) i osimertinib-armen vs. (28,8 %) i placeboarmen.

Medicinrådets vurdering af OS

ADAURA-studiet viser, at patienter med stadium IB-IIIa-sygdom lever længere ved behandling med adjuverende osimertinib sammenlignet med placebo. For begge arme er median OS ikke nået, og relativt få patienter er døde i studiets opfølgningstid (12,4 % i osimertinib-armen vs. 23,9 % i placeboarmen). OS-data er derfor stadigvæk umodne.



Subgruppeanalyser indikerer, at effekten er størst i patienter med sygdom i stadium IIIA (HR 0,37 (95 % CI: 0,20; 0,64)) sammenlignet med stadium II (HR 0,63 (95 % CI: 0,34; 1,12)) og IB (HR 0,44 (95 % CI: 0,17; 1,02)), se Bilag 3, afsnit 11.3.

Jf. Bilag 5 har kun 42,9 % af patienterne i placeboarmen, der modtog efterfølgende behandling, fået osimertinib. 29,9 %, 16,3 % og 13,0 % af patienterne har modtaget behandling med hhv. EGFR-hæmmerne gefitinib, afatinib og erlotinib i placeboarmen. Ifølge dansk klinisk praksis burde alle behandlingsegne EGFR-mutation NSCLC-patienter, der får et tilbagefald efter kirurgisk resektion og evt. adjuverende kemoterapi, modtage osimertinib, som jf. FLAURA-studiet er forbundet med bedre overlevelse end øvrige EGFR-hæmmere [24]. Dette forhold medfører en stor usikkerhed i vurderingen af OS-data fra ADAURA, da patienter i placeboarmen har modtaget en suboptimal efterfølgende behandling sammenlignet med dansk klinisk praksis, hvilket kan medføre, at effekten af adjuverende osimertinib overvurderes i forhold studiets komparatorarm og evt. dansk ibrugtagning.

Median overlevelse hos danske EGFR-muterede patienter, som er blevet opereret for stadium IB-IIIa-sygdom, ligger på 5,2 år, baseret på overlevelsedata fra 2013-2018 på danske patienter fra Aarhus Universitetshospital [6], og et dansk kohorte-studie har vist, at patienter med EGFR-muteret NSCLC, stadium I-IIIa, har bedre overlevelse end patienter uden en EGFR-mutation (median OS på 5,7 år vs. 4,4 år) [5]. Overlevelsen i placeboarmen i ADAURA-studiet er dermed bedre end det, der er blevet rapporteret for patienter i dansk klinisk praksis, da den mediane OS er langt fra at være nået (78 % stadigvæk i live i placeboarmen ved år 5), efter en median opfølgningstid på næsten 5 år. En mulig forklaring er, at de danske tal baserer sig på en patientpopulation, hvor nogle patienter var i dårligere performancestatus end i ADAURA-studiet (indskrænket til 0 og 1). Ligeledes stammer data i opgørelsen fra før ibrugtagning af osimertinib som standard behandling af uhelbredelig sygdom, mens ca. 43 % af patienterne i placeboarmen i ADAURA har modtaget osimertinib ved tilbagefald. Herudover er der forbehold ved at sammenligne studiedata med registerdata, da der er begrænsede muligheder for at vurdere sammenligneligheden mellem patientpopulationerne.

2.4.5 Livskvalitet ved SF-36

Patient reported outcomes (PRO) i ADAURA-studiet blev vurderet i de to behandlingsarme med det generiske SF-36 (*Short form-36*) på baggrund af patienternes selvrapporterede almene livskvalitet. Et sygdomsspecifikt værktøj blev ikke anvendt, da patienterne stort set var asymptomatiske ved studiestart.

SF-36 er et spørgeskema, som bygger på 36 spørgsmål og måler helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne. Spørgeskemaet er inddelt i 8 helbredsrelaterede domæner (subdomæner): fysisk funktion, fysisk betingede begrænsninger, psykisk betingede begrænsninger, social funktion, fysisk smerte, psykisk helbred, energi og alment helbred. Derudover kan to sammenfattede scores også opgøres: fysisk komponent summary (*physical component summary* (PCS)) og mental komponent summary (*mental component summary* (MCS)). Scoren måles på en skala fra 0 til 100, hvor høj score repræsenterer bedre livskvalitet.



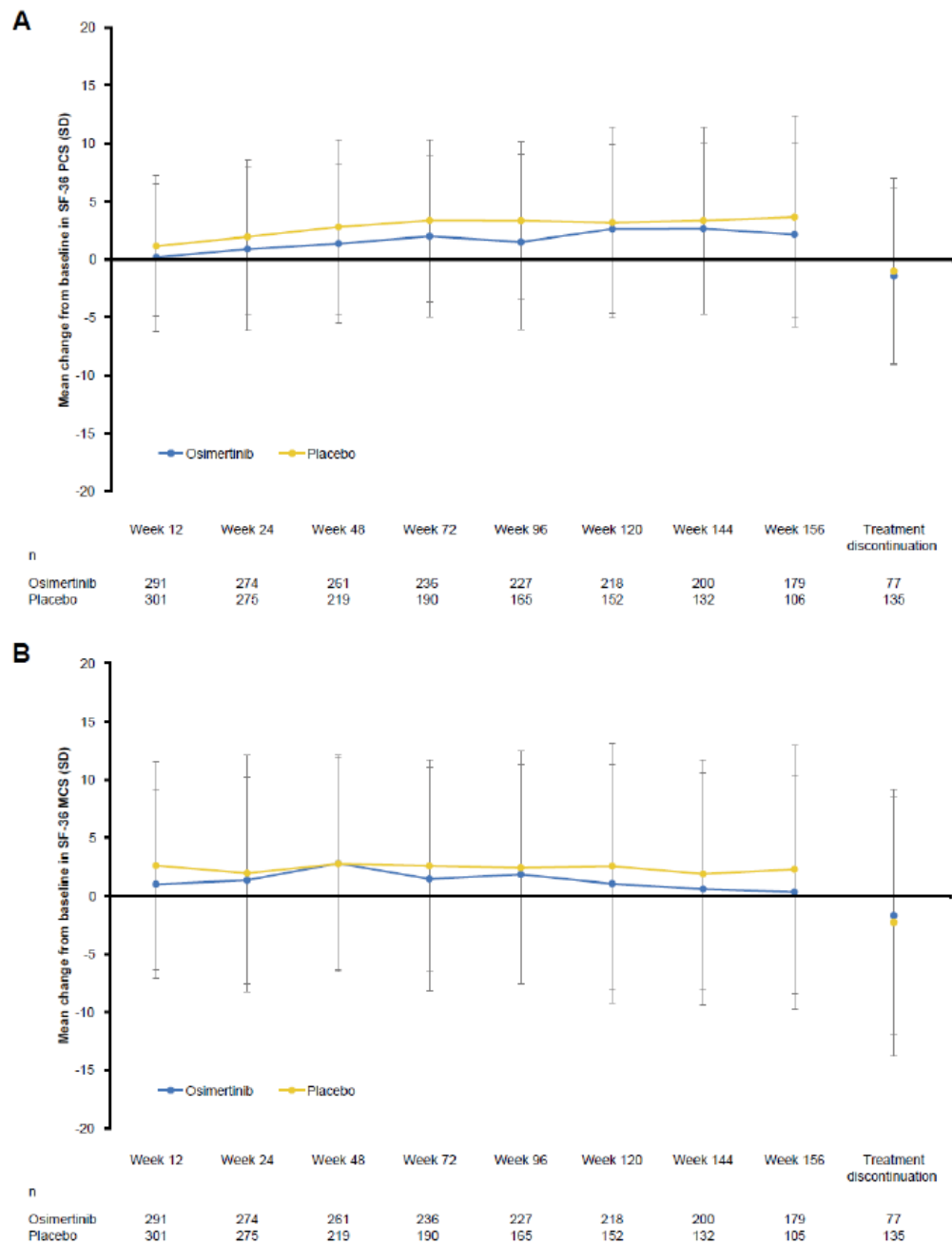
Patienterne besvarede spørgeskemaet ved randomisering (baseline), ved uge 12 og 24 og derefter hver 24. uge eller indtil tilbagefald, behandlingsophør eller afsluttet behandling. Der foreligger kun data på patienter med stadium II-III A-sygdom fra data cut-off 11. april 2022. Tid til forværring stammer fra ansøgers *data-on-file* og blev defineret som tiden fra randomisering til:

- Første klinisk relevante forværring, bekræftet ved næste vurdering
eller
- Dødsfald uden en klinisk relevant forværring.

Compliance-rate (andel besvarelser ud af forventede besvarelser) var over 90 % i begge behandlingsarme ved baseline og til uge 144, mens andelen faldt til 87 % og 80 % i hhv. osimertinib- og placeboarmen ved uge 156 [9]. Baselineværdier var sammenlignelige i de to behandlingsarme og viste, at studiepopulationen var i god fysisk og psykisk almen tilstand.

Figur 3 viser ændring over tid i PCS og MCS-score. Forskellen mellem de to arme var minimal, og der sås hverken en forbedring eller forværring i livskvalitetsscore (se data i Tabel 4).

Tabel 6 giver en oversigt over tid til forværring fra ADAURA-studiet. Over 75 % af patienterne med stadium II-III A-sygdom oplevede ikke en klinisk relevant forværring eller dødsfald i hverken PCS (75,1 % og 83,5 % af patienter i hhv. osimertinib- og placeboarmen) eller MCS (77,7 % og 78,1 % af patienter i hhv. osimertinib- og placeboarmen).



Figur 3. Gennemsnitlig ændring fra baseline i SF-36 A) PCS og B) MCS fra baseline til uge 156 og ved behandlingsophør

**Tabel 6. Tid til forværring**

Studie	ADAURA – patienter med stadium II-IIIa-sygdom		
	Osimertinib	Placebo	Forskel
Intervention			
N	233	237	
	PCS		
Klinisk relevant forværring, n (%)	57 (24,5)	37 (15,6)	-
Dødsfald, n (%)	1 (0,4)	2 (0,8)	-
HR (95 % CI)	1,43 (0,96; 2,13)		
	MCS		
Klinisk relevant forværring, n (%)	51 (21,9)	49 (20,7)	-
Dødsfald, n (%)	1 (0,4)	3 (1,3)	-
HR (95 % CI)	0,90 (0,61; 1,33)		

PCS = physical component summary; MCS = mental component summary

Medicinrådets vurdering af SF-36

ADAURA-studiet indikerer, at patienternes livskvalitet ikke blev påvirket af adjuverende behandling med osimertinib, og at der ikke var forskel i livskvalitet mellem osimertinib og placebo.

Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med det tilgængelige livskvalitetsdata, idet der var lange intervaller mellem dataindsamlingspunkterne. Der er herved risiko for at eventuelle fald i livskvalitet potentielt ikke er blevet opfanget. Det er især problematisk, at der ikke er flere målinger de første 3 måneder af behandlingen, da det er her de fleste bivirkninger opstår, og at det ofte er i denne tidsperiode, patienter vil skulle dosisjusteres eller helt stopper i behandling pga. bivirkninger. Det er ligeledes forbundet med usikkerhed, at livskvalitetsdata jf. studiedesignet kun blev indsamlet fra patienter, der modtog behandling, og ikke fra dem, der stoppede behandling pga. tilbagefald eller uacceptable bivirkninger. Det ses bl.a. af Figur 3, hvor det fremgår, at der foreligger mindre data på patienter i placeboarmen, da flere patienter her har fået et tilbagefald sammenlignet med osimertinib-armen.

Ovennævnte usikkerheder betyder, at det ikke er muligt at vurdere, om der er forskel i livskvalitet mellem de to studiearme.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Til sammenligning af sikkerhed har ansøger indsendt data fra den direkte sammenligning af osimertinib med placebo fra ADAURA-studiet, se Tabel 7. Bivirkningerne rapporteret i ADAURA-studiet for osimertinib var konsistente med de tidligere rapporterede bivirkninger for osimertinib fra andre kliniske studier [7].



Tabel 7. Oversigt over sikkerhedsdata fra ADAURA fra data cut-off 11. april 2022

	Osimertinib (n = 337), n (%)	Placebo (n = 343), n (%)	RR (95 %CI)
AE, alle grader	330 (97,9)	309 (90,1)	1,09 (1,05; 1,13)
AE ≥ grad 3	79 (23,4)	48 (14,0)	1,68 (1,21; 1,32)
Alvorlige AE (SAE)	68 (20,2)	47 (13,7)	1,47 (1,05; 2,07)
Dødsfald grundet AE	1 (0,3)	2 (0,6)	0,51 (0,05; 5,59)
Dosisjusteringer grundet AE	91 (27,0)	43 (12,5)	2,15 (1,55; 3,00)
Dosisreduktioner grundet AE	42 (12,5)	3 (0,9)	14,25 (4,46; 45,53)
Behandlingsophør grundet AE	43 (12,8)	9 (2,6)	4,86 (2,41; 9,82)
Behandlingsrelaterede AE, alle grader	308 (91,4)	199 (58,0)	1,58 (1,43; 1,73)
Behandlingsrelaterede AE ≥ grad 3	36 (10,7)	7 (2,0)	5,23 (2,36; 11,60)
Alvorlige behandlingsrelaterede AE (SAR)	10 (3,0)	2 (0,6)	5,09 (1,12; 23,05)
Behandlingsophør grundet behandlingsrelaterede AE	35 (10,4)	5 (1,5)	7,12 (2,83; 17,97)

AE = adverse event; SAE = serious adverse event; SAR = serious adverse reaction.

33,8 % af patienterne i osimertinib-armen havde stoppet med behandling sammenlignet med 59,5 % i placeboarmen. Uønskede hændelser var den hyppigste årsag til behandlingsophør i osimertinib-armen (12,8 % vs. 2,6 % i placeboarmen), mens tilbagefald var den hyppigste årsag til behandlingsophør i placeboarmen (50,1 % vs. 9,8 % i osimertinib-armen). 16,2 % og 25,7 % af patienterne i hhv. osimertinib- og placeboarmen var stoppet i studiet ved data cut-off 11. april 2022. Dødsfald var den hyppigste årsag for studiestop i begge arme (7,7 % vs. 18,4 % i hhv. osimertinib- og placeboarmen) efterfulgt af tilbagetrækning (6,8 % vs. 5,8 % i hhv. osimertinib- og placeboarmen), se Bilag 1.

De hyppigst rapporterede uønskede hændelser i ADAURA-studiet ved behandling med osimertinib er bl.a. diarré (47,2 % vs. 20,4 % i placebo), negleinflektation (*paronychia*) (27,3 % vs. 1,5 % i placebo), tør hud (23,9 % vs. 6,7 % i placebo), kløe (20,8 % vs. 8,7 % i placebo), hoste (19,6 % vs. 17,8 % i placebo) og betændelse i munden (stomatitis) (17,5 % vs. 4,4 % i placebo), se Bilag 6.

Tabel 8 og Tabel 9 giver en oversigt over hhv. uønskede hændelser ≥ grad 3 og alvorlige uønskede hændelser (SAE), rapporteret i flere end 2 patienter, fra ADAURA-studiet.



Tabel 8. Oversigt over uønskede hændelser \geq grad 3 rapporteret i flere end 2 patienter i ADAURA

	Osimertinib (n = 337), n (%)	Placebo (n = 343), n (%)
Alle AE \geq grad 3	79 (23,4)	48 (14,0)
Diarré	9 (2,7)	1 (0,3)
Mundbetændelse (stomatitis)	6 (1,8)	0
Lungebetændelse	4 (1,2)	4 (1,2)
Forlænget QT-interval	4 (1,2)	1 (0,3)
Neglebetændelse (paronychia)	3 (0,9)	0
Hypertension	3 (0,9)	4 (1,2)
Gastroenteritis	2 (0,6)	0
Øvre luftvejsinfektion	2 (0,6)	0
Virusinfektion i øvre luftveje	2 (0,6)	0
Nedsat appetit	2 (0,6)	0
Grå stær	2 (0,6)	0
Lårbensbrud	2 (0,6)	1 (0,3)
Osteoarthritis	0	2 (0,6)
Hyperuricæmi	2 (0,6)	1 (0,3)
Hyponatriæmi	2 (0,6)	1 (0,3)
Store tarmpolypper	2 (0,6)	0
Ureterolithiasis	2 (0,6)	0
Astæni	1 (0,3)	2 (0,6)
Nedsat ejektionsfraktion	2 (0,6)	1 (0,3)
Fald i neutrofil tal	2 (0,6)	0
Vægttab	2 (0,6)	0

Tabel 9. Oversigt over uønskede alvorlige hændelser (SAE) rapporteret i flere end 2 patienter i ADAURA

	Osimertinib (n = 337), n (%)	Placebo (n = 343), n (%)
Alle SAE	68 (20,2)	47 (13,7)
Lungebetændelse	5 (1,5)	4 (1,2)
Grå stær	2 (0,6)	0
Diarré	2 (0,6)	0
Akut nyreskade	2 (0,6)	0
Ureterolithiasis	2 (0,6)	0
Lårbensbrud	2 (0,6)	1 (0,3)
Influenza	2 (0,6)	0
Hyperuricæmi	2 (0,6)	1 (0,3)
Store tarmpolypper	2 (0,6)	0



Behandling med osimertinib er også forbundet med risiko for nogle bivirkninger af særlig interesse, som også blev rapporteret i ADAURA-studiet, bl.a. interstitiel lungesygdom (2,4 % vs. 0 % i placebo), pneumonitis (0,9 % vs. 0 % i placebo), nedsat ejektionsfraktion (4,5 % vs. 2,6 % i placebo), hjertestop (0,3 % vs. 0 % i placebo), lungeødem (0,3 % vs. 0 % i placebo) og kardiomyopati (0,6 % vs. 0 % i placebo) [10].

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Behandling med osimertinib er forbundet med uønskede hændelser, både fra mild grad 1-2, der dog kan være belastende (fx diarré) til mere alvorlige uønskede hændelser som pneumonitis. De rapporterede uønskede hændelser i ADAURA-studiet er kendte for osimertinib, og klinisk erfaring viser, at osimertinib kun sjældent giver livstruende bivirkninger.

Medicinrådet fremhæver, at adjuverende behandling med osimertinib i tre år er relativ lang tid, idet en væsentlig andel af patienterne er sygdomsfrie. Behandlingen vil dermed øge risikoen for uønskede hændelser hos en andel af patienterne uden at give nogen klinisk gevinst.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

De største usikkerheder i vurderingen er manglende modenhed af studiedata og den suboptimale behandling patienterne i placeboarmen har modtaget ved tilbagefald. Nedenfor redegøres for de væsentligste usikkerheder ved vurderingen af adjuverende osimertinib.

Den største usikkerhed ved DFS-data er, at det på baggrund af de tilgængelige data ikke er muligt at konkludere, om behandling med adjuverende osimertinib forhindrer tilbagefald eller kun udskyder tiden til tilbagefald. Her er data ikke modne nok endnu. Dvs. det kan stadigvæk ikke udelukkes, at de to DFS-kurver (Figur 1) vil mødes, og at andelen af patienter, der får et tilbagefald på langt sigt, vil være sammenlignelig i de to arme.

Selvom adjuverende osimertinib er forbundet med en overlevelsesgevinst er OS-data stadigvæk umodne, da få patienter er døde under studiets opfølgningstid på 59,9 mdr. (12,4 % i osimertinib-armen vs. 23,9 % i placeboarmen). Studiets placeboarm har modtaget suboptimal behandling ved tilbagefald, da kun 42,9 % af de patienter der fik tilbagefald, blev behandlet med osimertinib. Over 50 % af patienterne, der fik tilbagefald, modtog en mindre effektiv EGFR-hæmmer, end de ville have fået i dansk klinisk praksis. Denne suboptimale behandling i studiets placeboarm sammenlignet med dansk klinisk praksis medfører en stor usikkerhed i vurderingen af OS-data pga. af risikoen for, at effekten af adjuverende osimertinib overvurderes i forhold studiets komparatorarm.

Slutteligt havde 1/3 af patienterne i ADAURA N2-sygdom. I Danmark vil hovedparten af disse patienter få tilbudt kemostrålebehandling fremfor kirurgisk fjernelse af tumor. Derudover er stadie-klassificeringen muligvis suboptimal i ADAURA-studiet, da PET-skanning inden operation ikke var et inklusionskrav, hvilket afviger fra dansk klinisk



praksis. Der er hermed risiko for, at nogle patienter havde mere avanceret sygdom, end det fremgår af studiets baselinekarakteristika (muligvis stadium IV/metastatisk sygdom). Ydermere blev der hos halvdelen af patienterne ikke foretaget relevant cerebral udredning, vel vidende at en stor andel af patienter med EGFR-muteret NSCLC har cerebrale metastaser på diagnostidspunktet. Disse afvigelser mellem studiet og dansk klinisk praksis påvirker overførbareheden af studiedata til dansk klinisk praksis, hvorfor der er risiko for, at effekten af adjuverende osimertinib vil være lavere end observeret i ADAURA-studiet.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse udgøres af en *cost-utility* analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår ved behandling med adjuverende osimertinib sammenlignet med aktiv monitorering (benævnt som placebo i afsnit 2).

Analysen er primært baseret på data fra ITT-populationen, dvs. patienter med EGFR-mut stadium IB-III A NSCLC fra ADAURA-studiet [10,11]. Modellen estimerer således DFS ved at ekstrapolere DFS-data fra ADAURA-studiet, som er beskrevet i afsnit 3.2.1.1. Herudover anvender modellen data fra FLAURA-studiet [12] og CancerLinQ databasen, se afsnit 3.2.1.2. OS-effekten estimeres indirekte vha. de øvrige bevægelser i modellen.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv til sin analyse. Analysen har en livslang tidshorisont på 37 år, da patienterne i gennemsnit var 63 år ved studiestart. Omkostninger og effekt, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rente på 3,5 % pr. år, og omkostninger efter år 35 er diskonteret med en rente på 2,5 % pr. år.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet anvender samme analyseperspektiv som ansøger. Diskonteringsraten justeres, så der diskonteres med en rate på 3,5 % i alle år jf. [Medicinrådets ansøgningskema til vurdering af nye lægemidler, version 2.1.](#)

3.2 Model

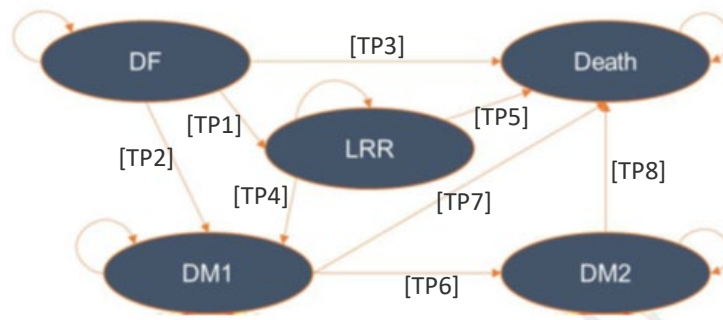
Ansøger har benyttet en semi-Markov-model til at estimere effekten og omkostningerne forbundet med adjuverende behandling med osimertinib og aktiv monitorering. En semi-Markov-model tager, i modsætning til en traditionel Markov-model, højde for, at sandsynligheden for at bevæge sig fra et stadie til et andet, kan ændre sig over tid.



I modellen indgår fem helbredsstadier:

1. Sygdomsfri (DF, *disease-free*) – patienter er sygdomsfri, dvs. har ikke haft tilbagefald
2. Lokalt/regionalt (lokalavanceret) tilbagefald (LRR, *locoregional recurrence*) – patienter har oplevet et lokalt eller regionalt tilbagefald
3. 1. linjebehandling af fjernmetastaser (DM1, *distant metastasis 1*) – patienter har fjernrecidiv
4. 2. linjebehandling af fjernmetastaser (DM2, *distant metastasis 2*) – patienter progredierer på 1. linjebehandling af metastatisk sygdom
5. Død.

I modellen starter alle patienter i helbredsstadiet DF, hvorfra der er tre mulige bevægelser for patienterne. Der er i alt 8 mulige bevægelser i modellen, se Figur 4 og Tabel 10. Modellen har en cykluslængde på én måned, og ansøger benytter *half-cycle correction*.



Figur 4. Helbredsstadier i den sundhedsøkonomiske model. Pilene angiver de mulige bevægelser i modellen. I hver cyklus er det – foruden at bevæge sig til et nyt helbredsstadium – muligt for patienten at blive i deres nuværende stadium. Helbredsstadiet død er et absorberende stadium.
Note: DF = Sygdomsfri, DM1 = 1. linjebehandling af fjernmetastaser, DM2 = 2. linjebehandling af fjernmetastaser, LRR= lokalt/lokoregionalt tilbagefald

Patienternes bevægelse mellem de forskellige helbredsstadier modelleres ud fra ekstrapolerede forløbsdata. Ansøger anvender ADAURA-studiet til at modellere de tre bevægelser fra DF-stadiet, mens data fra CancerLinQ databasen for post-operative patienter med EGFR-muteret NSCLC i stadium IB-III A (ADAURA-lignende population) anvendes til at ekstrapolere de to bevægelser fra LRR-stadiet. Endeligt anvendes data fra FLAURA-studiet [12] til at ekstrapolere de fire bevægelser fra hhv. DM1 og DM2-stadierne, se Tabel 10.

CancerLinQ er en *real-world* database baseret på amerikanske patienter, hvori der indgår data fra over 1,4 millioner patienter med lungekræft, se patienternes baselinekarakteristika i Bilag 7. FLAURA-studiet er et randomiseret fase III-studie, der undersøgte effekten af 1. linjebehandling med osimertinib hos patienter med uhelbredelig, EGFR-muteret NSCLC (uden forudgående systemisk behandling af deres avancerede sygdom) sammenlignet med gefitinib eller erlotinib.



Tabel 10. Bevægelser i den sundhedsøkonomiske model

Nr.	Bevægelser	Parametrisk model anvendt separat i armene	Datakilde
[TP1]	DF → LRR	Generaliseret gamma	Ekstrapoleret DFS-data fra ADAURA-studiet [10].
[TP2]	DF → DM1	Generaliseret gamma	Ekstrapoleret data for fjernmetastasefri overlevelse fra ADAURA-studiet [10].
[TP3]	DF → Død	Eksponentiel	Den generelle befolknings mortalitet fra Danmarks Statistik [25]
[TP4]	LRR → DM1	Lognormal	Ekstrapoleret data for fjernmetastasefri overlevelse fra CancerLinQ databasen
[TP5]	LRR → Død	Eksponentiel	Den generelle befolknings mortalitet fra Danmarks Statistik [25]
[TP6]	DM1 → DM2	Weibull	Ekstrapoleret data for tid til behandlingsophør fra FLAURA-studiet [12]
[TP7]	DM1 → Død	Eksponentiel	Ekstrapoleret data for OS fra FLAURA-studiet [12] og den generelle befolknings mortalitet fra Danmarks Statistik [25]
[TP8]	DM2 → Død	Weibull	Ekstrapoleret data for OS fra FLAURA-studiet [12] og den generelle befolknings mortalitet fra Danmarks Statistik [25]

DF = Sygdomsfri, DFS = Sygdomsfri overlevelse, DM1 = 1. linjebehandling af fjernmetastaser, DM2 = 2. linjebehandling af fjernmetastaser, LRR = lokalt/lokaltavanceret tilbagefald, OS = samlet overlevelse, TP = transition probability

Medicinrådets vurdering af model

Den største usikkerhed ved modelopbygningen er, at ansøger, grundet begrænset data fra ADAURA-studiet, anvender data fra to eksterne kilder til at modellere bevægelserne TP4-TP8. Det drejer sig om en ADAURA-lignende population fra den amerikanske registerdatabase CancerLinQ (bevægelser fra LRR [TP4-5]) og data fra FLAURA-studiet (bevægelser fra DM1 og DM2 [TP6-8]). Anvendelse af eksterne datakilder er ofte forbundet med usikkerhed, da patientpopulationerne ikke nødvendigvis er sammenlignelige med den relevante studiepopulation. Selvom patienter fra CancerLinQ er blevet selekteret på baggrund af inklusionskriterierne i ADAURA-studiet, så kan der være forskelle mellem patienterne, der kan være af betydning for ekstrapoleringerne fx indgår der flere patienter i dårligere performancestatus i CancerLinQ databasen sammenlignet med ADAURA-studiet. FLAURA-patientpopulationen adskiller sig fra ADAURA ved, at ingen patienter tidligere har modtaget adjuverende osimertinib, hvilket afviger fra de patienter i ADAURA-osimertinibarmen, der får tilbagefald.



Derudover anvendes OS-data ikke direkte i modellen. I stedet for modelleres OS-effekten indirekte på baggrund af alle øvrige bevægelser i modellen samt sandsynligheden for død i de individuelle stadier. Herved antages der i modellen en sammenhæng mellem den estimerede DFS-effekt og den estimerede OS-effekt, hvilket ikke er veldokumenteret af kliniske studier [23]. Det er uklart, hvorledes denne antagelse påvirker analysens samlede resultat.

Endelig er der usikkerhed ved de tilgængelige overlevelsedata fra ADAURA-studiet jf. afsnit 2.4.4, hvor patienter i placeboarmen har modtaget en suboptimal efterfølgende behandling sammenlignet med dansk klinisk praksis, hvilket kan medføre, at effekten i placeboarmen i ADAURA-studiet kan være underestimeret i forhold til en forventet effekt. Derfor tillægges der ikke stor vægt på det observerede OS-data i placeboarmen fra ADAURA-studiet. I stedet vil den kliniske plausibilitet af den estimerede OS-effekt hos patienter i aktiv monitorering ligge til grund for valg af ekstrapolering.

Medicinrådet anvender ansøgers sundhedsøkonomiske model og de anvendte datakilder men vurderer samlet set, at der på grund af de eksterne kilder og usikkerhed i de observerede OS-data fra ADAURA-studiet, er væsentlige forbehold ved resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse.

3.2.1 Estimeringen af bevægelser i modellen

I den sundhedsøkonomiske model er det nødvendigt at ekstrapolere KM-data, da opfølgningen i ADAURA-studiet, FLAURA-studiet og CancerLinQ databasen er kortere end den anvendte tidshorisont i modellen.

3.2.1.1 Ekstrapolering af DFS i den sundhedsøkonomiske analyse (DF → LRR, DF → DM1 og DF → Død [TP1-3])

DFS er et komposit effektmål, der er defineret som tiden til, patienten oplever et lokalt/lokalavanceret tilbagefald, fjernmetastaser eller dør, hvilket i modellen svarer til sandsynligheden for at være sygdomsfri (i DF-stadiet). De observerede DFS- og OS-data fra ADAURA-studiet fremgår af afsnit 2.4.3 og 2.4.4. I den sundhedsøkonomiske model modelleres DFS- kurven ikke direkte på baggrund af data fra ADAURA-studiet, i stedet er transitionerne fra DF-stadiet til hver af de tre mulige helbredsstadier (LRR, DM1 og død) modelleret separat på baggrund af hver bevægelses årsagsspecifikke hazard. Den årsagsspecifikke hazard for et givent udfald (undtagen død, hvor baggrundsbeholdningen mortalitet anvendes pga. få hændelser i ADAURA-studiet) modelleres med en parametriske model, hvor der i estimatet censureres, hvis patienten oplever et af de to andre udfald først, fx for DF → LRR er der censureret, hvis patienten oplever DM1 eller død før LRR. Den estimerede DFS-kurve er efterfølgende beregnet på baggrund af hazardfunktionerne for de tre udfald, der udgør DFS, som 1 minus sandsynligheden for LRR, DM1 eller død.

Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots samt Schoenfeld-residualer, at hazardfunktionerne for både [TP1] DF → LRR og [TP2] DF → DM1 ikke kan antages at være proportionale mellem de to arme. Ansøger modellerer derfor hver af de tre årsagsspecifikke hazards svarende til bevægelser fra DF til LR, DM og død for hhv.



osimertinib-armen og patienter i aktiv monitorering separat. For en given bevægelse anvender ansøger den samme parametriske model for de to behandlingsarme. Desuden er bevægelsen fra [TP3] DF → død udelukkende baseret på den aldersjusterede baggrundsdødelighed i den danske befolkning [25]. Dette skyldes, at meget få patienter i ADAURA-studiet døde uden forudgående tilbagefald (0 i osimertinib-armen og 2 i placeboarmen). Ansøgers tilgang resulterer i 36 mulige kombinationer for bevægelserne TP1 og TP2 fra DF-stadiet for osimertinib-armen, da hver parametriske model kan benyttes til TP1, kombineret med enhver af de seks parametriske fordelinger til TP2.

I den sundhedsøkonomiske analyse har ansøger inkluderet en antagelse om, at osimertinib-kurverne for både [TP1] DF → LRR og [TP2] DF → DM1 ikke krydser de tilsvarende kurver for patienter i aktiv monitorering (placebo). Antagelsen baserer ansøger på en udtalelse fra engelske klinikere, som mener, at overlevelsen hos patienter behandlet med osimertinib aldrig kunne være lavere end hos patienter i aktiv monitorering.

Derudover har ansøger inkluderet en antagelse om kurering. Blandt sygdomsfri patienter i osimertinib-armen antages det, at andelen af kurerede patienter stiger lineært fra 0 % i år 4 til 95 % i år 8 (dvs. andelen af patienter, der antages under risiko for tilbagefald, er 100 % frem til år 4, hvorefter den falder lineært til 5 % i år 8). I monitoreringsarmen antages det, at andelen af kurerede patienter stiger fra 0 % i år 4 til 95 % i år 5. Ansøger antager at kureringsandelen forbliver 95 % for begge arme i resten af modellens tidshorisont.

Ansøgers valg af ekstrapolerede kurver for [TP1] DF → LRR og [TP2] DF → DM1 for osimertinib og placebo fremgår af hhv. Figur 14 og Figur 15 i Bilag 8. De ekstrapolerede kurver er korrigeret for baggrundsdødeligheden og med antagelsen om kurering fra år 4 stigende over 4 år for patienter behandlet med osimertinib og fra år 4 stigende over 12 mdr. for patienter i aktiv monitorering.

Ansøger vurderer på baggrund af klinisk plausibilitet, fit baseret på *mean squared error* (MSE), visuelt fit og ekstern validitet, at en generaliseret gammafordeling er det bedste valg til at estimere den årsagsspecifikke hazard både for bevægelserne DF → LRR og DF → DM1 og for begge arme, se Figur 14 i Bilag 8.

Medicinrådets vurdering af bevægelser fra DF-stadiet (DF → LRR, DF → DM1 og DF → død)

Antagelse om kurering

Medicinrådet anvender ansøgers antagelse vedr. kurering (95 % fra år 5 og frem) for patienter i aktiv monitorering, da den observerede DFS-kurve i ADAURA-studiet danner plateau omkring år 4 (se Figur 1). Dette stemmer overens med klinisk erfaring, hvor risikoen for tilbagefald hos post-operative lungekræftpatienter aftager markant efter 5-6 år [3,4]. Medicinrådet anvender ligeledes ansøgers antagelse vedr. kurering (95 % ved år 8 og frem) for osimertinib-armen. Det skyldes, at DFS-data fra ADAURA indikerer, at behandling med osimertinib udskyder tiden til tilbagefald, se afsnit 2.4.3. Medicinrådet vurderer derfor, at det er klinisk plausibelt, at tiden til kurering bliver udskudt i



osimertinib-armen sammenlignet med komparatorarmen, svarende til behandlingsvarigheden af adjuverende osimertinib (3 år).

Medicinerådet kan ikke validere ansøgers antagelse om, at andelen der kureres, stiger lineært over 4 år i osimertinib-armen sammenlignet med 1 år for patienter i aktiv monitorering, da denne tendens ikke observeres i det tilgængelige data fra ADAURA. Medicinerådet fremhæver, at antagelsen om, hvordan andelen af kurerede patienter stiger lineært, er af stor betydning for ekstrapoleringen. På grund af manglende evidens, er det dog enormt usikkert, hvordan denne udvikling bør modelleres og om den skal være forskellig i de to arme, som det er tilfældet i ansøgers analyse.

Medicinerådet understreger, at det kirurgiske indgreb uden adjuverende behandling er den kurative behandling for omkring 30 % af patienterne, hvormed man vil forvente, at kureringsandelen allerede fra år 0 vil være fast eller stigende. Ansøgers antagelse om, at 100 % af patienterne er i risiko for tilbagefald de første 4 år, vurderes derfor ikke at være klinisk plausibel. Da det kun er muligt at modellere andelen af kurerede patienter med en lineær udvikling over tid, er det dog ikke muligt at inkludere en andel af kurerede fra år 0 på en retvisende måde.

Medicinerådet vælger at justere antagelsen om kurering i osimertinib-armen, således at kureringsandelen stiger fra 0 % i år 7 til 95 % i år 8. På den måde er det muligt at vælge fordelinger, hvor de to DFS-kurver mødes, og samtidig gøres der ikke forskel på armene med tanke på, at den primære kurative behandling er det forudgående kirurgiske indgreb. Medicinerådet undersøger betydningen af, at kureringsandelen stiger lineært over 4 år i osimertinib-armen (fra år 4 til år 8) i en følsomhedsanalyse, hvor bevægelserne TP1 og TP2 baseres på samme parametriske fordelinger, som i hovedanalysen.

Valg af ekstrapolering

Medicinerådet har i den sundhedsøkonomiske analyse valgt at fokusere på bevægelserne [TP1-3], som samlet har størst betydning for analysens resultat.

Jf. afsnit 2.4.3 og 2.6 kan det ikke udelukkes, at behandling med adjuverende osimertinib kun udskyder tiden til tilbagefald frem for at forhindre dem. Dermed vil de to DFS-kurver (Figur 1, side 26) mødes og andelen af patienter, der får et tilbagefald på langt sigt, vil være sammenlignelig i de to arme. Denne vurdering ligger til grund for de valgte ekstrapoleringer i Medicinerådets hovedanalyse.

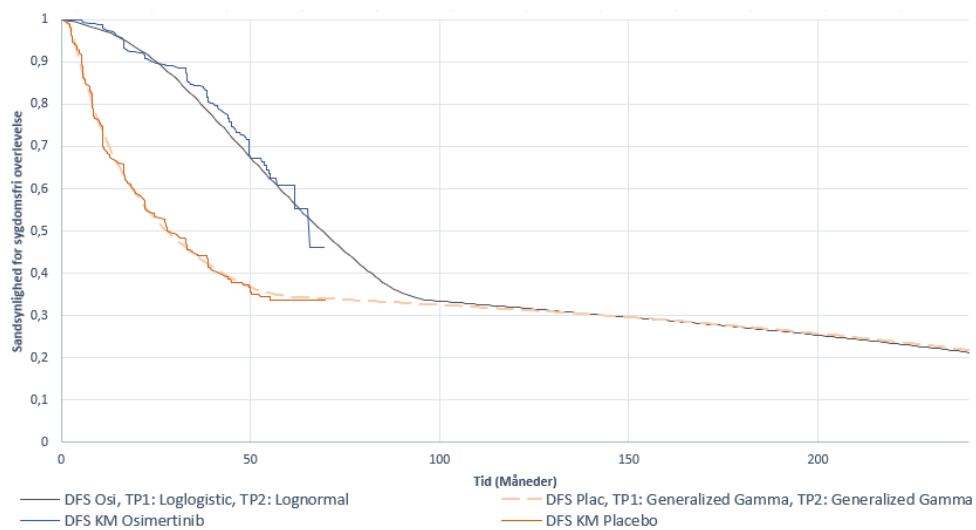
Medicinerådets hovedanalyse anvender en loglogistisk fordeling til bevægelsen [TP1] DF → LRR og lognormal fordeling til [TP2] DF → DM1 for osimertinib-armen. Ligesom ansøger baseres bevægelsen [TP3] DF → død for begge behandlingsarme på baggrundsdødeligheden i den danske befolkning. Disse fordelinger vælges, da de repræsenterer det patientforløb, som vurderes af Medicinerådet at være mest klinisk plausibelt, blandt andet grundet kurvernes forløb, hvor begge arme når et sammenligneligt plateau med ca. 33 % kurerede patienter efter 8 år.

Medicinerådet vurderer, at alle ekstrapolerede kurver for patienter i aktiv monitorering er klinisk plausible, da der efter 4-5 år er etableret et plateau, som er på niveau med hvad



forventes klinisk plausibelt for patienter i aktiv monitorering. Medicinrådet anvender derfor, som ansøger, en generaliseret gammafordeling til at estimere bevægelserne fra [TP1] DF \rightarrow LRR og [TP2] DF \rightarrow DM1 hos patienter i aktiv monitorering.

Medicinrådets estimerede DFS-kurver fremgår af Figur 5, og Tabel 11 viser Medicinrådets modellerede og observerede DFS-rater ved år 3, 5 og 10. De tilgængelige kombinationer af parametriske fordelinger til estimering af TP1 og TP2 efter Medicinrådets justering vedrørende kurering ses i Figur 16, Bilag 8.



Figur 5. Medicinrådets estimerede DFS-kurver, justeret for baggrunds dødeligheden og antagelse om kurering

Tabel 11. Observerede og modellerede DFS-rater i % i Medicinråds hovedanalyse justeret for antagelse om kurering samt baggrunds dødeligheden

År	DFS-rater (%)		
	3	5	10
Observeret (osimertinib)	78,9	60,9	NA
Modelleret (osimertinib)	80,9	57,9	31,9
Observeret (aktiv monitorering)	42,1	33,6	NA
Modelleret (aktiv monitorering)	43,9	34,6	31,5

NA = ikke tilgængelig

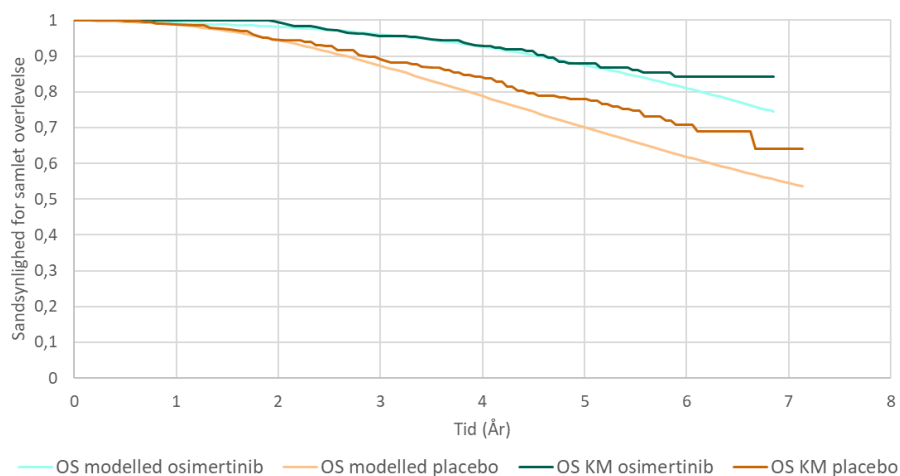
Medicinrådet udfører en følsomhedsanalyse, hvori antagelsen om, at osimertinib forhindrer tilbagefald fremfor at udskyde tiden til tilbagefald, anvendes. Denne analyse baserer sig på loglogistisk fordeling til bevægelsen [TP1] DF \rightarrow LRR og eksponentiel fordeling til [TP2] DF \rightarrow DM1, se afsnit 3.6.2. I denne følsomhedsanalyse anvendes de samme ekstrapolerede kurver for aktiv monitoreringsarmen som i hovedanalysen.



Sidst udfører Medicinrådet, grundet vurderingen i afsnit 2.4.3 om at DFS-effekten af osimertinib i ADAURA-studiet er størst hos patienter med stadium IIIA-sygdom (se Bilag 3), en følsomhedsanalyse, hvori data for patienter med stadium II-IIIa-sygdom anvendes. Dette gøres, da der ikke indgår data alene for patienter med stadium IIIA-sygdom i den sundhedsøkonomiske model. I denne følsomhedsanalyse modelleres to scenarier. I det ene scenarie baseres bevægelsen [TP1] DF → LRR på en generaliseret gammafordeling, og [TP2] DF → DM1 baseres på en log-normalfordeling. I det andet scenarie benyttes samme valg af parametriske fordelinger til de to bevægelser, som i Medicinrådets hovedanalyse.

3.2.1.2 Kalibreringsfaktor anvendt ved estimeringen af bevægelse fra LRR → DM1 eller død [TP4-5], DM1 → DM2 eller død [TP6-7] og DM2 → død [TP8]

Ansøger anvender en kalibreringsfaktor til bevægelserne [TP4-8], da ansøger vurderer, at modellen underestimerer OS-kurven på baggrund af det observerede data fra ADAURA-studiet og de ekstrapolerede kurver (se Figur 6). Det er ansøgers vurdering, at underestimeringen forekommer i den modellerede post-DFS-overlevelse og kan skyldes, at patienter i FLAURA-studiet, der er anvendt til bevægelserne [TP6-8], var nydiagnosticerede med stadie IIIB/IV NSCLC og ikke post-operative patienter som i ADAURA-studiet.



Figur 6. Observeret og modelleret OS-kurve uden kalibreringsfaktor

Ansøger har undersøgt dette i et systematisk litteratur-review (SLR), der fokuserer på studier indenfor EGFRm NSCLC og effektmål (median PFS/OS eller HR PFS/OS) for tilbagefald efter operation og nydiagnosticerede patienter i stadie IIIB/IV.

På baggrund af SLR'et konkluderer ansøger, at post-operative patienter, der får et tilbagefald, har bedre prognose end nydiagnosticerede patienter med stadie IIIB/IV NSCLC.

Ansøger anvender derfor en kalibreringsfaktor på hazarden modelleret i LRR, DM1 og DM2. Kalibreringsfaktoren er beregnet ved at identificere den værdi, som ved justering, minimerer arealet mellem den ekstrapolerede OS-kurve og den observerede OS-kurve



for begge arme i ADAURA. Dette resulterer i en kalibreringsfaktor på 0,7036 for ansøgers valgte kurve, som blev beregnet og benyttet på tværs af de to behandlingsarme. Kalibreringsfaktoren afhænger af valg af ekstrapoleringsfunktioner. Ansøger bemærker dog, at denne variation har begrænset betydning for analysens resultat. Ansøger anvender kalibreringsfaktoren på bevægelserne [TP4-8] i begge arme.

Medicinrådets vurdering af kalibreringsfaktor anvendt ved estimeringen af bevægelse fra LRR → DM1 eller død [TP4-5], DM1 → DM2 eller død [TP6-7] og DM2 → død [TP8]

Der er betydelige forskelle mellem patienterne i FLAURA- og ADAURA-studiet, herunder om patienterne er post-operative eller nydiagnosticerede med stadie IIIB/IV NSCLC. Ansøger har forsøgt at håndtere denne usikkerhed med en kalibreringsfaktor, der anvendes på bevægelserne [TP4-8], se afsnit 3.2.1.2. Kalibreringsfaktoren er anvendt på bevægelserne med argumentationen om, at patienter i FLAURA (primært nydiagnosticerede patienter med uhelbredelig sygdom) har en dårligere OS sammenlignet med patienter i ADAURA-studiet (post-operative patienter), der får tilbagefald. Ansøger anvender et SLR til at understøtte antagelsen om forskel i overlevelsen hos post-operative patienter, der får tilbagefald, og nydiagnosticerede patienter med metastatisk NSCLC. Ansøger har dog ikke leveret tilstrækkelig information om SLR'et til, at Medicinrådet kan validere antagelsen.

Medicinrådet kan ikke udelukke, at der er forskel i overlevelse hos post-operative patienter, der får tilbagefald og nydiagnosticerede patienter med metastatisk NSCLC, men vurderer, at ansøgers antagelse ikke er tilstrækkelig underbygget, og at der ikke er klar argumentation for kalibreringsfaktorens størrelsesorden. Flere faktorer påvirker vurdering af dette, bl.a. lokation af tilbagefald, sygdomsbyrde og almen tilstand. Derudover er der ikke entydigt behov for kalibrering af begge arme, da det jf. Figur 6 især er den modellerede overlevelseskurve for patienter i aktiv monitorering, der er underestimeret i forhold til det observerede data fra ADAURA-studiet. Medicinrådet vurderer dog, som ansøger, at de modellerede kurver ved visuel inspektion af Figur 6, underestimerer overlevelsen især for patienter i aktiv monitorering og vælger derfor at anvende kalibreringsfaktoren, da dette resulterer i et bedre fit mellem de modellerede og observerede kurver.

Medicinrådet inkluderer ikke en følsomhedsanalyse, hvor kalibreringsfaktoren ændres, da dette kun har relevant betydning for analysens samlede resultat ved ekstreme, og dermed urealistiske, værdier. Samtidig er det ikke muligt at estimere værdien for en mere præcis og korrekt kalibreringsfaktor på baggrund af det tilgængelige data eller erfaring fra dansk klinisk praksis.

3.2.1.2.1 LRR → DM1 [TP4] og LRR → Død [TP5]

Ansøger anvender data fra CancerLinQ databasen til at estimere bevægelsen fra lokoregionalt tilbagefald (LRR) til 1. linje fjernmetastaser (DM1) for begge behandlingsarme. Dette skyldes, at der var begrænset data på denne type af tilbagefald i ADAURA-studiet ved data cut-off (april 2022). CancerLinQ databasen er real-world data fra lungekræftpatienter i USA, der ligner ADAURA-studiepopulationen, se Bilag 7, dvs. patienter med EGFR-mut stadie IB-IIIA NSCLC, der har fået et lokalt/lokalavanceret tilbagefald efter operation.



Ansøger anvender en log-normalfordeling til at estimere den årsagsspecifikke hazard fra LRR til DM1 for både osimertinib og patienter i aktiv monitorering og benytter samme årsagsspecifikke hazard til begge behandlingsarme. Udvælgelse af hazardfunktionen er sket på baggrund af statistisk fit og klinisk plausibilitet, se yderligere i Bilag 8.

I CancerLinQ datasættet blev der kun registreret to dødsfald blandt patienter med lokoregional sygdom, og det var derfor ikke muligt at ekstrapolere data for bevægelsen LRR til død. Ansøger antager, at patienter med lokoregional sygdom har samme risiko for at dø som den aldersjusterede baggrundsbefolkning. Bevægelsen LRR til død modelleres derfor ved brug af den generelle befolknings mortalitet fra Danmarks Statistik [25].

Medicinrådets vurdering af bevægelserne LRR → DM1 eller LRR → død [TP4-5]

Medicinrådet anvender samme antagelser vedr. bevægelserne [TP4-5] som ansøger, da valg af ekstrapolering fra LRR til DM1 eller død har begrænset betydning for resultatet.

Medicinrådet vurderer dog, at anvendelsen af den eksterne kilde CancerLinQ er forbundet med usikkerhed, da Medicinrådet har begrænset mulighed for at vurdere den kliniske relevans af denne kilde med udgangspunkt i den patientpopulation, der ville kunne behandles med adjuverende osimertinib. Derudover vurderes det ikke at være klinisk plausibelt, at risikoen for død hos patienter med lokalt/lokalavanceret sygdom er lig baggrundsbefolkningen.

3.2.1.2.2 DM1 → DM2 [TP6] og DM1 → død [TP7]

Til estimering af bevægelsen fra DM1 til DM2 foreligger der begrænset data fra ADAURA-studiet, hvorfor data fra FLAURA-studiet anvendes.

I FLAURA-studiet blev effekten af osimertinib sammenlignet med gefitinib eller erlotinib, hos patienter med lokalavanceret eller metastatisk NSCLC, der ikke kunne opereres, og som ikke tidligere havde modtaget systemisk behandling mod deres uhelbredelige sygdom. Studiet randomiserede både nydiagnosticerede patienter (er ikke inkluderet i ADAURA-studiet) samt post-operative patienter, der fik et tilbagefald (svarende til de patienter i ADAURA-studiet, der fik tilbagefald). Der findes ikke information om fordelingen mellem de to grupper i FLAURA-studiet, og det vides ikke, om effekten af osimertinib varierede mellem de to grupper. Ingen af patienterne i FLAURA-studiet havde tidligere modtaget adjuverende osimertinib.

Data for tid til behandlingsophør (*time to discontinuation*) fra FLAURA-studiet anvendes som proxy til estimeration af bevægelsen fra DM1 til DM2. For patienter i osimertinib-armen anvendes både interventionsarmen (osimertinib) og komparatorarmen (gefitinib/erlotinib) fra FLAURA-studiet, da nogle patienter vil blive genbehandlet med osimertinib ved tilbagefald, mens de øvrige patienter vil tilbydes kemoterapi (se afsnit 3.4.6). For patienter i aktiv monitorering anvendes interventionsarmen fra FLAURA-studiet, da det antages, at alle patienter i aktiv monitorering vil modtage osimertinib ved metastatisk tilbagefald.

Baseret på input fra danske klinikere antager ansøger, at patienter i osimertinib-armen tilbydes genbehandling ved fjernrecidiv, hvis de ikke stopper den adjuverende



behandling med osimertinib inden 36 mdr. og ikke får tilbagefald (LRR eller DM1) inden 18-24 mdr. efter endt behandling. På baggrund af dette, antager ansøger, at patienter kan genbehandles med osimertinib efter 5 år fra påbegyndt adjuverende behandling med osimertinib. Ansøger antager, at alle patienter, der bliver aktivt monitoreret i DF-stadiet, modtager behandling med osimertinib i DM1.

Ansøger vælger at ekstrapolere data for osimertinib og patienter i aktiv monitorering med separate modeller. Ansøger anvender Weibull-fordelingen til at ekstrapolere bevægelsen fra DM1 til DM2 for både osimertinib og patienter i aktiv monitorering. Udvælgelse af funktionen er sket på baggrund af statistisk fit og klinisk plausibilitet, se Bilag 8.

I FLAURA-studiet blev der kun registreret 11 dødsfald uden forudgående progression (dvs. fra DM1 til død) på tværs af de to arme. Ansøger anvender derfor poollet data fra begge behandlingsarme i FLAURA til at modellere bevægelsen fra DM1 til død. Ansøger vælger på baggrund af statistisk fit at anvende en eksponentiel fordeling, indtil mortaliteten i baggrundsbefolkningen overstiger det ekstrapolerede, så patienterne ikke kan have lavere mortalitet end baggrundsbefolkningen. Derefter modelleres bevægelsen ved brug af den generelle befolknings overlevelse fra Danmarks Statistik [25], se Bilag 8.

Medicinerådets vurdering af bevægelserne DM1 → DM2 eller død [TP6-7]

Antagelse om genbehandling

Medicinerådet vurderer, at patienter, kan genbehandles med osimertinib ved tilbagefald efter endt adjuverende behandling (ved 36 mdr.), hvilket svarer til den måde osimertinib anvendes ved uhelbredelig sygdom, hvor det gives indtil progression. Til gengæld bør patienter, der får et tilbagefald under den adjuverende behandling med osimertinib tilbydes en anden type behandling (kemoterapi). Derfor justerer Medicinerådet antagelserne vedr. genbehandling, så patienterne genbehandles efter 3 år i stedet for 5 år.

I den sundhedsøkonomiske analyse antages det, at effekten og behandlingsvarigheden af osimertinib ved behandling af metastatisk sygdom (på baggrund af FLAURA-studiet) er uafhængig af, om patienterne har fået adjuverende behandling med osimertinib. Medicinerådet vurderer dog, at det er usikkert, om effekten målt i FLAURA vil være tilsvarende i patienter, der har fået adjuverende behandling med osimertinib. Derudover er det også usikkert, om behandlingsvarigheden ved genbehandling vil være den samme.

Valg af ekstrapolering

Medicinerådet anvender samme antagelser til valg af ekstrapolering vedr. bevægelserne [TP6-7] som ansøger, da valget af ekstrapolering fra DM1 til DM2 eller død har begrænset betydning for analysens resultat.

Medicinerådet vurderer dog, at anvendelsen af den eksterne kilde, FLAURA-studiet, er forbundet med usikkerhed, da Medicinerådet har begrænset mulighed for at vurdere den kliniske relevans af denne kilde med udgangspunkt i den patientpopulation, der ville kunne behandles med adjuverende osimertinib i Danmark.



3.2.1.2.3 DM2 → Død [TP8]

Til estimering af bevægelsen fra DM2 til død anvendes data fra FLAURA-studiet.

Ansøger anvender Weibull-fordelingen til at ekstrapolere bevægelsen fra DM2 til død for både osimertinib og patienter i aktiv monitorering og modellerer dette i separate modeller på baggrund af en antagelse om, at sandsynligheden for denne bevægelse vil differentiere mellem de to arme. Udvælgelse af funktionen er sket på baggrund af statistisk fit og klinisk plausibilitet, se yderligere i Bilag 8.

Medicinerådets vurdering af bevægelserne [TP8]

Medicinerådet anvender samme antagelser hvad angår valg af ekstrapolering som ansøger, dvs. Weibull-fordelingen for begge arme samt anvendelse af kalibreringsfaktoren, se begrundelse i afsnit 3.2.1.2.

Ligesom for de øvrige bevægelser, der baseres på den eksterne kilde i FLAURA-studiet, vurderer Medicinerådet, at anvendelsen i FLAURA-studiet er forbundet med usikkerhed.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I ADAURA-studiet blev helbredsrelateret livskvalitet indsamlet med det generiske instrument SF-36, se information om værktøjet, indsamlingstidspunkter og compliance i afsnit 2.4.5. Til at estimere de nytteværdier, som indgår i den sundhedsøkonomiske analyse har ansøger konverteret det indsamlede SF-36-data til EQ-5D-3L-data vha. en valideret metode præsenteret af Rowen et al. [26] og benyttet engelske præferencevægte. Nyttværdier fra ADAURA-studiet anvendes til DF- og LRR-stadierne. Ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier, da der ikke vurderes at være forskel i livskvalitet mellem de to studiearme jf. afsnit 2.4.5. Derudover antager ansøger, at livskvaliteten i LRR-stadiet er tilsvarende den, som er estimeret i DF-stadiet. Ansøger justerer videre den beregnede nytteværdi for bivirkninger, således at fald i nytteværdi grundet bivirkninger regnes separat på baggrund af eksterne kilder.

Til at identificere de gennemsnitlige stadiespecifikke nytteværdier i helbredstadierne DM1 og DM2 anvender ansøger EORTC QLQ-LC13-data fra FLAURA, konverteret til EQ-5D-3L data vha. en metode præsenteret af Young et al. [27] samt benyttet engelske præferencevægte.

De gennemsnitlige stadiespecifikke nytteværdier for sygdomsstadierne DF, LRR, DM1 og DM2 er præsenteret i Tabel 12.

Tabel 12. Ansøgers estimerede nytteværdier for sygdomsstadierne sygdomsfri (DF), lokalt/lokalavanceret tilbagefald (LRR), 1. linjebehandling af fjernmetastaser (DM1) og 2. linjebehandling af fjernmetastaser (DM2)

Sygdomsstadie	Nyttværdier (95 % CI*)	Instrument	Reference
DF	0,83 (0,79; 0,86)		ADAURA



Sygdomsstadie	Nytteværdier (95 % CI*)	Instrument	Reference
LRR	0,83 (0,79: 0,86)	SF-36, konverteret til EQ-5D-3L. Engelske præferencevægte	Antagelse
DM1	0,79 (0,78: 0,81)	EORTC QLQ-LC13, konverteret til EQ-5D-3L. Engelske præferencevægte	FLAURA
DM2	0,64 (0,58: 0,70)	5D-3L. Engelske præferencevægte	FLAURA

*: Medicinrådet har beregnet 95 % CI på baggrund af standard error oplyst af ansøger.

Ansøger har inkluderet fald i patientens livskvalitet som følge af behandlingsrelaterede uønskede hændelser af ≥ 3 grad for at reflektere fald i livskvalitet, som patienten oplever i forbindelse med en uønsket hændelse. Dette gøres ved brug af et engangsfald i nytteværdi for begge behandlingsarme, som blandt andet beregnes med udgangspunkt i sikkerhedsdata fra ADAURA-studiet.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Jf. afsnit 2.4.5 er der usikkerhed forbundet med de tilgængelige livskvalitetsdata fra ADAURA-studiet, som bl.a. skyldes de lange intervaller mellem dataindsamlingspunkterne, og at der kun foreligger data på patienter i behandling, og ikke fra dem, der stoppede behandling. Derudover er det forventeligt, at flere af de uønskede hændelser forbundet med osimertinib, heriblandt dem der er < 3 grad, påvirker patienternes livskvalitet. Det er især uønskede hændelser som diarré, tør hud og kløe, der kan være belastende for patienterne. Det er derfor usikkert, om det er rimeligt at antage, at der ikke er nogen forskel i livskvaliteten mellem de to behandlingsarme.

Ansøger har yderligere beregnet en separat stadiespecifik nytteværdi på baggrund af ADAURA-studiet udelukkende for patienter, som på et tidspunkt i studieperioden oplever > 3 grad uønskede hændelser. Ved at beregne et vægtet behandlingsspecifikt gennemsnit for de to arme på baggrund af andelen af > 3 grad uønskede hændelser vurderer Medicinrådet, at denne alternative tilgang har minimal betydning for analysens samlede resultat. Derfor benyttes ansøgers tilgang, på trods af at dette ikke inkluderer uønskede hændelser < 3 grad og ikke er beregnet direkte ud fra nytteværdier målt i ADAURA-studiet.

3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres antagelserne i analysen vedrørende omkostningerne ved behandling med adjuverende osimertinib sammenlignet med patienter i aktiv monitorering.

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, testomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger. Administrationsomkostninger



inkluderes ikke, da osimertinib administreres oralt, og komparator er aktiv monitorering. Ansøger har derudover inkluderet omkostninger til palliativ indsats i deres analyse samt omkostninger til behandling af CNS-metastaser. Disse er ekskluderet fra Medicinrådets hovedanalyse, da ansøger ikke har argumenteret tilstrækkeligt for de antagelser, der ligger bag disse omkostninger.

Det er særligt lægemiddelomkostningerne til osimertinib i DF-stadiet og DM1-stadiet, der har betydning for analysens resultat.

3.4.1 Testomkostninger

Ansøger inkluderer en éngangsomkostning til test af EGFR-mutation på DKK 3.234 (DRG-2023: 31PR03). Testomkostningen inkluderer i modellens første cyklus for patienterne i interventionsarmen samt i DM1-stadiet for de patienter, der modtager efterfølgende behandling med osimertinib i komparatorarmen.

Medicinrådets vurdering af testomkostninger

I dansk klinisk praksis testes alle patienter på diagnosetidspunktet for genforandringer associeret med lungekræft, herunder EGFR-mutation. Medicinrådet inkluderer derfor én engangsomkostning til test af alle patienter i begge arme i modellens første cyklus. Medicinrådet opdaterer den anvendte DRG-takst til en 2024-takst.

3.4.2 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP) [28]. Doseringen anvendt i ansøgers analyse er beskrevet i afsnit 2.3.2. Ansøger har på baggrund af data fra ADAURA- og FLAURA-studierne antaget en relativ dosisintensitet på 99 % for osimertinib.

Ansøger baserer lægemiddelomkostninger for osimertinib på KM-data fra ADAURA-studiet for *time to discontinuation* (TTD). I ADAURA-studiet ophørte patienter i behandling ved tilbagefald, hvis et kriterie for behandlingsstop blev mødt eller efter den 3-årige behandlingsperiode. Der benyttes derfor en 3-års stopregel for behandling med adjuverende osimertinib i den sundhedsøkonomiske model. Grundet denne stopregel og tilstrækkelig opfølgningstid i ADAURA-studiet (over 4 år) har ansøger ikke haft behov for at ekstrapolere data for behandlingslængde.

Ansøger inkluderer ikke spild af lægemidler, da behandlingen med osimertinib administreres oralt og komparator er patienter i aktiv monitorering. Ansøger inkluderer en relativ dosisintensitet på 98,9 % for osimertinib, baseret på data fra ADAURA- og FLAURA-studierne, og antager herudover 100 % relativ dosisintensitet for de øvrige lægemidler inkluderet i analysen.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger. Medicinrådet udskifter prisen på osimertinib fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 13.



Tabel 13. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (Januar, 2024)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Reference
Osimertinib	40 mg	30 stk.	■	Amgros
	80 mg	30 stk.	■	

Forskellen i relativ dosisintensitet mellem de forskellige behandlinger har minimal betydning for analysens samlede resultat, og Medicinrådet anvender derfor ansøgers tilgang til dette. Da prisen for osimertinib er den samme, uafhængigt af om der benyttes 40 eller 80 mg dosis, er det ikke relevant for den sundhedsøkonomiske analyse, hvorvidt nogle patienter dosisjusteres.

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til rutinemæssig monitorering. Ansøger anvender 2023 DRG-takster og timeomkostninger for sundhedspersonale til at estimere enhedsomkostningerne for de forskellige monitoreringsaktiviteter.

Ansøger differentierer mellem, hvilket sygdomsstadie patienter befinder sig i, men ikke mellem hvilken behandling, patienten modtager. Det anvendte ressourceforbrug i forbindelse med rutinemæssig monitorering inkl. omkostninger beskrives under Medicinrådets vurdering nedenfor.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet justerer alle inkluderede monitoreringsomkostninger, så de baserer sig på 2024 DRG-takster og ikke enhedsomkostninger, da der herved tages højde for udgifter til utensilier og brug af fysiske faciliteter. Medicinrådet ekskluderer omkostninger til blodprøver og biokemiske test, da disse antages at være dækket af DRG-taksterne.

I dansk klinisk praksis monitoreres patienter i det sygdomsfrie stadie på lungemedicinsk afdeling hver 3. måned de første 2 år. Patienter i det sygdomsfrie stadie får desuden lavet en CT-scanning hver 3. måned og PET-scanning ved mistanke om tilbagefald. Patienter i behandling med osimertinib vil blive monitoreret på onkologisk afdeling med en blodprøvekontrol og en konsultation ved sygeplejerske hver måned i stedet for monitorering på lungemedicinsk afdeling.

Medicinrådet ekskluderer ressourceforbrug ifm. skadestuebesøg, da Medicinrådet vurderer, at ansøgers antagelse om besøg på skadestue 1 x pr. måned i DM1 og 2 x pr. måned i DM2 er overestimeret. Dette skyldes, at disse patienter primært vil have kontakt til lungemedicinsk/onkologisk afdeling i tilfælde af problemer med behandlingen.

Endelig nedjusterer Medicinrådet ansøgers antagelse ang. PET-scanning i LLR-stadiet fra 1,5 til 1 gang om året.

Det anvendte ressourceforbrug i Medicinrådets analyse i forbindelse med rutinemæssig monitorering inkl. omkostninger fremgår af Tabel 14.



Table 14. Frequencies and costs associated with routine monitoring per month in the Medical Board's analysis

	DF	LRR	DM1	DM2	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Indlæggelse	0,00	0,00	0,00	0,04	45.583	04MA07: Svulster i luftveje, behandling uden komplikationer, pat. Mindst 18 år
Konsultation på onkologisk afdeling inkl. blodprøve (osimertinib)	1	0,33	0,33	0,33	1.311	04MA98: MDC04 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
Konsultation på lungemedicinsk afdeling (aktiv monitorering)	0,33	0,33	0,33	0,33	1.311	04MA98: MDC04 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
Kirurgisk konsultation	0,00	0,13	0,00	0,00	1.311	04MA98: MDC04 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
CT-scanning	0,33	0,33	0,33	0,50	2.585	30PR06: CT-scanning, kompliceret
PET-CT-scanning	0,00	0,08	0,08	0,00	5.827	36PR06: Klinisk fysiologi/nuklearmedicin grp. F

3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med uønskede hændelser ved behandling med henholdsvis adjuverende osimertinib og aktiv monitorering. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for uønskede hændelser, \geq grad 3 fra ADAURA-studiet (DCO 2020), der forekommer hos mindst 2 patienter i en af studiearmene (se ansøgers ansøgning). Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af 2023 DRG-takster og regner dem som en engangsomkostning for alle patienter i første cyklus.

Medical Board's assessment of adverse effect costs

Medical Board notes that the applicant uses data on adverse events of \geq grade 3 from an earlier data-cut in the ADAURA study (DCO 2020) instead of the data used for Medical Board's assessment of safety (DCO 2022). This is assessed to have significance for the cost level associated with adverse effects, but minimal significance for the overall study result. Medical Board uses the applicant's data and assumptions regarding the estimation of costs associated with adverse effects and updates the DRG rates to 2024 rates. This leads to adverse effect costs of 939 DKK for the osimertinib arm, and 142 DKK for the placebo arm.



3.4.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger antager, at alle patienter, der får tilbagefald, vil tilbydes en efterfølgende systemisk behandling og/eller stråleterapi. Den efterfølgende behandling varierer mellem helbredsstadierne og behandlingsarmene.

Baseret på input fra danske klinikere antager ansøger, at patienter i osimertinib-armen tilbydes genbehandling med osimertinib, hvis de har gennemført den adjuverende behandling og efter et behandlingsfrit interval på 18-24 mdr. får tilbagefald med lokalt/lokalavanceret eller metastatisk sygdom.

For patienter i osimertinib-armen antager ansøger, at 50 % af patienterne i DM1-stadiet efter 5 år vil blive genbehandlet med osimertinib, og at disse patienter i DM2-stadiet vil blive behandlet med platinbaseret kemoterapi. De øvrige 50 % af patienterne i DM1-stadiet antager ansøger vil blive behandlet med platinbaseret kemoterapi, hvorefter de vil blive behandlet med docetaxel i DM2-stadiet.

Ansøger antager, at alle patienter, der bliver aktivt monitoreret i DF-stadiet, modtager behandling med osimertinib i DM1, (se Tabel 16).

Til doseringen af efterfølgende behandlinger antager ansøger, på baggrund af ADAURA-studiet, en gennemsnitsvægt på 65 kg pr. patient, en gennemsnitlig BSA pr. patient på 1,70 m² samt en relativ dosisintensitet (RDI) på 98,9 % for osimertinib og 100 % for de øvrige behandlinger.

Ansøger antager, at deling af hætteglas ved IV-behandling med kemoterapi ikke forekommer. Derfor har ansøger inkluderet spild i forbindelse med behandlingen med kemoterapi. Doseringen af lægemidlerne, der indgår i den efterfølgende behandling, er præsenteret i Tabel 22.

Ansøger har desuden inkluderet omkostninger til administration af kemoterapibehandlingerne, idet behandlingerne gives intravenøst. Ansøger har inkluderet én administrationsomkostning pr. behandlingsserie på 21 dage (3. uge). Ansøger værdisætter omkostninger forbundet med en infusion med en 2023 DRG-takst på 2.321 DKK (01MA98).

Tabel 15. Oversigt over dosering af lægemidler i efterfølgende behandling

Helbredsstadie	Lægemiddel	Dosering	Behandlingscyklus (dage)	Behandlingsvarighed
LRR	Pemetrexed (PDC)	500 mg/m ²	21	12 uger
	Cisplatin (PDC)	75 mg/m ²	21	12 uger
DM1	Osimertinib	80 mg	30	36 måneder



Helbredsstadie	Lægemiddel	Dosering	Behandlingscyklus (dage)	Behandlingsvarighed
	Pemetrexed (PDC)	500 mg/m ²	21	14 uger
	Cisplatin (PDC)	75 mg/m ²	21	14 uger
	Pemetrexed (PDC)	500 mg/m ²	21	14 uger
DM2	Cisplatin (PDC)	75 mg/m ²	21	14 uger
	Docetaxel	75 mg/m ²	21	12 uger

DM1= 1. linjebehandling af fjernmetastaser; DM2= 2. linje behandling af fjernmetastaser; LRR= lokoregionalt tilbagefald; PDC= dobbelt platinbaseret kemoterapi

Ansøger har ud over efterfølgende systemisk behandling inkluderet omkostninger til strålebehandling til alle patienter i LRR-stadiet samt til patienter med CNS-metastaser, (se Tabel 16 og Tabel 18). Ansøger værdisætter omkostninger forbundet med en stråleterapi til 8.247 DKK (DRG-2023: 27MP10). Ansøger antager, at patienter i LRR-stadiet skal have 20 behandlinger pr. måned.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Jf. afsnit 3.2.1.2.2 antager Medicinrådet, at patienterne genbehandles med osimertinib ved tilbagefald lige efter endt behandling med osimertinib (dvs. ved 36 måneder). Derudover vurderer Medicinrådet, at andelen af patienter, der vil blive genbehandlet med osimertinib efter at have oplevet fjernrecidiv efter endt adjuverende osimertinib behandling, vil være ca. 90 % (se Tabel 16).

I den sundhedsøkonomiske analyse antages det, at effekten og behandlingsvarigheden af osimertinib ved behandling af metastatisk sygdom (på baggrund af FLAURA-studiet) er uafhængig af, om patienterne har fået adjuverende behandling med osimertinib. Medicinrådet vurderer dog, at det er usikkert, om effekten målt i FLAURA-studiet vil være tilsvarende hos patienter, der har fået adjuverende behandling med osimertinib. Derudover er det også usikkert om behandlingsvarigheden ved genbehandling vil være den samme.

Medicinrådet anvender samme antagelser som ansøger vedr. efterfølgende behandling i LRR og DM2 men ændrer cisplatin til carboplatin i kombination med pemetrexed (PDC).



Tabel 16. Fordelingen af efterfølgende behandling

Helbredsstadie	Ansøgers analyse		Medicinrådets analyse	
	Osimertinib	Aktiv monitorering	Osimertinib	Aktiv monitorering
LRR	PDC + strålebehandling	PDC + strålebehandling	PDC + strålebehandling	PDC + strålebehandling
DM1	< 60 mdr. efter tidligere påbegyndt behandling med osimertinib: 100 % PDC	Osimertinib	Tilbagefald under behandling med adjuverende osimertinib: 100 % PDC	Osimertinib
DM2	Hvis behandling med osimertinib i DM1: 100 % PDC Hvis behandling med PDC i DM1: 100 % docetaxel	PDC	Hvis behandling med osimertinib i DM1: 100 %: PDC Hvis behandling med PDC i DM1: 100 %: docetaxel	PDC

LRR = lokoregionalt tilbagefald; DM1 = 1. linjebehandling af fjernmetastaser; DM2 = 2. linjebehandling af fjernmetastaser; PDC = dobbelt platinbaseret kemoterapi

På baggrund af data fra Den Nationale Sundhedsprofil [29] samt kønsfordelingen i ADAURA-studiet, vurderer Medicinrådet, at en gennemsnitlig dansk patient i en patientpopulation, hvor 30 % er mænd, vil veje 75 kg og være 171 cm høj. Hermed estimeres en gennemsnitlig BSA pr. patient på 1,90 m². Denne ændring har mindre betydning for analysens samlede resultat.

Medicinrådet anvender samme antagelser som ansøger vedr. dosering og valg af lægemidler i efterfølgende behandling, se Tabel 17. Medicinrådet udskifter dog cisplatin med carboplatin i alle behandlingslinjer, hvor der behandles med PDC, da carboplatin er mest anvendt i dansk klinisk praksis. Medicinrådet anvender en dosering af carboplatin på 400 mg/m². I dansk klinisk praksis gives carboplatin enten i kombination med pemetrexed eller vinorelbin, men da disse har meget lave og sammenlignelige omkostninger, tilføjes vinorelbin ikke i den sundhedsøkonomiske analyse. Herudover antager Medicinrådet, at behandlingsvarigheden af docetaxel (monoterapi) i DM2 er 6 serier (18 uger) fremfor 12 uger.



Medicinerådet udskifter prisen på efterfølgende behandlinger fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 17.

Tabel 17. Anvendte lægemiddelpriser til efterfølgende behandling, SAIP (januar, 2024)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Osimertinib	40 mg	30 stk.	■	Amgros
	80 mg	30 stk.	■	
Pemetrexed (PDC)	25 mg/ml	4 ml	■	
Carboplatin (PDC)	10 mg/ml	45 ml	■	
Docetaxel	20 mg/ml	8 ml	■	

I Medicinerådets hovedanalyse inkluderes kun omkostninger ved strålebehandling i LRR-stadiet og ikke omkostninger ved strålebehandling af CNS-metastaser, da ansøger ikke har argumenteret tilstrækkeligt for de antagelser, der ligger bag disse omkostninger.

I Medicinerådets hovedanalyse tilføjes herudover en omkostning til planlægning af strålebehandling. Denne omkostning tilføjes som en omkostning pr. cyklus for patienter i LRR-stadiet ved at dividere antallet af cyklusser i modellen med en 2024 DRG-takst på 8.740 DKK (27MP15). Strålebehandling tilrettelægges efter lokalitet af tilbagefaldet. Hvis der kun er tilbagefald i lungen, gives stereotaktisk strålebehandling (3 fraktioner), men hvis der er tilbagefald i lunge og lymfeknuder, gives konventionel strålebehandling (33 fraktioner). Der foreligger ikke information fra ADAURA-studiet om andel patienter i LRR-stadiet, der kandiderer til enten stereotaktisk eller konventionel strålebehandling. Medicinerådets hovedanalyse adskiller derfor ikke mellem disse to behandlinger, og det antages, at alle patienter modtager 33 fraktioner jf. Tabel 18.

Tabel 18. Ressourceforbrug og 2024 DRG-takst forbundet med strålebehandling

Type strålebehandling	Antal	Omkostninger [DKK]	2024 DRG-takster
Strålebehandling, fraktioner	33	7.412	27MP10 Stereotaksi
Planlægning af strålebehandling	1	8.740	27MP15 Stråleplanlægning, konventionel



3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger antager, at hvert besøg varer 2 timer inkl. transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger [28].

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger. Medicinrådet justerer dog således, at patienternes tidsforbrug stemmer overens med Medicinrådets justering af besøgsfrekvenserne i forbindelse med monitorering, se afsnit 3.4.4. Dette har dog lille betydning for analysens samlede resultat og præsenteres ikke yderligere.

Det estimerede tidsforbrug ses i Tabel 19.

Tabel 19. Patienters tidsforbrug i forbindelse med behandling og monitorering anvendt i Medicinrådets analyse

	Patienttid brugt i hvert helbredsstadie			
	DF	LRR	DM1	DM2
Frekvens pr. måned	1,33	0,8	0,67	0,71
Tidsforbrug pr. måned (timer)	2,67	1,6	1,34	1,42

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers analyse, disse fremgår af Tabel 20.

Tabel 20. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Diskonteringsrate	År 0-35: 3,5 % År 35+: 2,5 %	Alle år: 3,5 %	3.1
Parametriske funktioner for DFS, osimertinib:	Generaliseret gamma + generaliseret gamma	Loglogistisk + Lognormal	3.2.1



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Kureringsandel, osimertinib	Lineær stigning fra år 4-8	Lineær stigning fra år 7-8	3.2.1
Testomkostninger	<p>Osimertinib armen: Tilskrives alle patienter i modellens første cyklus</p> <p>Aktiv monitorerings arm: Tilskrives patienter i DM1 stadiet, der behandles med osimertinib</p> <p>DRG 2023</p>	<p>Tilskrives alle patienter i begge arme i modellens første cyklus</p> <p>DRG 2024</p>	3.4.1
Monitoreringsomkostninger	<p>DRG 2023</p> <p>Både DRG-takster og enhedsomkostninger anvendt</p>	<p>DRG 2024</p> <p>Udelukkende DRG-takster</p>	3.4.3
Monitoreringsomkostninger		<p>Frekvenser justeret så de afspejler dansk klinisk praksis</p>	3.4.4, Tabel 18
Omkostninger til blodprøve og biokemisk test	Inkluderet	Ekskluderet	3.4.4
Bivikningsomkostninger	DRG 2023	DRG 2024	
Efterfølgende behandling DM1	<p>Differentierer mellem patienter, der progredierer fra DF til DM1 tidligere eller senere end 60 mdr. efter påbegyndt behandling med osimertinib.</p> <p>Gældende for patienter, der bevæger sig fra DF til DM1 efter 60 mdr.:</p> <p>50 % Osimertinib</p> <p>50 % dobbelt platinbaseret kemoterapi (PDC)</p>	<p>Differentierer mellem patienter der progredierer fra DF til DM1 tidligere eller senere end 36 mdr. efter påbegyndt behandling med osimertinib.</p> <p>Gældende for patienter, der bevæger sig fra DF til DM1 efter 36 mdr.:</p> <p>90 % Osimertinib</p> <p>10 % dobbelt platinbaseret kemoterapi (PDC)</p>	3.2.1.2.2



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Patientkarakteristika til beregning af efterfølgende behandling	65 kg, 1,70 m ² BSA	75 kg, 1,90 m ² BSA	3.4.5
Omkostninger til planlægning af strålebehandling, LRR	Ekskluderet	Inkluderet	3.4.5
Terminale omkostninger	Inkluderet	Ekskluderet	3.4
Valg af kemoterapi i efterfølgende behandling	Cisplatin	Carboplatin i kombination med pemetrexed	3.4.5

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse ses inkrementelle omkostninger ved sammenligning af osimertinib og aktiv monitorering på ca. [REDACTED] DKK samt en QALY-gevinst på 0,82. Dette medfører samlet en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK. I sammenligningen ses en gevinst i leveår på 0,98, hvormed størstedelen af QALY-gevinsten er drevet af den forlængede overlevelse. Det er især lægemiddelomkostningerne, som driver de inkrementelle omkostninger.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ses i Tabel 21.

Tabel 21. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Osimertinib	Aktiv monitorering	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	2.088	0	2.088
Monitoreringsomkostninger	214.223	142.960	71.263
Bivirkningsomkostninger	939	142	797
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	108.578	95.681	12.897
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	10,88	9,90	0,98



	Osimertinib	Aktiv monitorering	Forskel
Totale QALY	8,62	7,80	0,82
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 896.537 Beregnet med SAIP: [REDACTED]	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 1.074.640 Beregnet med SAIP: [REDACTED]	

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Det er især usikkerhed omkring antagelsen om kurering samt valget af ekstrapolering til at modellere DFS, som har betydning for analysens samlede resultat, og som kan undersøges gennem modelændringer. Derfor undersøger Medicinrådet disse parametre i deterministiske følsomhedsanalyser.

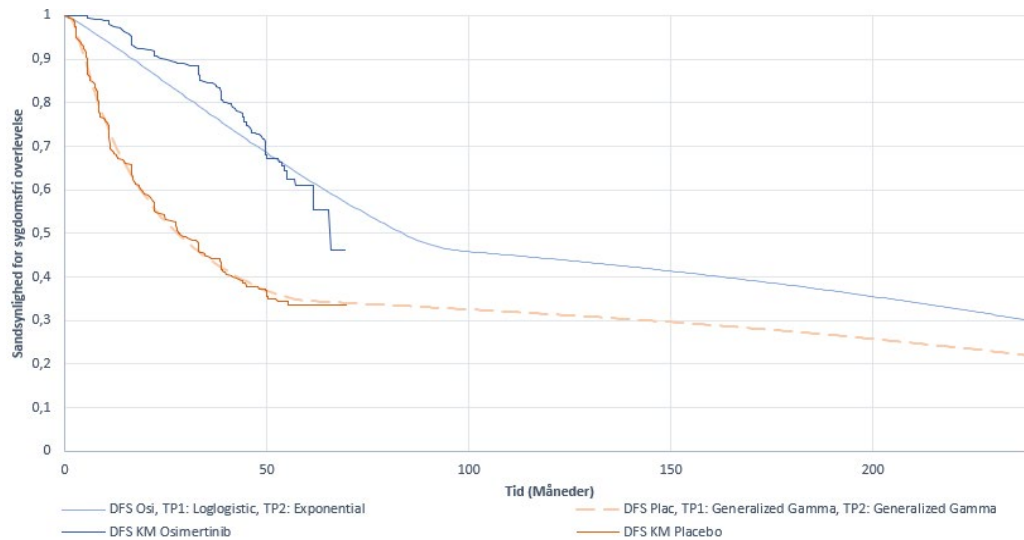
Ansøger antager, at kurering for patienter i osimertinib-armen foregår ved en lineær udvikling fra år 4-8. Som beskrevet i afsnit 3.2.1 vurderer Medicinrådet, at kurering sker som konsekvens af kirurgi for omkring 30 % af patienterne, hvorfor kureringsandelen allerede bør være fast eller stigende fra år 0 for både adjuverende osimertinib-behandling og patienter i aktiv monitorering. Dette er dog ikke muligt at inkorporere i modellen, da modellen udelukkende muliggør brug af en lineær udvikling af kureringsandelen, hvilket ikke vurderes at være retvisende ved antagelse om en andel af kurerede fra år 0. Dette betyder videre, at antagelsen om kurering, som modelleres fra år 4-8, ikke er retvisende for dansk klinisk praksis. Følsomhedsanalysen medtages dog for at undersøge analysens sensitivitet overfor antagelsen om kurering.

Ved at justere antagelsen om kurering i osimertinib-armen, således at kureringsandelen stiger fra år 4-8, svarende til ansøgers antagelse, i stedet for år 7-8, svarende til Medicinrådets hovedanalyse, ses en ICER på ca. [REDACTED] DKK (QALY-gevinst på 1,31 og forlænget levetid på 1,58 år, se Tabel 23). Dermed er det tydeligt, at denne antagelse har stor betydning for analysens resultat, og at den manglende mulighed for at modellere denne antagelse baseret på andet end en lineær fordeling, medfører væsentlig usikkerhed.

Som nævnt i afsnit 3.2.1.1 er valget af kurver til ekstrapolering af DFS i Medicinrådets hovedanalyse baseret på klinisk plausibilitet, samt en vurdering om, at behandling med osimertinib blot udskyder tiden til tilbagefald, og ikke kurerer flere end nuværende behandling. For at undersøge analysens sensitivitet for denne vurdering, udføres en følsomhedsanalyse, hvori osimertinib forhindrer tilbagefald, og dermed kurerer flere, ved at ændre valget af parametriske fordeling brugt til at modellere bevægelserne TP1 og TP2 for osimertinib. Denne analyse baserer sig på log-logistisk fordeling til bevægelsen [TP1] DF → LRR og eksponentiel fordeling til [TP2] DF → DM for osimertinib.



Ekstrapolering af DFS i komparatorarmen baseres på de samme fordelinger som i hovedanalysen. De ekstrapolerede kurver ses i Figur 7.



Figur 7. Estimerede DFS-kurver til at belyse et scenarie, hvor osimertinib kurerer flere end nuværende behandling, justeret for baggrunds dødeligheden og antagelse om kurering

Tabel 22. Observerede og modellerede DFS-rater i % i Medicinråds følsomhedsanalyse justeret for antagelse om kurering og genbehandling samt baggrunds dødeligheden

År	DFS-rater (%)		
	3	5	10
Observeret (osimertinib)	78,9	60,9	NA
Modelleret (osimertinib)	77,0	65,1	46,1
Observeret (aktiv monitorering)	42,1	33,6	NA
Modelleret (aktiv monitorering)	43,9	34,6	31,5

NA = ikke tilgængelig

Ved at ændre valget af kurver til ekstrapolering af DFS i osimertinib-armen ses en ICER på ca. [redacted] DKK (QALY-gevinst på 1,43 og forlænget levetid på 1,72 år, Tabel 23), hvilket viser, at usikkerhed vedrørende ekstrapolering af DFS er af stor betydning for analysen.

Ændringerne i de to følsomhedsanalyser svarer i høj grad til hinanden ift. indvirkningen på den sundhedsøkonomiske model, da resultatet af ændringen i begge følsomhedsanalyser er, at den samlede andel af kurerede i osimertinib-armen stiger. Dermed viser følsomhedsanalyserne, at hvis adjuverende osimertinib resulterer i en større andel kurerede patienter, så bliver ICER-estimatet væsentligt lavere end i Medicinrådets hovedanalyse.



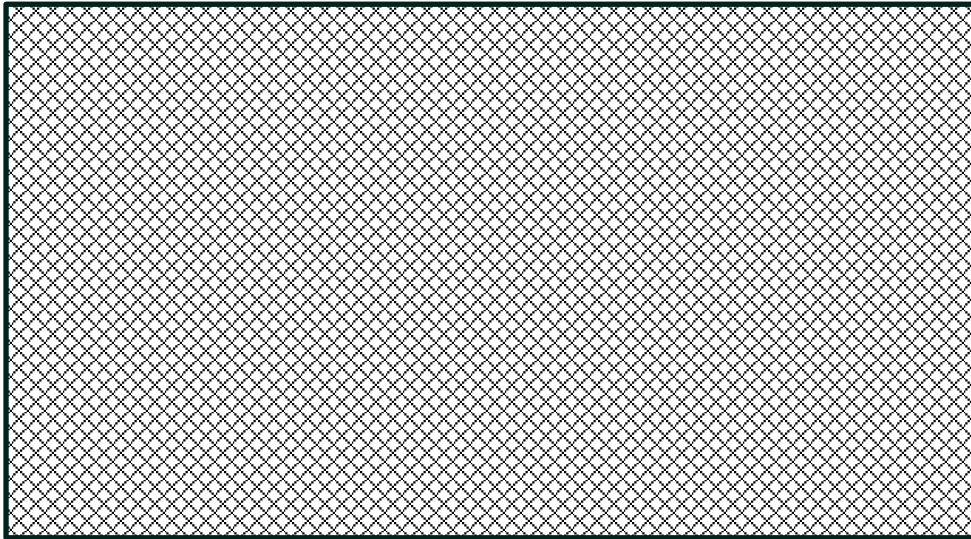
DFS-effekt hos patienter med stadium IIIA-sygdom

Da DFS-effekten jævnfør afsnit 2.4.3 er størst hos patienter med stadium IIIA-sygdom, undersøger Medicinrådet omkostningseffektiviteten hos denne population ved at benytte data for patienter med stadium II-IIIa-sygdom fra ADAURA-studiet til at modellere DFS-effekten. Medicinrådet anvender det observerede data for subpopulationen af patienter med stadium IIIA-sygdom (se Bilag 3) til at validere valget af parametriske fordelinger til ekstrapolering af data. Herved vælges parametriske fordelinger, der på lige fod med de øvrige deterministiske følsomhedsanalyser modellerer scenarier, hvori andelen af kurerede patienter er højere i osimertinib-armen. Alle øvrige antagelser i modellen såsom tidspunkt for kurering og kalibreringsfaktor er de samme som i Medicinrådets hovedanalyse.

Når DFS-effekten modelleres gennem bevægelserne [TP1] DF → LRR ved en generaliseret gammafordeling, og [TP2] DF → DM1 ved en lognormal fordeling, ses en ICER på [REDACTED] DKK, mens man ved at benytte de samme parametriske fordelinger som i Medicinrådets hovedanalyse ser en ICER på [REDACTED] DKK. De to scenarier medfører en forlænget levetid på henholdsvis 2,19 og 1,98 år samt en QALY-gevinst på henholdsvis 1,82 og 1,65 QALY.

Table 23. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			0,82	[REDACTED]	[REDACTED]
Kureringsandel i osimertinib-armen	Stigende lineært over 4 år	Se 3.2.1.1	1,31	[REDACTED]	[REDACTED]
Parametriske modeller til ekstrapolering, osimertinib	TP1: Lognormal TP2: Eksponentiel	Se 3.2.1.1	1,43	[REDACTED]	[REDACTED]
DFS-effekt hos IIIA-patienter, baseret på ekstrapolering af observeret data hos patienter med stadium II-IIIa-sygdom	Scenarie 1 TP1: Generaliseret gamma TP2: Lognormal Scenarie 2 TP1: Loglogistik TP2: Lognormal	Se 3.2.1.1	Scenarie 1: 1,82 Scenarie 2: 1,65	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

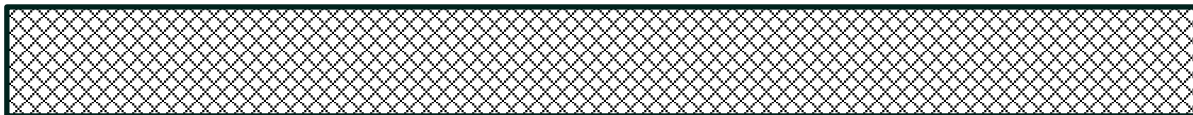
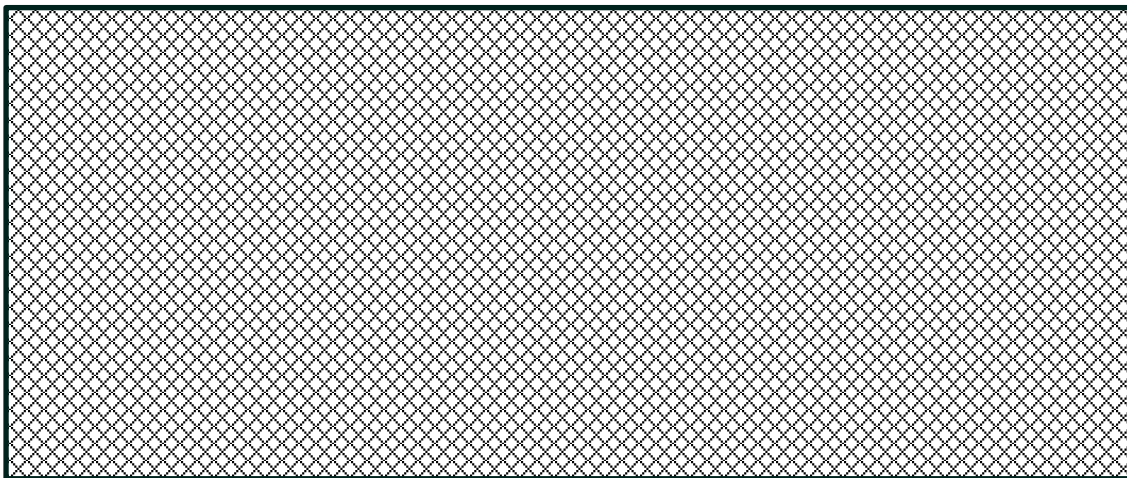
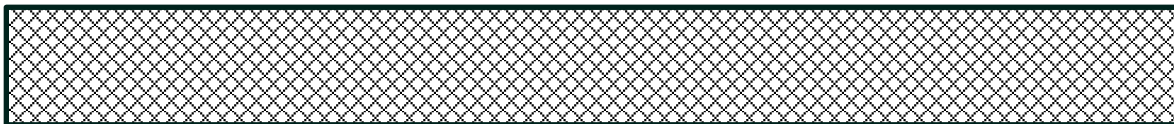
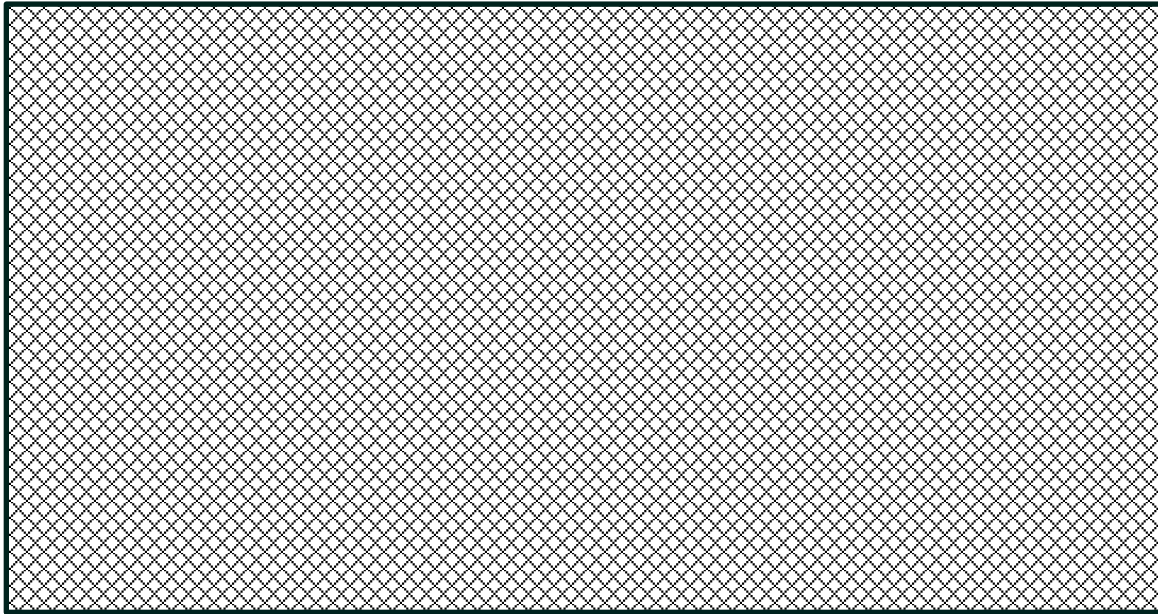


Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punkttestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang.

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet centrale parametre såsom nytteværdier tildelt i modellens forskellige helbredsstadier samt parametre, som indgår i estimeringen af den parametriske fordeling anvendt til ekstrapolering af DFS. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger kan ses i ansøgers ansøgning til Medicinrådet. Medicinrådet har ekskluderet en række af de omkostninger, som ansøger har inkluderet i sin PSA, da størstedelen af disse, såsom DRG-takster, ikke er forbundet med relevant usikkerhed.

Den væsentlige antagelse om kureringsandelen i osimertinib-armen indgår ikke i PSA'en, hvorfor denne usikkerhed ikke afspejles i PSA'ens resultat.



Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 9. Figur 10 præsenterer sandsynligheden for, at osimertinib vil være omkostningseffektiv ved forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 9.



I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder som antagelsen om kureringstid eller valg af parametrisk fordeling til ekstrapolering af DFS. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at ca. 30 patienter om året vil være kandidater til adjuverende behandling med osimertinib. Ved en anbefaling antager ansøger, at adjuverende osimertinib vil have et markedsoptag på 30 % i år 1 stigende til 85 % i år 5. Markedsoptaget baserer ansøger på interne antagelser og erfaring fra tidligere indikationer.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at 30 patienter pr. år forventes at være kandidater til adjuverende behandling med osimertinib til den pågældende indikation jf. afsnit 1.2. Medicinerådet ændrer dog ansøgers estimat af patientoptaget, således at optaget er 85 % i alle år fra år 1 til 5.

Tabel 24. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Adj. osimertinib	24	24	25	25	25
Aktiv monitorering	4	4	4	4	5
Anbefales ikke					
Adj. osimertinib	0	0	0	0	0
Aktiv monitorering	28	29	29	29	30

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af adjuverende osimertinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■■■ mio. DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 25.



Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 19,4 mio. DKK i år 5.

Tabel 25. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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

5. Diskussion

Medicinrådet har vurderet omkostningseffektiviteten af adjuverende behandling med osimertinib i forhold til placebo (aktiv monitorering) hos post-operative patienter med stadium IB-IIIa NSCLC og EGFR-mutation.

Det underliggende studie, ADAURA, viste, at patienter i osimertinib-armen oplevede færre tilbagefald og levede længere sammenlignet med placeboarmen under studiets opfølgningstid på hhv. 44,2 og 59,9 mdr. Vurderingen er dog behæftet med usikkerhed, som til dels skyldes manglende datamodenhed, men også studiedesignet. DFS-data viser, at adjuverende osimertinib udskyder tiden til tilbagefald. Det er dog stadig uklart, om færre patienter får tilbagefald sammenlignet med studiets placeboarm, da DFS-data ikke er modne endnu. Dvs. det kan stadigvæk ikke udelukkes, at de to DFS-kurver vil kunne mødes, og at andelen af patienter, der får et tilbagefald, vil være sammenlignelig i de to arme. Medicinrådet vurderer derfor, at det fortsat ikke er entydigt demonstreret, at adjuverende osimertinib forlænger overlevelsen sammenlignet med nuværende standardbehandling.

Vurderingen, at adjuverende osimertinib kun udskyder tiden til tilbagefald, ligger til grund for Medicinrådets hovedanalyse, mens betydningen af, at adjuverende osimertinib forhindrer tilbagefald og dermed forlænger patienternes overlevelse, er den mest kritiske følsomhedsanalyse. For at kunne modellere disse to scenarier bemærker Medicinrådet, at antagelsen om kurering, og hvordan fraktionen af kurerede patienter stiger lineært, er afgørende for resultatet. I ansøgers analyse antages det, at tiden til kurering bliver udskudt i osimertinib-armen til år 8 sammenlignet med år 5 i komparatorarmen, svarende til behandlingsvarigheden af adjuverende osimertinib (3 år), og at patienter i risiko for tilbagefald falder lineært over 4 år fra at være 100 % i år 4 til 5 % i år 8. Medicinrådet er enige i, at behandling med adjuverende osimertinib bør udskyde tidspunktet for, hvornår patienter antages at være kureret sammenlignet med patienter i aktiv monitorering, men vurderer samtidigt, at det er usikkert, hvordan andelen af kurerede patienter skal modelleres, og om den skal være forskellig i de to arme ligesom i ansøgers analyse. Omkring 30 % af post-operative NSCLC-patienter bliver kureret af det kirurgiske indgreb alene og er dermed ikke i risiko for tilbagefald ved



studiestart. Det er ikke muligt at tage højde for dette i den sundhedsøkonomiske model. I Medicinrådets hovedanalyse antages det, at patienternes risiko for tilbagefald falder lineært over 1 år fra år 7-8, da dette tillader valg af DFS-ekstrapolering, hvor den ekstrapolerede kurve for de to arme mødes, hvilket afspejler vurderingen af det observerede data. I Medicinrådets hovedanalyse er QALY-gevinsten 0,82 og ICERen ca. [REDACTED] DKK/QALY. I følsomhedsanalysen, hvor ansøgers antagelse om kurering anvendes (og valg af ekstrapolering er den samme som i Medicinrådets hovedanalyse), er QALY-gevinsten 1,31 og ICERen er ca. [REDACTED] DKK/QALY.

Medicinrådet udfører ligeledes en følsomhedsanalyse ved at ændre valget af kurver til ekstrapolering af DFS i osimertinib-armen, hvor det antages, at behandling med osimertinib forhindrer tilbagefald (fremfor kun at udskyde tilbagefald), således at kurverne for osimertinib og patienter i aktiv monitorering ikke mødes. I denne følsomhedsanalyse (hvor antagelsen om kureringsandel og tid for kurering er den samme som i hovedanalysen) er QALY-gevinsten 1,43 og ICERen er ca. [REDACTED] DKK/QALY.

Endelig udføres der også en følsomhedsanalyse, hvori omkostningseffektiviteten hos subpopulationen af IIIA-patienter undersøges, da DFS-effekten af osimertinib er størst hos denne subpopulation. Følsomhedsanalysen udføres på baggrund af data for patienter med stadium II-IIIa-sygdom fra ADAURA-studiet, da der ikke indgår data alene for patienter med stadium IIIa-sygdom i den sundhedsøkonomiske model. Resultatet giver en ICER på ca. [REDACTED] DKK, afhængig af valget af parametriske fordeling benyttet til ekstrapolering af data.

Begge kritiske følsomhedsanalyser viser, at hvis adjuverende osimertinib resulterer i en større andel kurerede patienter, så bliver ICER-estimatet væsentligt lavere end i Medicinrådets hovedanalyse. Samtidig viser dette, at sandsynligheden for, at osimertinib er omkostningseffektivt, er større hos patienter med stadium IIIa-sygdom, for hvem andelen af kurerede i osimertinib-armen forventes at være større, end for patienter i de øvrige stadier.



6. Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe/Register. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2022. 2023; Tilgængelig fra: <https://www.lunsecancer.dk/wp-content/uploads/2023/06/Årsrapport-2022-DLCR-offentlig.pdf>
2. Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG). Kliniske retningslinjer - Lunsecancer-kirurgisk behandling [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://www.lunsecancer.dk/wp-content/uploads/2020/05/DLCG_Kirurgisk-behandling_v.2.0_AdmGodk150520.pdf
3. Saw SPL, Zhou S, Chen J, Lai G, Ang M-K, Chua K, et al. Association of Clinicopathologic and Molecular Tumor Features With Recurrence in Resected Early-Stage Epidermal Growth Factor Receptor-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Netw Open* [internet]. 2021;4(11):e2131892. Tilgængelig fra: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2785908>
4. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2005;352(25):2589-97. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa043623>
5. Ehrenstein V, Eriksen K, Taylor A, Jakobsen E. Characteristics and overall survival of patients with small cell lung cancer : A cohort study in Denmark. *Cancer Med*. 2023;12(1):30-7.
6. Jakobsen E, Taylor A, Ehrenstein V. 65P EGFR mutation (EGFRm) prevalence and mortality in patients with stage IB-IIIa NSCLC: A cohort study in Denmark. *J Thorac Oncol* [internet]. 2021;16(4):S730-1. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086421019079>
7. European Medicines Agency (EMA). Osimertinib - produktresumé. 2022; Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso#product-information-section>
8. Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG). Kliniske retningslinjer - adjuverende behandling af ikke-amåcellet lunsecræft [internet]. 2021. Tilgængelig fra: https://www.lunsecancer.dk/wp-content/uploads/2021/12/DLCG_Adj_beh_ikke_småcellet_lunsecræft_v2.1_AdmGodk071221.pdf
9. John T, Grohé C, Goldman JW, Shepherd FA, Marinis F De, Kato T, et al. Three-Year Safety , Tolerability , and Health- Related Quality of Life Outcomes of Adjuvant Osimertinib in Patients With Resected Stage IB to IIIa EGFR-Mutated NSCLC : Updated Analysis From the Phase 3 ADAURA Trial. *J Thorac Oncol* [internet]. 2023;18(9):1209-21. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.05.015>
10. Herbst RS, Wu Y, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa Non - Small-Cell Lung Cancer : Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(10):1830-41.



11. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR -Mutated NSCLC. *N Engl J Med* [internet]. 2023;389(2):137–47. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2304594>
12. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR -Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2018;378(2):113–25. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1713137>
13. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (2017-2021) [internet]. 2023. Tilgængelig fra: <https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/93/dk/countries/208/lunge-160-danmark-208.pdf>
14. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(July):V1–27.
15. Uldbjerg EM, Ringgaard L, Andersen KK, Frederiksen LE, Jovanovic A, Meldgaard P. in Early-Stage IB – IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer Patients in Denmark. *Cancers (Basel)*. 2023;15(21).
16. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [internet]. 2018;29:iv192–237. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419317107>
17. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende osimertinib som mulig standardbehandling til ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutation. 2019; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/chonyxzn/medicinraadets-anbefaling-vedr-osimertinib-til-lungekraeft-vers-1-0_adlegacy.pdf
18. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C, et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [internet]. 2015; Tilgængelig fra: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011430>
19. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft. 2023; Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger-og-laegemiddelrekommandationer/ikke-smacellet-lungekraeft-1-linje>
20. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR -Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2020;383(18):1711–23. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2027071>
21. Meldgaard P. EP03.01-015 Disease-Free Survival and Clinical Characteristics in Early-Stage NSCLC Patients From a Danish Cohort. *J Thorac Oncol* [internet]. 2022;17(9):S243–4. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086422007511>



22. Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2006;7(9):719–27. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147020450670804X>
23. Chen R-L, Sun L-L, Cao Y, Chen H-R, Zhou J-X, Gu C-Y, et al. Adjuvant EGFR-TKIs for Patients With Resected EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 1,283 Patients. *Front Oncol* [internet]. 2021;11. Tilgængelig fra: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.629394/full>
24. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR -Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* [internet]. 2020;382(1):41–50. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1913662>
25. Danmarks Statistik. Statistikbanken [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.statistikbanken.dk/10015>
26. Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health Qual Life Outcomes* [internet]. 2009;7(1):27. Tilgængelig fra: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-7-27>
27. Young TA, Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Longworth L. Mapping Functions in Health-Related Quality of Life. *Med Decis Mak* [internet]. 2015;35(7):912–26. Tilgængelig fra: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X15587497>
28. Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/ansogning>
29. Sundhedsstyrelsen. Danskernes sundhed - Den Nationale Sundhedsprofil 2021 [internet]. 2022. Tilgængelig fra: https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2022/Sundhedsprofil/Sundhedsprofilen.ashx?sc_lang=da&hash=5C9A9A81483F6C987D5651976B72ECB2
30. Data-on-file. Retrospective cohort of patients with st. Ib-IIIA NSCLC treated from 2010-2020 at Aarhus University Hospital.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Formand

Lotte Holm Land
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for
Klinisk Onkologi

Medlemmer

Anja Pagh
Afdelingslæge

Region Nordjylland

Hjørdis Hjalting Schmidt
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Lotte Holm Land
Overlæge

Region Syddanmark

Udpegning i gang

Region Sjælland

Svetlana Borissova
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Annie Lorenzen
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Sidsel Arnsfang Pedersen
Læge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Amal Durakovic
Overlæge

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Steen Riisgaard de Blanck (næstformand)
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Finn Klausen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Lisbeth Søbæk Hansen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

Udpeget af

Daniela Zitnjak
Overlæge

Region Sjælland



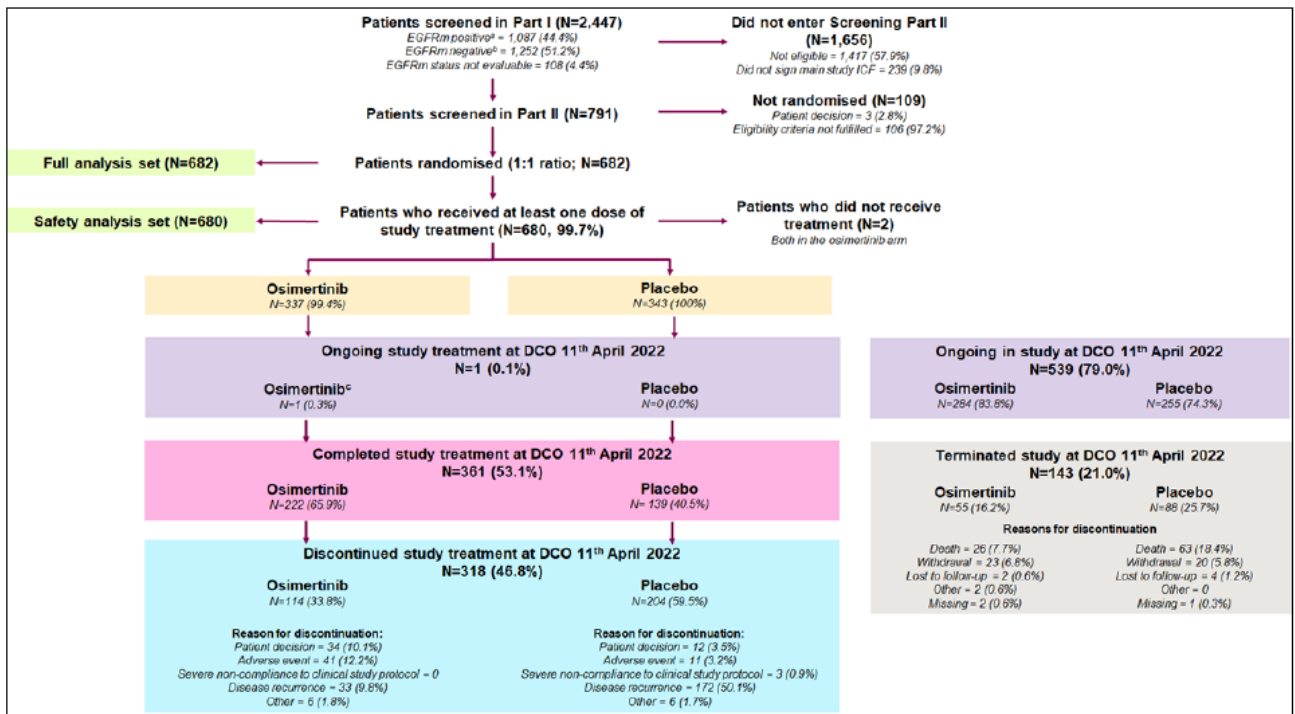
8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	22. maj 2024	Den tidligere vurdering er blevet opdateret på baggrund af nye data fra ADAURA-studiet samt en opdateret sundhedsøkonomisk model.
1.0	26. oktober 2022	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag 1

9.1 Patient disposition I ADAURA-studiet ved data cut-off 11. april 2022



Footnotes: ^aIncludes any EGFR mutation detected by the cobas[®] test, not limited to Exon 19 deletions and L858R mutations; ^bNo EGFR mutation detected in targeted EGFR regions by the cobas[®] test; ^cOne patient in the osimertinib arm (E1337014) did not have an exact date of death recorded and had discontinuation status marked as "not answered". This patient's reason for terminating the study is classed as missing and the death is not included in this figure. Source: AstraZeneca Data on File (ADAURA CSR). (5)



10. Bilag 2

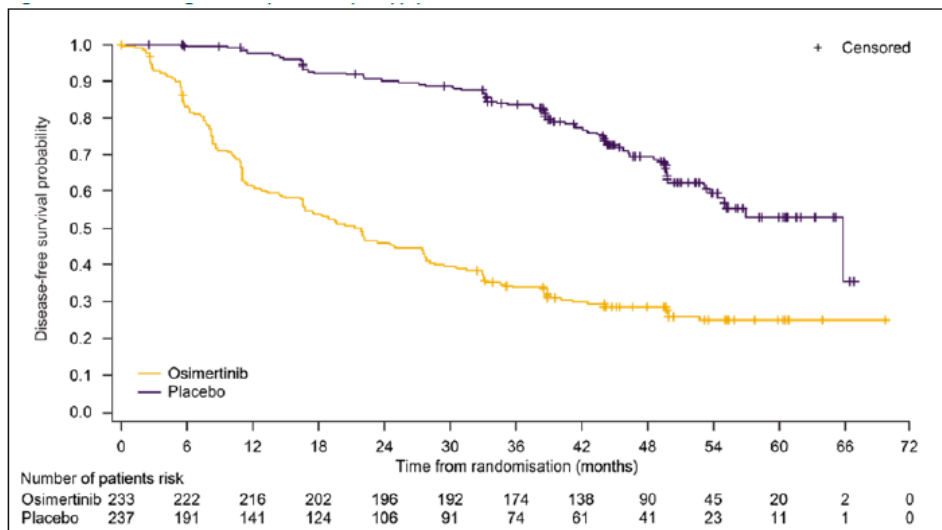
10.1 DFS-data hos patienter med stadium II-IIIa-sygdom [17]

Tabel 26. DFS-data for patienter med II-IIIa-sygdom

Studie	ADAURA – patienter med stadium II-IIIa-sygdom	
	Osimertinib	Placebo
Intervention		
N	233	237
	DFS	
Hændelser*, n (%)	75 (32,2)	167 (70,5)
Median DFS, måneder (95 % CI)	65,8 (54,4; NC)	21,9 (16,6; 27,5)
HR (99,06 % CI)	0,23 (0,18; 0,30)	
3 års DFS-rate	83,5 %	33,8 %
4 års DFS-rate	69,5 %	28,5 %
5 års DFS-rate	54,0 %	24,9 %

*Lokalt/regionalt, distant eller død.

DFS = disease-free survival; NC = kan ikke udregnes.



Figur 8. KM-plot for DFS for patienter med stadium II-IIIa-sygdom



Table 27. Overview of location of relapse in patients with stage II-IIIa disease

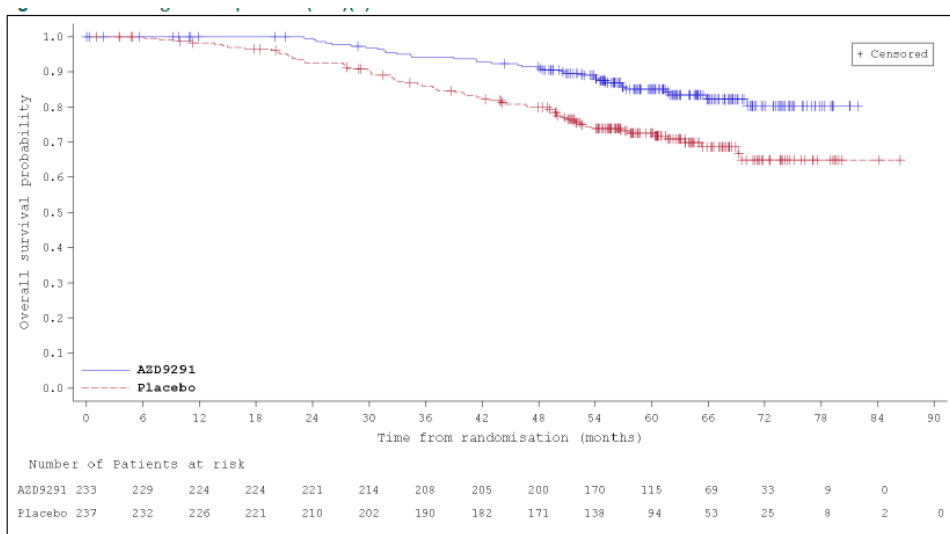
Study	ADAURA – patients with stage II-IIIa disease	
	Osimertinib	Placebo
Intervention		
N	233	237
Relapse, n (%)	75 (32,2)	167 (70,5)
Locally/regional	33 (14,2)	61 (25,7)
Distant	38 (16,3)	88 (37,1)
Locally/regional and distant	3 (1,3)	15 (6,3)
Deaths*, n (%)	1 (0,4)	3 (1,3)

*Deaths without preceding relapse observed.

10.2 OS-data in patients with stage II-IIIa disease [11]

Table 28. OS-data for patients with II-IIIa disease

Study	ADAURA – patients with stage II-IIIa disease	
	Osimertinib	Placebo
Intervention		
N	233	237
	OS	
Events, n (%)	35 (15,0)	65 (27,4)
Median OS, months (95 % CI)	NR (NC; NC)	NR (NC; NC)
HR (95 % CI)	0,49 (0,33; 0,73)	
4-year OS-rate	91 %	79,9 %
5-year OS-rate	85 %	72,6 %

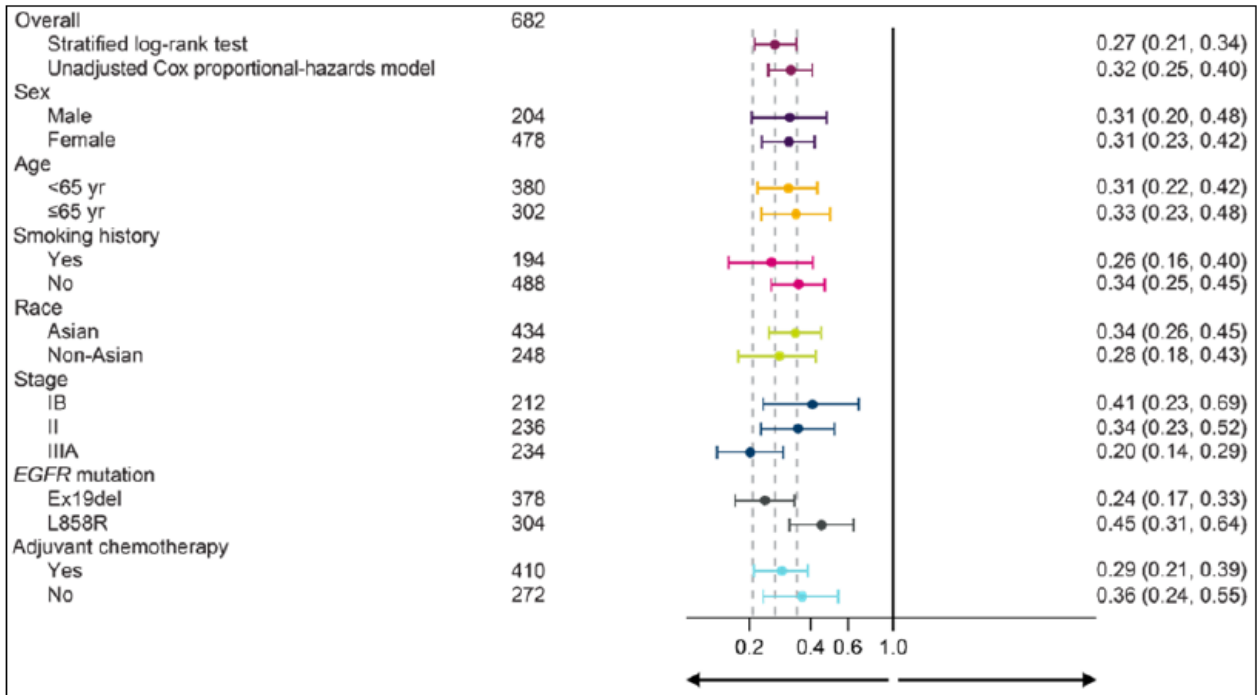


Figur 9. KM-plot for OS for patienter med stadium II-IIIa-sygdom

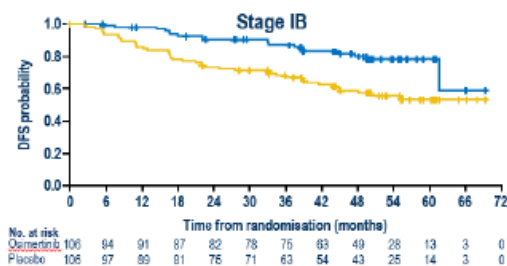


11. Bilag 3

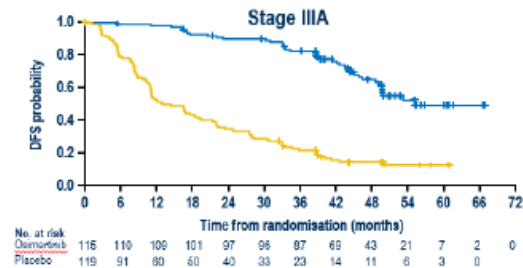
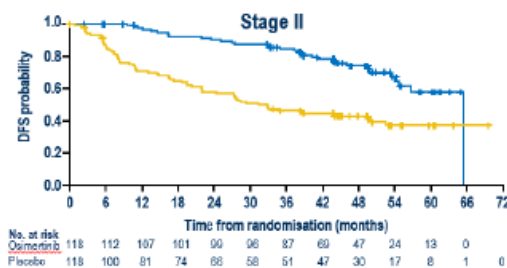
11.1 DFS-subgrubeanalyser fra ADAURA [10]



11.2 KM-plot for DFS hos patienter med stadie IB, II og IIIA-sygdom [10]



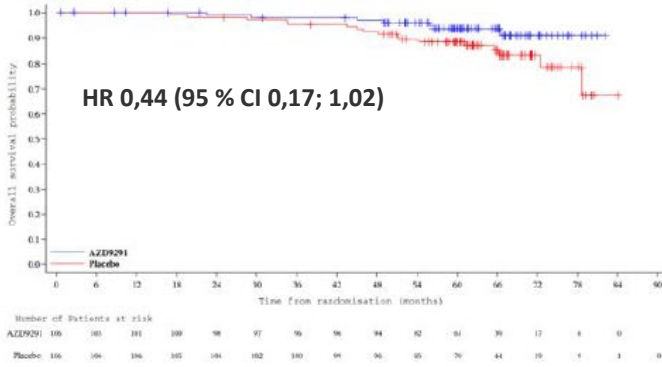
	Stage IB	Stage II	Stage IIIA
4 year DFS rate, % (95% CI)			
– Osimertinib	80 (70, 87)	74 (64, 82)	65 (54, 74)
– Placebo	59 (48, 68)	42 (33, 51)	14 (8, 22)
Overall HR (95% CI)	0.41 (0.23, 0.69)	0.34 (0.23, 0.52)	0.20 (0.14, 0.29)



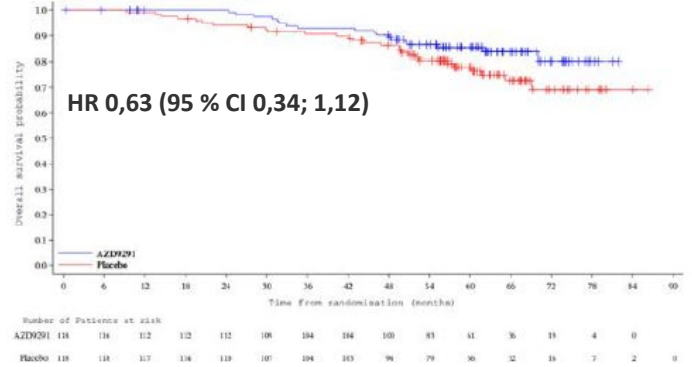


11.3 KM-plot for OS hos patienter med stadie IB, II og IIIA-sygdom [11]

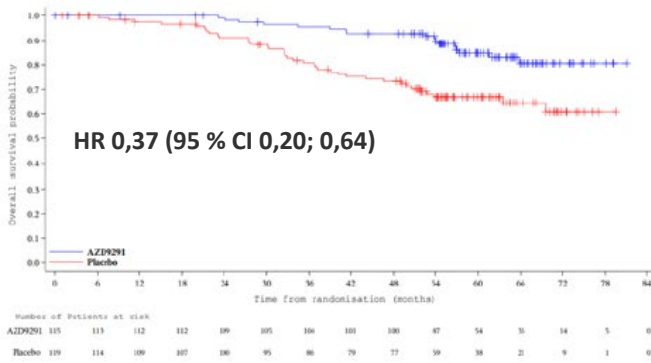
Stage IB (HR 0.44):



Stage II (HR 0.63):



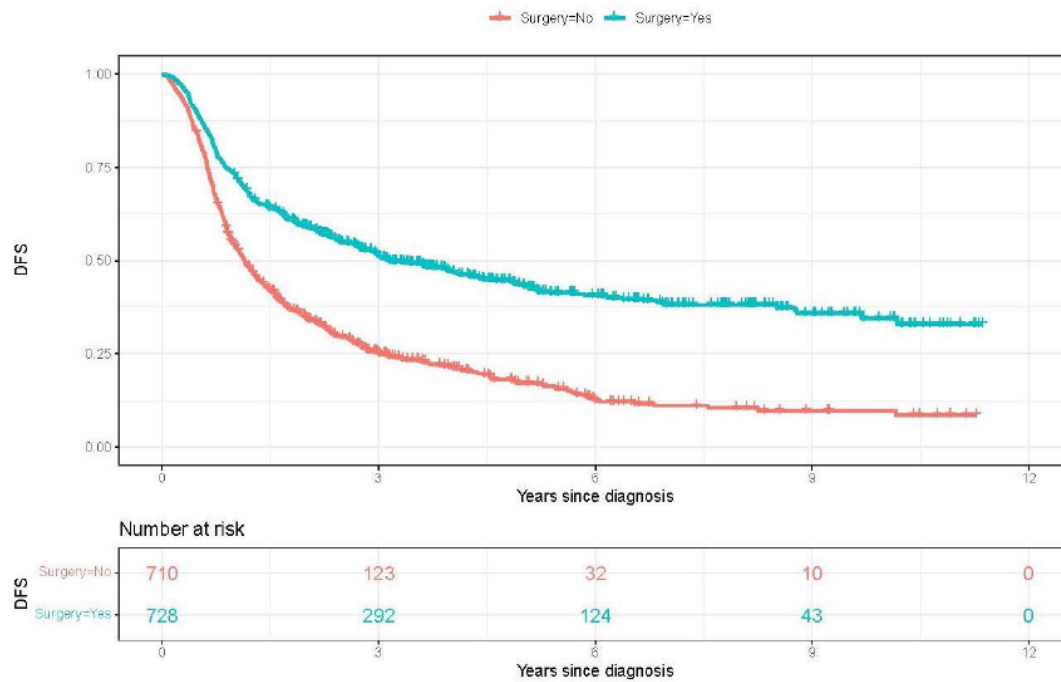
Stage IIIA (HR 0.37):





12. Bilag 4

12.1 DFS KM-kurve hos danske patienter, der er opereret/ikke-opereret for tidlig NSCLC (stadium IB-III) [30]



Median disease free survival in months stratified by surgery

	median	lower	upper
Surgery=No	13,7	12,2	15,5
Surgery=Yes	37,8	32,6	51,1

Figur 10. KM-plot for DFS hos patienter med stadium IB-III-sygdom fra 2010-2018, behandlet på Aarhus Universitetshospital. Kaplan-Meier-plottet er ikke publiceret, men registerudtrækket er beskrevet i [21] hvor medianestimerne også fremgår.



13. Bilag 5

13.1 Oversigt over efterfølgende behandlinger [11]

	Osimertinib (N=339)	Placebo (n=343)
	n = 76 (22)	n = 184 (54)
EGFR-TKIs	58 (76)	162 (88)
Osimertinib	31 (41)	79 (43)
Gefitinib	13 (17)	55 (30)
Afatinib	7 (9)	30 (16)
Erlotinib	6 (8)	24 (13)
Icotinib	2 (3)	15 (8)
Aumolertinib Mesilate	1 (1)	1 (1)
Aumolertinib	0	1 (1)
Dacomitinib	0	1 (1)
Other EGFR-TKI	0	1 (1)
Epitinib	0	1 (1)
Furmonertinib	0	1 (1)
Chemotherapy		
Platinum compounds	20 (26)	43 (23)
Pemetrexed	13 (17)	27 (15)
Taxanes	8 (11)	20 (11)
Pyrimidine analogues	4 (5)	9 (5)
Vinca alkaloids and analogues	1 (1)	6 (3)
Etoposide	0	2 (1)
Anthracyclines and related substances	1 (1)	1 (1)
Irinotecan	1 (1)	1 (1)
Cyclophosphamide	0	1 (1)
Radiotherapy	30 (39)	53 (29)



14. Bilag 6

14.1 Oversigt over uønskede hændelser rapporteret hos $\geq 10\%$ af patienterne ved data cut-off 11. april 2022

MedDRA preferred term, n (%)	Osimertinib (N=337)	Placebo (N=343)
Diarrhoea	159 (47.2)	70 (20.4)
Paronychia	92 (27.3)	5 (1.5)
Dry skin	84 (24.9)	23 (6.7)
Pruritus	70 (20.8)	30 (8.7)
Cough	66 (19.6)	61 (17.8)
Stomatitis	59 (17.5)	15 (4.4)
Upper respiratory tract infection	53 (15.7)	37 (10.8)
Nasopharyngitis	50 (14.8)	36 (10.5)
Decreased appetite	48 (14.2)	13 (3.8)
Dermatitis acneiform	41 (12.2)	16 (4.7)
Mouth ulceration	39 (11.6)	10 (2.9)
Weight decreased	35 (10.4)	9 (2.6)
Nausea	34 (10.1)	20 (5.8)
Arthralgia	23 (6.8)	37 (10.8)

Footnotes: DCO: 11th April 2022. Includes AEs with onset date on or after the date of first dose up to and including 28 days following discontinuation of study treatment and before starting subsequent cancer therapy; MedDRA version 24.1. Source: AstraZeneca Data on File. ADAURA Clinical Study Report Addendum: Updated DFS Analysis DCO 11th April 2022 and John et al (1, 3)



15. Bilag 7

15.1 Patienternes baselinekarakteristika fra CancerLinQ

Baseline demographics	ADAURA-like cohort (n = 97)
Age	
Mean, years (SD)	66.1 (9.9)
Median, years (Q1, Q3)	68.0 (60.0, 73.0)
Male gender, n (%)	
	28 (28.9)
Race, n (%)	
White	13 (13.7)
Black or African American	8 (8.4)
Asian	1 (1.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	7 (7.4)
Other Race	2 (2.1)
Unknown	2
Missing	
Histology	
Adenocarcinoma	93 (95.9%)
Other carcinoma	4 (4.1%)
Disease stage	
Stage IB	36 (37.1%)
Stage II	36 (37.1%)
Stage IIIA	25 (25.8%)
Surgical procedure	
Bilobectomy of lung	5 (5.2%)
Lobectomy of lung	43 (44.3%)
Pneumonectomy	3 (3.1%)



Baseline demographics	ADAURA-like cohort (n = 97)
Thoracoscopic lobectomy of lung	46 (47.4%)
EGFR mutation type	
Exon 19 Deletion	26 (26.8 %)
G719X	13 (13.4 %)
L858R	11 (11.3 %)
Unknown type	47 (48.5 %)
Disease progression	
Recurrent tumour	13 (13.4 %)
Tumour progression (finding)	84 (86.6 %)
Survival status	
Survived	71 (73.2 %)
Died	26 (26.8 %)
EGFR tested before metastases	
Missing	2
EGFR after met	8 (8.4 %)
EGFR b4 met	87 (91.6 %)
Site of metastases	
Missing	55
Bone	9 (21.4 %)
Brain	8 (19.0 %)
Liver	2 (4.8 %)
Lung	8 (19.0 %)
Lymph node	5 (11.9 %)
Other	8 (19.0 %)
Pleura	2 (4.8 %)



Baseline demographics	ADAURA-like cohort (n = 97)
Months from surgery to metastases	
Missing	55
Mean (SD)	29.6 (19.0)
Median (Q1, Q3)	27.9 (14.7, 38.4)
Follow up duration in months	
Mean (SD)	45.8 (26.4)
Median (Q1, Q3)	44.4 (24.1, 68.7)
Performance status	
Missing	71
Grade 0	10 (38.5 %)
Grade 1	13 (50.0 %)
Grade 2	2 (7.7 %)
Grade 3	1 (3.8 %)
Medication received	
No treatment received	29 (29.9 %)
Treatment received	68 (70.1 %)
Chemotherapy	
No	50 (51.5 %)
Yes	47 (48.5 %)
EGFR-TKIs	
No	59 (60.8 %)
Yes	38 (39.2 %)
Immunotherapy	
No	88 (90.7 %)
Yes	9 (9.3 %)



16. Bilag 8

16.1 Ansøgers valg af ekstrapolering

16.1.1 Estimeringen af bevægelse DF → LRR [TP1]

Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots samt Schoenfeld-residualerne, at hazardfunktionerne for DF til LRR for osimertinib og patienter i aktiv monitorering, ikke kan antages at være proportionale. Ansøger vælger derfor at modellere bevægelsen for osimertinib og patienter i aktiv monitorering med separate modeller.

Ansøger anvender generaliseret gammafordelingen til at ekstrapolere bevægelsen fra DF til LRR for både osimertinib og patienter i aktiv monitorering. Fordelingen er valgt på baggrund af statistisk fit, antagelsen om en andel af patienter, der vurderes kureret efter 5 år, og klinisk plausibilitet. Eksponentiel, Weibull, log-logistik og Gompertz-fordelingerne blev udelukket, da de genererede pessimistiske langsigtede estimater, der var uforenelige med antagelsen om et kureringspunkt. Af de resterende fordelinger har log-normalkurven det bedste statistiske fit i osimertinib-armen, mens den i aktiv monitoreringsarmen vurderes baseret på klinisk plausibilitet at være for pessimistisk.

Ansøger vurderede, at en gammafordeling passede bedst til de observerede data samt havde det laveste AIC i placeboarmen. Ansøger anvender derfor gammafordelingen i begge arme. Ansøger undersøger Weibull- og log-normal-fordelingen i en følsomhedsanalyse.

Ansøgers ekstrapolerede kurver for DF til LRR for osimertinib og patienter i aktiv monitorering samt ansøgers valgte kurver fremgår af hhv. Figur 12 og Figur 13.

16.1.2 Estimeringen af bevægelse DF → DM1 [TP2]

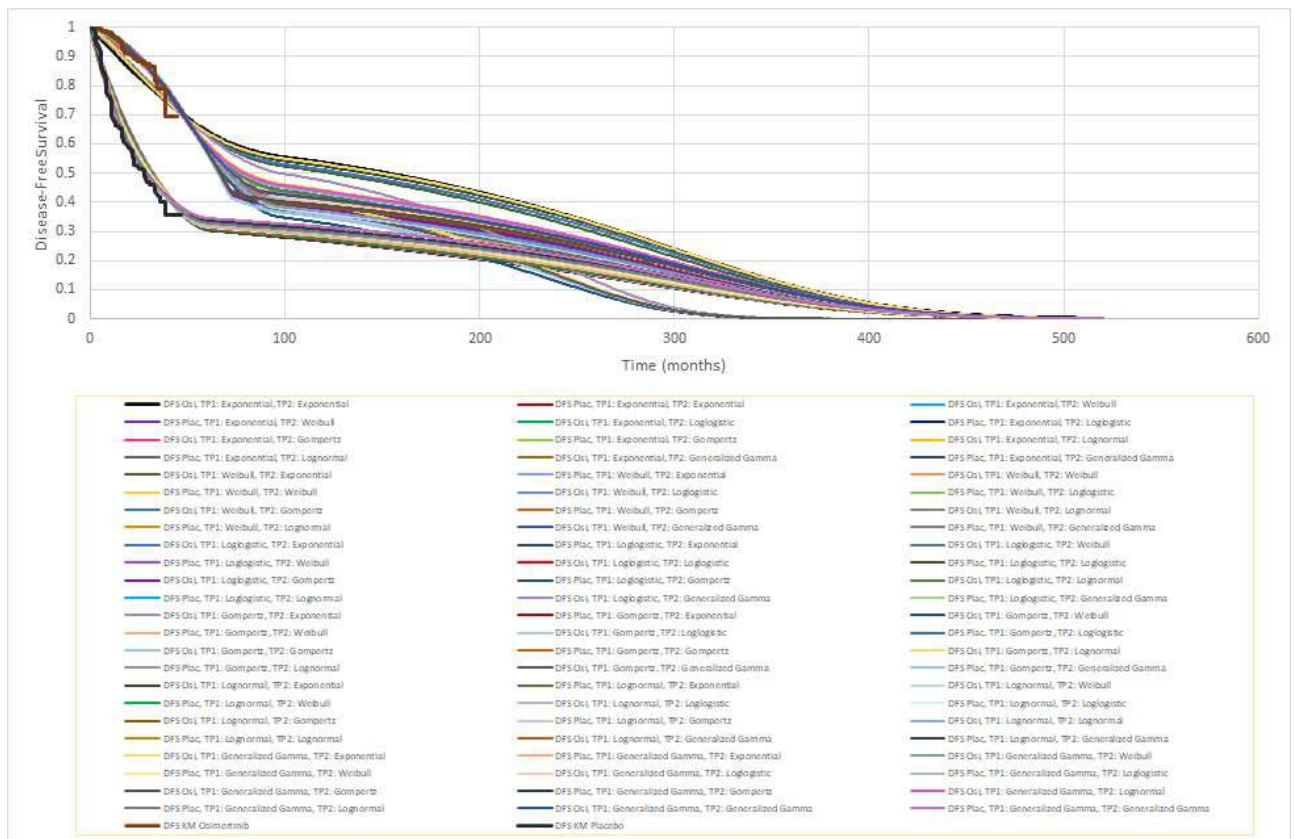
Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots samt Schoenfeld-residualerne, at hazardfunktionerne for DF til DM1 for osimertinib og patienter i aktiv monitorering ikke kan antages at være proportionale. Ansøger vælger derfor at modellere bevægelsen for osimertinib og patienter i aktiv monitorering med separate modeller.

Ansøger anvender generaliseret gammafordelingen til at ekstrapolere bevægelsen fra DF til DM1 for både osimertinib og patienter i aktiv monitorering. Fordelingen er valgt på baggrund af statistisk fit, antagelsen om kureringspunkt ved år 5 og klinisk plausibilitet. Eksponentiel, Weibull og Gompertz-fordelingerne blev udelukket, da de genererede pessimistiske langsigtede estimater, der var uforenelige med antagelsen om et kureringspunkt. Generaliseret gammafordeling gav et mere klinisk plausibelt estimat og bedre statistisk fit i placeboarmen. Log-normalfordelingen gav et bedre statistisk fit til KM-kurven for osimertinib-armen, men de to kurver krydser hinanden ved denne fordeling, hvilket ikke vurderes at være klinisk plausibelt. Derfor vælger ansøger at anvende en generaliseret gammafordeling.

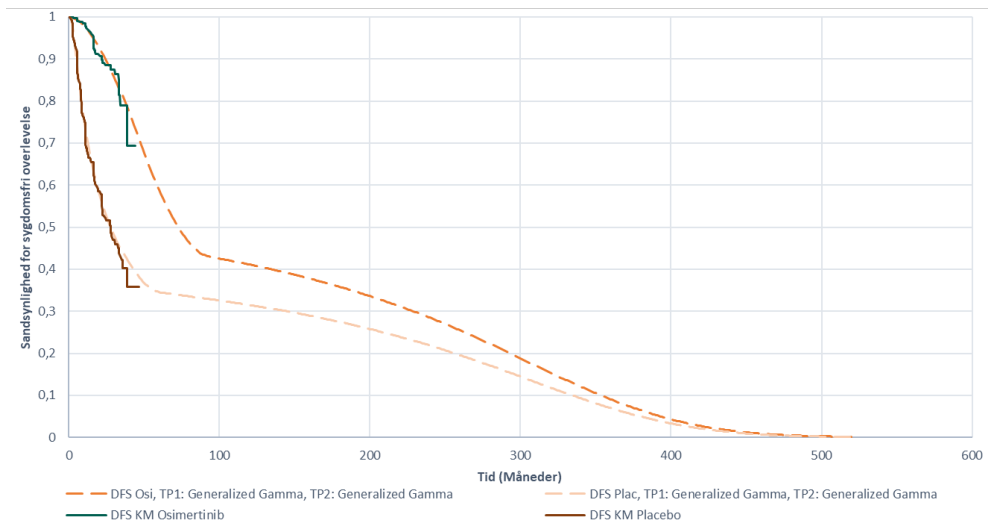


Ansøger vurderer på baggrund af visuel inspektion, at den log-logistiske fordeling resulterer i et kurveforløb lignende generaliseret gamma. Ansøger undersøger derfor log-logistisk-fordelingen i en følsomhedsanalyse.

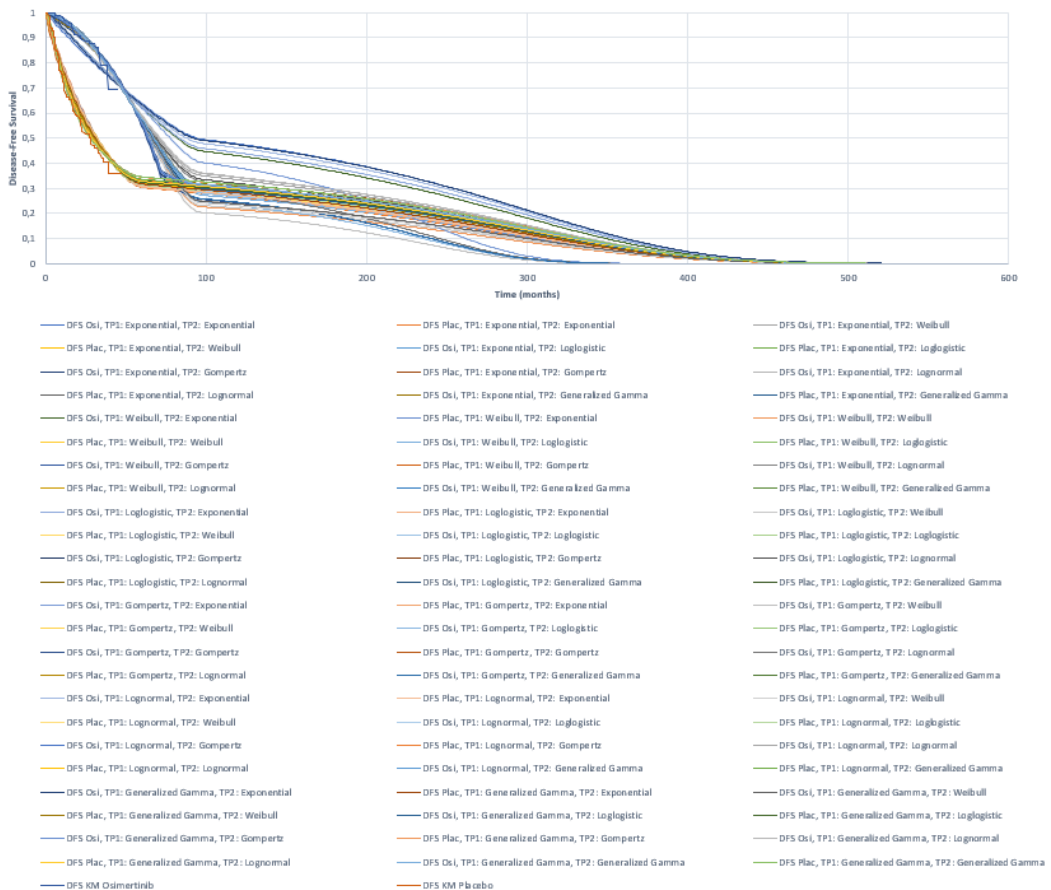
Ansøgers ekstrapolerede kurver for DF til DM1 for osimertinib og patienter i aktiv monitorering samt ansøgers valgte kurver fremgår af hhv. Figur 14 og Figur 15. Det mulige valg af kurver for Medicinrådet efter justering af kureringstid ses i Figur 16.



Figur 11. Ansøgers DFS-kurver baseret på alle mulige kombinationer af ekstrapolering for DF -> LRR [TP1] og DF -> DM1 [TP2] i både osimertinib-armen og hos patienter i aktiv monitorering
Farven på kurverne indikerer, hvilken fordeling som er anvendt til at ekstrapolere den årsagsspecifikke hazard for [TP2] DF ->DM1, mens stregtypen indikerer, hvilken fordeling som er anvendt til at ekstrapolere den årsagsspecifikke hazard for [TP1] DF -> LRR]. Kurvene er baseret på ansøgers antagelser om kurering og genbehandling og er korrigeret for baggrunds dødeligheden.



Figur 12. Ansøgers estimerede DFS-kurver, justeret for baggrunds dødeligheden og ansøgers antagelse om kurering



Figur 13. DFS-kurver baseret på alle mulige kombinationer af ekstrapolering for DF -> LRR [TP1] og DF -> DM1 [TP2] i både osimertinib-armen og hos patienter i aktiv monitorering
 Farven på kurverne indikerer, hvilken fordeling som er anvendt til at ekstrapolere den årsagsspecifikke hazard for [TP2] DF ->DM1, mens stregtypen indikerer, hvilken fordeling som er anvendt til at ekstrapolere den årsagsspecifikke hazard for [TP1] DF -> LRR]. Kurvene er baseret på Medicinrådets antagelser om kurering og genbehandling og er korrigeret for baggrunds dødeligheden.

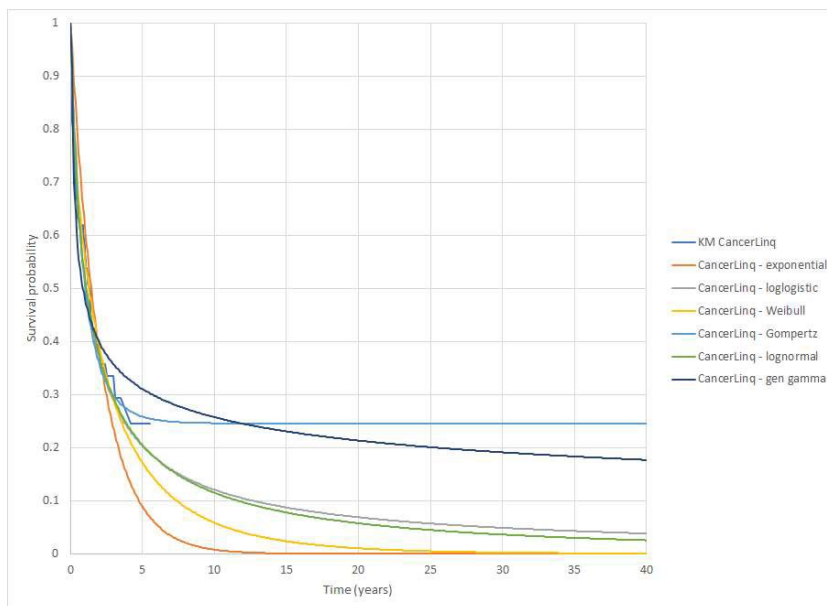


16.1.3 Estimeringen af bevægelse fra LRR til DM1 [TP4]

Til estimering af bevægelsen fra LRR til DM1 for både osimertinib og patienter i aktiv monitorering anvendes den eksterne kilde CancerLinQ, da der stadigvæk foreligger begrænset data på patienter efter tilbagefald pga. af ADAURAs korte opfølgningstid. Ansøger har anvendt en ADAURA-lignende population fra CancerLinQ, dvs. post-operative NSCLC-patienter med stadium IB-IIIa-sygdom og EGFR-mutation, der har oplevet et lokalt/lokalavanceret tilbagefald.

Ansøger anvender log-normalfordelingen til at ekstrapolere bevægelsen fra LRR til DM1 for både osimertinib og patienter i aktiv monitorering. Fordelingen er valgt på baggrund af statistisk fit og klinisk plausibilitet. Eksponentiel og Weibull-fordelingerne blev udelukket, da de generede pessimistiske langsigtede estimater, der var uforenelige med halen af de observerede data. Gompertz og generaliseret gammafordelingen gav derimod en hhv. klinisk usandsynlig lang hale og en hale med dårligt fit til den observerede hale. Log-normal og log-logistisk-fordelingerne vurderer ansøger at være ens baseret på visuel inspektion, men AIC- og BIC-værdier indikerer, at den log-normale fordeling har bedst statistisk fit på det observerede data. Ansøger vælger derfor at anvende en log-normalfordeling og undersøger log-logistisk-fordelingen i en følsomhedsanalyse.

De ekstrapolerede kurver for LRR til DM1 for både osimertinib og patienter i aktiv monitorering fremgår af Figur 14.



Figur 14. Ansøgers ekstrapoleringer for LRR -> DM1 [TP4] på baggrund af CancerLinQ data, ikke justeret med kalibreringsfaktor

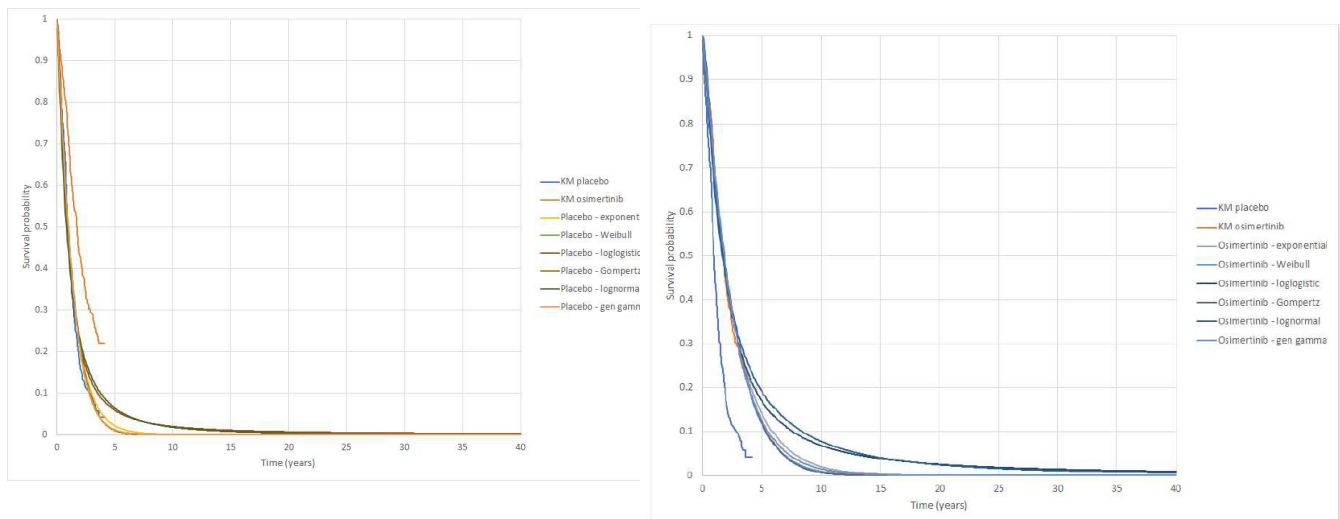


16.1.4 Estimeringen af bevægelse DM1 → DM2 [TP6]

Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots samt Schoenfeld-residualerne, at det er usikkert om hazardfunktionerne for DM1 til DM2 for osimertinib, og patienter i aktiv monitorering kan antages at være proportionale. Ansøger vælger derfor at ekstrapolere data for osimertinib og patienter i aktiv monitorering med separate modeller.

Ansøger anvender Weibull-fordelingen til at ekstrapolere bevægelsen fra DM1 til DM2 for både osimertinib og patienter i aktiv monitorering. Fordelingen er valgt på baggrund af statistisk fit og klinisk plausibilitet. Log-logistisk- og log-normalfordelingerne blev udelukket, da de generede for optimistiske estimater, der var uforenelige med halen af de observerede data. Af de resterende klinisk plausible fordelinger havde Weibull-fordelingen bedst statistisk fit på data, jf. AIC og BIC.

De ekstrapolerede kurver for DM1 til DM2 for både osimertinib og patienter i aktiv monitorering fremgår af Figur 15.



Figur 15. Ansøgers ekstrapolering for DM1 -> DM2 [TP6] for patienter i aktiv monitorering (venstre) og osimertinib (højre) på baggrund af data fra FLAURA-studiet, ikke justeret med kalibreringsfaktor

16.1.5 Estimeringen af bevægelse DM1 → død [TP7]

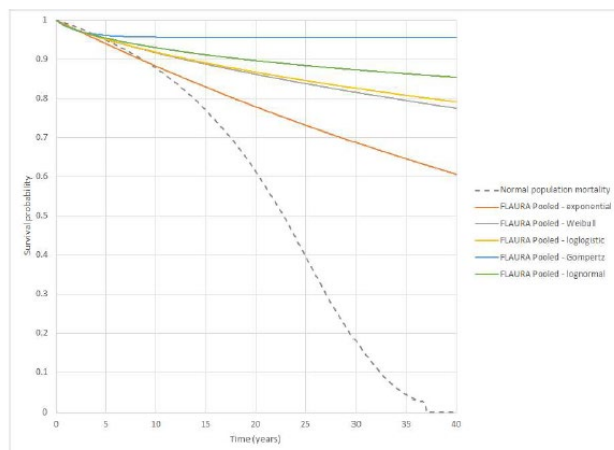
Pga. få events for bevægelsen i FLAURA-studiet anvender ansøger pooled data fra de to behandlingsarme.

De parametriske fordelinger blev vurderet ud fra visuel inspektion, statistisk fit og klinisk plausibilitet. Alle fordelinger fitter godt men er dog ikke klinisk plausible, da de giver højere overlevelse end baggrundsbefolkningen. Ansøger vælger derfor på baggrund af statistisk fit at anvende en eksponentiel fordeling, indtil mortaliteten i baggrundsbefolkningen overstiger det ekstrapolerede, så patienterne ikke kan have



lavere mortalitet end baggrundsbefolkningen. Derefter modelleres bevægelsen ved brug af den generelle befolknings overlevelse fra Danmarks Statistik [26].

De ekstrapolerede kurver for DM1 til død fremgår af Figur 16.



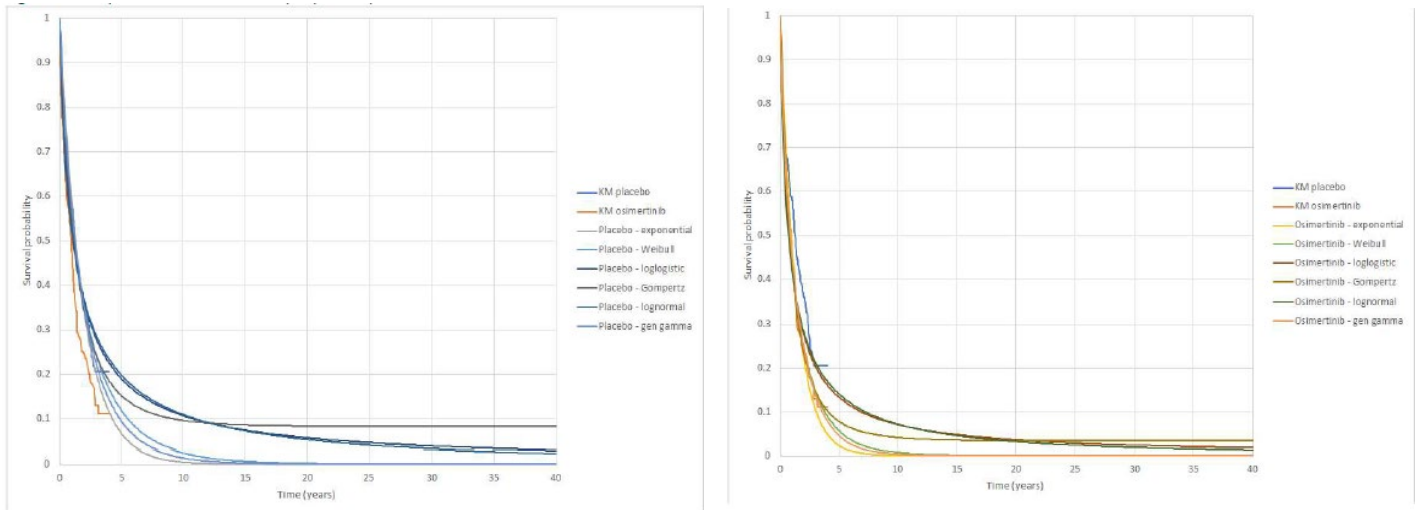
Figur 16. Ansøgers ekstrapolering for DM1 -> død [TP7] på baggrund af data fra FLAURA-studiet, ikke justeret med kalibreringsfaktor

16.1.6 Estimering af bevægelse DM2 → død [TP8]

Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots samt Schoenfeld-residualerne, at det er usikkert om hazardfunktionerne for DM2 til død for osimertinib og patienter i aktiv monitorering kan antages at være proportionale. Ansøger vælger derfor at ekstrapolere data for osimertinib og patienter i aktiv monitorering i separate modeller.

Ansøger anvender Weibull-fordelingen til at ekstrapolere bevægelsen fra DM2 til død for både osimertinib og placebo. Udvælgelse af funktionen er sket på baggrund af statistisk fit og klinisk plausibilitet, se yderligere i Bilag 8. Gompertz-, log-logistisk- og log-normalfordelingerne blev udelukket, da de estimerede overlevelsesestimater, der var uforenelige med halen af det observerede data. Af de resterende fordelinger havde Weibull-fordelingen bedst statistisk fit på data, jf. AIC og BIC, hvorfor denne fordeling anvendes.

De ekstrapolerede kurver for DM2 til død for både osimertinib og patienter i aktiv monitorering fremgår af Figur 17.



Figur 17. Ansøgers ekstrapolering for DM2 -> død [TP8] for patienter i aktiv monitoring (venstre) og osimertinib (højre) på baggrund af data fra FLAURA-studiet, ikke justeret med kalibreringsfaktor

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk