

Medicinrådets vurdering af osimertinib til behandling af lokalt avanceret, inoperabel ikke- småcellet lungekræft med EGFR- exon 19-deletion eller exon 21 (L858R) substitutionsmutation

*Patienter uden progression under eller efter
platinbaseret kemoradioterapi*

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 29. oktober 2025

Ikrafttrædelsesdato 29. oktober 2025

Dokumentnummer 230864

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Osimertinib (Tagrisso)

Indikation Tagrisso som monoterapi til behandling af voksne patienter med lokalt avanceret, inoperabel ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), hvis tumorer har EGFR-exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R) substitutionsmutationer, og hvis sygdom ikke er progredieret under eller efter platinbaseret kemoradioterapi.

Lægemiddelfirma AstraZeneca

ATC-kode L01EB04

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 31. oktober 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 2. juni 2025

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 19. september 2025

Rådets anbefaling 29. oktober 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger (90 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende lungekræft



© Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 30. oktober 2025



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet osimertinib til behandling af patienter med lokalt avanceret, inoperabel ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), hvis tumorer har EGFR-exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R) substitutionsmutationer, og hvis sygdom ikke er progredieret under eller efter platinbaseret kemoradioterapi.

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

Ikke-småcellet lungekræft med EGFR-mutationer

Ca. 5.100 patienter diagnosticeres årligt med lungekræft i Danmark [1], hvoraf ca. 80-90 % har NSCLC [2]. Omkring en fjerdedel af patienterne diagnosticeres i stadie III [3], og de fleste vurderes inoperable [4]. 1-årsoverlevelsesraten for danske patienter med lungekræft i stadie IIIA-IIIC er mellem 66,4 % og 45,5 % (diagnosticeret i 2022), mens 5-årsoverlevelsesraten for samme patientgruppe varierede fra 26,2 % til 9,4 % (diagnosticeret i 2018) [5].

En hyppig onkogen mutation i NSCLC er mutationer i epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR), hvor over 90 % af mutationerne enten er exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-mutationer [6]. I sammenligning med NSCLC uden drivermutationer, ses EGFR-mutationer hyppigere hos yngre kvinder, der ikke tidligere har røget [7,8].

Medicinrådet vurderer, at der årligt vil være cirka 6-10 patienter diagnosticeret med lokalt avanceret, inoperabel stadie III EGFR-muteret NSCLC, som ikke har haft sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoradioterapi, der vil være kandidater til behandlingen.

Osimertinib

Osimertinib (Tagrisso) er en tredje generations TKI (*tyrosine kinase inhibitor*), der selektivt og irreversibelt hæmmer både aktiverende EGFR-mutationer og T790M-resistensmutationen [9]. Osimertinib er et cytostatisk lægemiddel, der ved at blokere EGFR bidrager til nedsat tumorvækst og spredning.

Den anbefalede dosis er 80 mg peroralt i tabletform én gang dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Ved bivirkninger kan behandlingen reduceres til 40 mg én gang dagligt.

Nuværende behandling i Danmark

Formålet med behandling af lokalavanceret NSCLC er at reducere risikoen for tilbagefald og forbedre overlevelsen. I Danmark behandles patienter med inoperabel stadie III NSCLC primært med konkomitant kemoradioterapi (cCRT), eller radioterapi alene ved dårlig almentilstand eller betydelige komorbiditeter [3]. Standardforløbet omfatter cisplatin eller carboplatin kombineret med vinorelbin.



Herefter gives radioterapi og cisplatin eller carboplatin ved strålestart (sammen med vinorelbin oralt), og igen 3 uger inde i strålebehandlingen.

Efter kemoradioterapi kan patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og uden sygdomsprogression, modtage adjuverende durvalumab [10], dog ikke ved EGFR-muteret NSCLC, hvor aktiv overvågning er gældende standard. Ved recidiv vurderes mulighed for helbredende behandling, men ellers tilbydes pallierende behandling, herunder osimertinib til EGFR-muterede patienter [11].

Effekt og sikkerhed

Medicinerådets vurdering af osimertinib er baseret på en direkte sammenligning fra LAURA, som er et igangværende dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase III-studie. Studiets formål er at undersøge effekt og sikkerhed af osimertinib hos patienter med inoperabel EGFR-muteret stadie III NSCLC, hvis sygdom ikke er progredieret efter afsluttet platinbaseret kemoradioterapi.

Medicinerådet vurderer, at osimertinib forlænger progressionsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med placebo. Behandlingen forlænger formentlig også CNS-PFS, hvilket er klinisk relevant, da patienterne har høj risiko for hjernemetastaser. Da antagelsen om proportional hazards ikke er opfyldt, bør hazard ratioen tolkes med forsigtighed, da den relative behandlingseffekt kan variere i opfølgningsperioden. Af årsager som insignifikante resultater og umodne data kan det ikke konkluderes, hvorvidt osimertinib har en effekt på hhv. samlet overlevelse (OS) og tiden til progression under den næste behandlingslinje eller død (PFS2). De tilgængelige data indikerer, at livskvaliteten (HRQoL) ikke er væsentligt påvirket sammenlignet med placebo. Osimertinib medfører flere og mere alvorlige bivirkninger, men de fleste er håndterbare. Der skal dog udvises særlig opmærksomhed på lungekomplikationer.

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse er en *cost-utility*-analyse baseret på en semi-Markov-model til at estimere omkostningseffektiviteten af osimertinib til behandling af lokalt avanceret, inoperabel NSCLC med EGFR exon 19-deletion eller exon 21(L858R) substitutionsmutation hos patienter, hvis sygdom ikke har udviklet sig under eller efter platinbaseret kemoradioterapi. Analysen tager udgangspunkt i studiedata fra LAURA.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem osimertinib og placebo er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 1,4 QALY (1,3 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. 1.030.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 745.000 DKK i hovedanalysen.

Resultaterne er behæftet med usikkerheder. De væsentligste usikkerheder fremgår herunder.

Det er Medicinerådets vurdering, at den væsentligste usikkerhed i vurderingen af osimertinib til pågældende indikation er umodne data. I særdeleshed vurderes det, at



OS-data er umodent med meget få hændelser i LAURA-studiet (28,0 % i osimertinib-armen vs. 35,6 % i placeboarmen). Ansøger forsøger at imødegå ulemperne ved umodne OS-data ved at introducere PPS-data fra LAURA-studiet og dermed estimere OS indirekte igennem modellens øvrige bevægelser uden at ekstrapolere direkte på OS. PPS-data fra LAURA-studiet for placeboarmen er dog heller ikke særlig modent (21 % for placeboarmen og 45 % for osimertinib-armen), hvilket betyder, at andelen af langtidsoverlevende efter progression i især placeboarmen behæftes med væsentlig usikkerhed. Det umodne OS-data for osimertinib-armen gør det dermed svært at vurdere, om den estimerede leveårs- og QALY-gevinst (1,3 år og 1,4 QALY) gennem modellen er pålidelig eller ej.

Derudover vurderer Medicinrådet, at der grundet mangelfuld PET-CT-scanning i LAURA-studiet kan være inkluderet patienter, der er systemisk syge. Hvis det er tilfældet, vil patienterne i komparatorarmen have modtaget suboptimal behandling, hvilket derimod ikke gør sig gældende i samme grad for interventionsarmen. Der er dermed risiko for, at den progressionsfrie overlevelse for komparatorarmen muligvis undervurderes, QALY-gevinsten overestimeres og ICER'eren underestimeres.

Medicinrådets ændringer af ansøgers sundhedsøkonomiske model og udførte følsomhedsanalyser beskrives i hhv. afsnit 3.5 og afsnit 3.6.2.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Osimertinib	Placebo	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	6,3	5,0	1,3
Totale QALY	5,7	4,3	1,4
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 765.594 Beregnet med SAIP: ■		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 745.022 Beregnet med SAIP: ■		

Budgetkonsekvenser

Ca. 8 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med osimertinib til den pågældende indikation. Hvis osimertinib anbefales, forventes behandlingen at få en markedsandel på 80 % af patienterne om året, mens de resterende patienter vil fortsætte med aktiv monitorering. Medicinrådet estimerer, at anvendelsen af osimertinib giver anledning til budgetkonsekvenser i år 5 på ■ DKK.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Ikke-småcellet lungekræft med EGFR-mutationer.....	11
1.3	Osimertinib	12
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Effekt og sikkerhed	13
2.1	Litteratursøgning.....	13
2.1	Kliniske studier	14
2.1.1	LAURA	15
2.2	Population, intervention, komparator og effektmål.....	17
2.2.1	Population.....	18
2.2.2	Intervention	21
2.2.3	Komparator	21
2.2.4	Effektmål	21
2.3	Sammenligning af effekt	21
2.3.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	21
2.3.2	Oversigt over effektestimater	21
2.3.3	Samlet overlevelse (OS)	23
2.3.4	Progressionsfri overlevelse (PFS)	24
2.3.5	Progressionsfri overlevelse i centralnervesystemet (CNS-PFS)	25
2.3.6	Progressionsfri overlevelse 2 (PFS2)	26
2.3.7	Helbredsrelateret livskvalitet.....	27
2.4	Sammenligning af sikkerhed	28
2.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	29
3.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	30
3.1	Analyseperspektiv	30
3.2	Model	30
3.2.1	Ekstrapolering af tid til progression (TTP).....	32
3.2.2	Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse (PFS)	35
3.2.3	Ekstrapolering af post-progression (PPS).....	37
3.2.4	Ekstrapolering af behandlingsvarighed.....	39
3.2.5	Estimerede gennemsnitlig tid i modellens stadier	40
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	42
3.4	Omkostninger	45
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	45
3.4.2	Administrationsomkostninger	46
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	47
3.4.4	Bivirkningsomkostninger	47
3.4.5	Efterfølgende behandlinger	48



3.4.6	Patientomkostninger	50
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	51
3.6	Resultater	52
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	52
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	52
3.1	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse	53
4.	Budgetkonsekvenser	55
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	55
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	55
5.	Referencer	57
6.	Sammensætning af fagudvalg	60
7.	Versionslog	61
1.	Bilag	62
1.1	Øvrige EMA-godkendte indikationer af osimertinib	62
1.2	Efterfølgende behandling i LAURA	63
1.3	Første og anden kræftbehandling efter afsluttet studiebehandling i LAURA	64
1.4	Vurdering af antagelse om proportionale hazards for TTP	67
1.5	Hazardfunktioner for standard parametriske ekstrapoleringer af TTP	68
1.6	Vurdering af antagelse om proportionale hazards for PFS	68
1.7	Hazardfunktioner for standard parametriske ekstrapoleringer af PFS	69
1.8	Vurdering af antagelse om proportionale hazards for PPS	70
1.9	Hazardfunktioner for standard parametriske ekstrapoleringer af PPS	71
1.10	Resultater for Tid til Progression	72
1.10.1	Kaplan Meier-plot for TTP i LAURA	72
1.10.2	Effektestimater for TTP i LAURA	72
1.1	Resultater for Post-Progression Survival	73
1.1.1	Kaplan Meier-plot for PPS i LAURA	73
1.1.2	Effektestimater for PPS i LAURA	73
1.2	Beskrivelse af EQ-5D-5L og EORTC-QLQ-C30 livskvalitetsværktøjerne	73
1.3	Besvarelsesrater for EQ-5D-5L og EQ-5D VAS i LAURA	74
1.4	Resultater fra EQ-5D VAS	77
1.5	Besvarelsesrater for EORTC QLQ-C30	78
1.6	Resultater fra EORTC QLQ-C30	80



Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 60.



Begreber og forkortelser

EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
TDI:	Relativ dosis intensitet
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft
EGFRm:	Mutation i epidermal vækstfaktorreceptor
TKI:	Tyrosinkinasehæmmer (<i>tyrosine kinase inhibitor</i>)
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i>)



HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet (<i>Health related Quality of Life</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression-Free Survival</i>)
PFS2:	Progressionsfri overlevelse 2
TTP:	Tid til progression (<i>Time to progression</i>)
PPS:	Post-Progression Overlevelse (<i>Post-Progression Survival</i>)
CNS-PFS:	Progressionsfri overlevelse i centralnervesystemet
BICR:	<i>Blinded Independent Central Review</i>
INV:	Investigator



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet osimertinib til behandling af patienter med lokalt avanceret, inoperabel ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), hvis tumorer har EGFR-exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R) substitutionsmutationer, og hvis sygdom ikke er progredieret under eller efter platinbaseret kemoradioterapi.

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

Osimertinib er en etableret behandlingsmulighed i dansk klinisk praksis for patienter med uhelbredelig NSCLC med aktiverende EGFR-mutation. I vurderingen undersøges det, om tidlig behandling med osimertinib efter kemoradioterapi hos patienter med lokalt avanceret, inoperabel EGFR-muteret NSCLC giver bedre effekt end først at starte behandlingen ved sygdomsprogression.

AstraZeneca fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa d. 23. december 2024.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Ikke-småcellet lungekræft med EGFR-mutationer

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

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

Lungekræft er inddelt i stadier afhængigt af udbredelsesgrad, jf. International Association for the Study of Lung Cancer (IASCL) Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft. I dansk klinisk praksis anvender man i dag TNM-version 9 (American Joint Committee on Cancer (AJCC) version 9), men der publiceres fortsat studier med data baseret på version 7 og 8. Sygdom i stadie III betegnes som lokalavanceret NSCLC, hvor kræften enten har invaderet nærliggende væv eller strukturer, eller har spredt sig til regionale lymfeknuder – dog uden at have spredt sig til fjerne organer. Omkring hver fjerde patient med NSCLC diagnosticeres i stadie III [3],



hvor størstedelen klassificeres som havende inoperabel sygdom [4]. I 2023 lå 1-årsoverlevelsesraten for danske patienter med lungekræft i stadie IIIA-IIIC mellem 66,4 % og 45,5 % (diagnosticeret i 2022), mens 5-årsoverlevelsesraten for samme patientgruppe varierede fra 26,2 % til 9,4 % (diagnosticeret i 2018) [5].

En af de hyppigste onkogene mutationer i NSCLC er aktiverende mutationer i epidermal vækstfaktorreceptor (*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)). Over 90 % af mutationer i EGFR er enten exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-mutation [6], herefter omtalt som EGFR-mutationer. I sammenligning med NSCLC uden drivermutationer, ses EGFR-mutationer hyppigere hos yngre kvinder, der ikke tidligere har røget [7,8].

Medicinerådet vurderer, at der årligt vil være cirka 6-10 patienter diagnosticeret med inoperabel stadie III EGFR-muteret NSCLC, som ikke har haft sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoradioterapi, der vil være kandidater til behandlingen.

1.3 Osimertinib

Osimertinib (Tagrisso) blev godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) d. 23. december 2024 til behandling af patienter med lokalt avanceret, inoperabel ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), hvis tumorer har EGFR-exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R) substitutionsmutationer, og hvis sygdom ikke er progredieret under eller efter platinbaseret kemoradioterapi. Data fra LAURA ligger til grund for godkendelsen [12].

Osimertinib er en tredje generations TKI (*tyrosine kinase inhibitor*), der selektivt og irreversibelt hæmmer både aktiverende EGFR-mutationer og T790M-resistensmutationen [9]. Osimertinib er et cytostatisk lægemiddel, der ved at blokere EGFR bidrager til nedsat tumorvækst og spredning.

Den anbefalede dosis er 80 mg peroralt i tabletform én gang dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Ved behov kan behandlingen reduceres til 40 mg på grund af bivirkninger.

EMA har desuden godkendt osimertinib til andre indikationer, som fremgår af bilag 1.1. Blandt disse indikationer har Medicinerådet anbefalet osimertinib som førstelinjebehandling til patienter med uhelbredelig NSCLC med aktiverende EGFR-mutation [13] samt som adjuverende behandling til patienter med EGFR-muteret NSCLC i stadie IIIA (AJCC version 7) efter operation [14]. Medicinerådet anbefaler ikke osimertinib som adjuverende behandling til patienter med EGFR-muteret NSCLC i stadie IB-II (AJCC version 7) efter operation [13].

1.4 Nuværende behandling

Målet med behandling af lokalavanceret NSCLC er at nedsætte risikoen for tilbagefald med henblik på at øge patienternes overlevelse. Patienter, der vurderes potentielt kurable, skal udredes grundigt for at udelukke metastatisk sygdom.



I dansk klinisk praksis behandles patienter med inoperabel stadie III ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) som udgangspunkt med konkomitant kemoradioterapi (cCRT) eller radioterapi alene, hvis patienten har en dårlig almentilstand eller betydelige komorbiditeter [3]. Der gives 1(-2) induktionsbehandlinger med platinbaseret kemoterapi. I Danmark giver man cisplatin eller carboplatin sammen med vinorelbin oralt. Herefter gives radioterapi med stråledoser på minimum 66 Gy/33 F og cisplatin eller carboplatin ved strålestart (sammen med vinorelbin oralt) og igen 3 uger inde i strålebehandlingen. Patienterne får strålebehandling 5 gange om ugen i 6,5 uge. Efter endt kurativt intenderet kemoradioterapi kan patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og uden sygdomsprogression, modtage adjuverende durvalumab i 12 mdr. jf. Medicinrådets anbefalinger [10]. Immunterapi anbefales dog ikke til patienter med EGFR-muteret NSCLC, og den nuværende standard i Danmark er aktiv overvågning, da der ikke foreligger nationale retningslinjer for behandling efter kemoradioterapi specifikt for denne patientgruppe.

Den lave 5-års overlevelse for patienter med stadie III-sygdom afspejler, at mange patienter ikke bliver kureret af behandlingen, eller at de får recidiv af deres sygdom. Får patienten recidiv, vurderes det, om et nyt forløb med helbredende sigte er muligt (operation, strålebehandling, radiofrekvensablation eller lignende). Hvis helbredelse ikke er mulig, tilbydes pallierende og livsforlængende behandling, hvilket i dansk klinisk praksis består af behandling med osimertinib til patienter med EGFR-muteret NSCLC [11]. Der henvises til de nationale kliniske retningslinjer og Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. NSCLC (1. linje) [11,15].

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af osimertinib er baseret på en direkte sammenligning fra LAURA, som sammenligner osimertinib med placebo hos patienter med inoperabel EGFR-muteret stadie III NSCLC, hvis sygdom ikke er progredieret efter afsluttet platinbaseret kemoradioterapi. Eftersom der ikke foreligger andre relevante studier for denne kliniske situation, og studiekomparatoren også er relevant for dansk klinisk praksis, har ansøger ikke gennemført en systematisk litteraturgennemgang.

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



2.1 Kliniske studier

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

Tabel 1. Studiekarakteristika for LAURA

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
LAURA, NCT03521154	Patienter med inoperabel stadie III EGFR-muteret NSCLC, hvis sygdom ikke er progredieret under eller efter platinbaseret kemoradioterapi.	Osimertinib (80 mg, peroralt, én gang dagligt)	Placebo (peroralt, én gang dagligt)	PFS vurderet ved Blinded Independent Central Review (BICR) i henhold til RECIST version 1.1: Median opfølgningstid er 22,0 måneder for interventionsarmen og 5,6 måneder for komparatorarmen (datacut: 5. januar 2024). OS: Median opfølgningstid er 42,6 måneder for interventionsarmen og 37,5 måneder for komparatorarmen (datacut: 29. november 2024). CNS-PFS vurderet ved BICR (RECIST v1.1): Median opfølgningstid er 24,6 måneder for interventionsarmen og 5,7 måneder for komparatorarmen (datacut: 5. januar 2024). PFS2: Median opfølgningstid ikke nået (datacut: 5. januar 2024). TTP (datacut: 5. januar 2024). PPS (RECIST v1.1.) (datacut: 5. januar 2024). HRQoL (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L og EQ-VAS) Sikkerhed	PFS BICR, TTP, PPS EQ-5D-5L og sikkerhed



2.1.1 LAURA

LAURA er et igangværende dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase III-studie, der har til formål at undersøge effekt og sikkerhed af osimertinib hos patienter med inoperabelt stadie III EGFR-muteret NSCLC, som ikke havde sygdomsprogression under eller efter kemoradioterapi. Patienter skulle have en performance status på 0 eller 1 og skulle have en af de to almindelige EGFR-mutationer (Ex19del eller L858R), enten alene eller i kombination med andre EGFR-mutationer. Derudover skulle patienterne have modtaget enten konkømitant eller sekventiel kemoradioterapi, som omfatter mindst 2 cyklusser af platinbaseret kemoterapi (bestående af enten etoposid, vinblastin, vinorelbin, paclitaxel, docetaxel eller pemetrexed [16]) og en samlet stråledosis på 60 Gy $\pm$ 10 % (dvs. mellem 54 og 66 Gy). Kemoradioterapien skulle være afsluttet senest 6 uger før randomisering.

Patienterne blev randomiseret i et 2:1-forhold til enten at modtage osimertinib eller placebo. Ved randomiseringen blev patienterne stratificeret efter tidligere kemoradioterapistrategi (konkømitant vs. sekventiel CRT), tumorstadium før kemoradioterapi (IIIA vs. IIIB/IIIC) og rekrutteringsregion (patienter inkluderet på kinesiske centre og med kinesisk etnicitet vs. øvrige patienter).

Patienterne i interventionsgruppen modtog osimertinib i en dosis på 80 mg peroralt én gang dagligt, mens patienterne i komparatorgruppen modtog placebo. Behandlingen fortsatte, indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet, eller indtil andre kriterier for seponering, såsom tilbagetrækning af samtykke, var opfyldt.

Open-label behandling med osimertinib blev tilbudt patienter ved sygdomsprogression, hvis den behandlende læge vurderede, at patienten fortsat havde klinisk gavn af behandlingen (for patienter i osimertinibgruppen), eller hvis behandling var i overensstemmelse med lokal klinisk praksis og den behandlende læges vurdering (for patienter i placebogruppen).

Studiets primære endepunkt var PFS vurderet ved BICR i henhold til RECIST version 1.1 samt en følsomhedsanalyse af investigator-vurderet PFS (RECIST v.1.1). Sekundære endepunkter inkluderede:

- PFS i undergrupper med EGFR Ex19del eller L858R mutation samt i patienter med EGFRm detekteret i plasma-baseret ctDNA.
- BICR-vurderet CNS-PFS, objektiv responsrate (ORR), varighed af respons (DoR), sygdomskontrolrate (DCR), tumorrespons og tumorsvind.
- Samlet overlevelse (OS).
- Tid til behandlingsophør (TTD), tid til første efterfølgende behandling (TFST), tid til anden efterfølgende behandling (TSST) og progressionsfri overlevelse 2 (PFS2).
- Livskvalitet og symptombelastning blev målt med ændringer fra baseline i EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-LC13.



- Sikkerhed og tolerabilitet blev vurderet på baggrund af bivirkninger (CTCAE v5.0), klinisk kemi, hæmatologi, urinalyse, vitalparametre, fysisk undersøgelse, vægt, EKG-parametre, venstre ventrikels ejektionsfraktion samt WHO performance status.
- Farmakokinetiske analyser omfattede måling af trough-plasmakoncentrationer af osimertinib og dets metabolit AZ5104, samt populationsbaserede PK-parametre, hvis udført.

Eksplorative endepunkter inkluderede patientrapporterede bivirkninger (PRO-CTCAE), symptombyrde (PGIS), helbredsstatus (EQ-5D-5L), sundhedsressourceforbrug, sammenhæng mellem farmakokinetik og kliniske endepunkter, sammenligning af tumors EGFR-mutationsstatus med plasmaresultater, samt analyse af resistensmekanismer og longitudinelle ændringer i ctDNA.

Ved datacut i januar 2024 var den median opfølgningstid 29,5 måneder for interventionsarmen og 28,1 måneder for komparatorarmen. Ved datacut i november 2024 var den median opfølgningstid 39,4 måneder for interventionsarmen og 35,2 måneder for komparatorarmen.

Effekt- og sikkerhedsanalyser blev opgjort for *intention-to-treat* (ITT)-populationen. Ved datacut i januar 2024 havde 44,1 % af patienterne i interventionsarmen og 90,4 % af patienterne i komparatorarmen ophørt studiebehandlingen. Patienter i interventionsarmen, som havde ophørt behandlingen, fik blandt andet EGFR-TKI (44,4 %), typisk tredje generations EGFR-TKI såsom osimertinib, cytotoxisk kemoterapi (33,3 %) eller radioterapi (33,3 %). Patienter i komparatorarmen, som havde ophørt behandlingen, fik blandt andet EGFR-TKI (86,4 %), typisk tredje generations EGFR-TKI såsom osimertinib, og/eller cytotoxisk kemoterapi (16,7 %). Ved datacut i november 2024 havde 51,7 % af patienterne i interventionsarmen og 94,5 % i komparatorarmen ophørt studiebehandlingen. Ved dette senere datacut sås en lignende fordeling af patienter med efterfølgende behandlinger. Se bilag 1.2 for mere information om efterfølgende behandling.



2.2 Population, intervention, komparator og effektmål

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

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med inoperabel stadie III NSCLC, hvis tumorer har EGFR-exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R) substitutionsmutationer, og hvis sygdom ikke er progredieret under eller efter platinbaseret kemoradioterapi.	Populationen er generelt sammenlignelig med dansk praksis, men adskiller sig ved flere asiatiske patienter og færre PET-scanninger før kemoradioterapi.	Samme population, som indgik i LAURA.
Intervention	Osimertinib (80 mg, peroralt, én gang dagligt). Gives indtil progression eller uacceptabel toksicitet.	Interventionen er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.	Osimertinib
Komparator	Placebo (peroralt, én gang dagligt)	Komparator er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.	Aktiv monitorering (estimeret på baggrund af data for placebo)
Effektmål	PFS (BICR) OS CNS-PFS (BICR) HRQoL (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L og EQ-VAS) Sikkerhed	Effektmålene er relevante.	PFS, TTP og PPS EQ-5D-5L data vægtet med danske præferencevægte Uønskede hændelser $\geq$ grad 3



2.2.1 Population

Studiepopulationens baselinekarakteristika i LAURA er præsenteret i Tabel 3.

Tabel 3. Studiepopulations baselinekarakteristika i LAURA [17]

	Osimertinib (n = 143)	Placebo (n = 73)
Alder, median (interval)	62 (36-84)	64 (37-83)
Køn, n (%)		
Mand	53 (37)	31 (42)
Kvinde	90 (63)	42 (58)
Etnicitet, n (%)		
Asiatisk	116 (81)	62 (85)
Ikke-asiatisk	27 (19)	11 (15)
Rygning, n (%)		
Aldrig	102 (71)	49 (67)
Nuværende ryger	4 (3)	1 (1)
Tidligere ryger	37 (26)	23 (32)
WHO PS, n (%)		
0	80 (56)	31 (42)
1	63 (44)	42 (58)
AJCC-UICC sygdomsstadie, n (%)		
Stadie IIIA	52 (36)	24 (33)
Stadie IIIB	67 (47)	38 (52)
Stadie IIIC	24 (17)	11 (15)
Præ-kemoradioterapi PET scan, n (%)		
Ja	79 (55)	33 (45)
Nej	64 (45)	40 (55)
Histologi, n (%)		
Adenokarcinom	139 (97)	69 (95)
Planocellulært karcinom	3 (2)	2 (3)
Andet	1 (1)	2 (3)



	Osimertinib (n = 143)	Placebo (n = 73)
Vævs-EGFR-mutationstype ved screening, n (%)		
Ex19del	74 (52)	43 (59)
L858R-mutation	68 (48)	30 (41)
Type af kemoradioterapi, n (%)		
Samtidig kemoradioterapi (cCRT)	131 (92)	62 (85)
Sekventiel kemoradioterapi (sCRT)	12 (8)	11 (15)
Respons på tidligere kemoradioterapi, n (%)		
CR (komplet respons)	4 (3)	3 (4)
PR (partiel respons)	67 (47)	27 (37)
SD (stabil sygdom)	61 (43)	37 (51)
		
Ikke-evaluerbar	11 (8)	6 (8)
CNS-metastaser ved baseline, n (%)		
CNS-metastaser ifølge neuroradiologisk BICR	14 (10)	5 (7)

Patienterne i osimertinib-armen var en smule yngre (medianalder 62 vs. 64 år), en større andel havde WHO performance status 0 (56 % vs. 42 %), og andelen med asiatisk etnicitet var lavere (81 % vs. 85 %). Derudover var der flere kvinder (63 % vs. 58 %) og flere aldrig-rygere (71 % vs. 67 %) sammenlignet med placeboarmen.

Der var en nogenlunde ligelig fordeling i histologytyper og sygdomsstadier mellem armene, hvor hovedparten af patienterne havde adenokarcinom (97 % vs. 95 %) samt var der en overvægt af patienter med sygdomsstadie IIIB i begge studier (47 % vs. 52 %).

Flere i osimertinib-armen havde fået præ-kemoradioterapi PET-scanning (55 % vs. 45 %) og modtaget samtidig kemoradioterapi (92 % vs. 85 %). Respons på tidligere behandling var nogenlunde ens, men der sås flere med partiel respons i osimertinib-armen (47 % vs. 37 %) og flere med stabil sygdom i placeboarmen (51 % vs. 43 %). Selvom LAURA kun inkluderede patienter uden kendte CNS-metastaser ved baseline, blev nogle små eller uopdagede metastaser først identificeret ved central neuroradiologisk review, hvilket viste, at flere patienter faktisk havde CNS-metastaser ved baseline – lidt hyppigere i osimertinib-armen (10 % vs. 7 %). Med hensyn til EGFR-mutationstype havde osimertinib-armen en lidt højere andel med L858R-mutation (48 % vs. 41 %), mens placeboarmen havde flere med Ex19del (59 % vs. 52 %).



Medicinrådets vurdering af population

Overordnet vurderes baselinekarakteristika i de to studiearme at være sammenlignelige.

Patienterne i LAURA-studiet er karakteristiske for en EGFR-muteret NSCLC-population, idet der ses en overvægt af yngre kvinder uden tidligere tobaksforbrug. Aldersfordelingen er sammenlignelig med danske patienter med EGFR-muteret NSCLC, og patienterne havde performance status 0–1, hvilket er i tråd med den gruppe, der i Danmark vurderes egnede til kurativ kemoradioterapi og efterfølgende behandling.

Stadiefordelingen (IIIA–IIIC) afspejler fordelingen blandt danske patienter med inoperabel, lokalt avanceret NSCLC.

Langt størstedelen af patienterne modtog samtidig kemoradioterapi (cCRT), hvilket er i overensstemmelse med dansk praksis. Ved inklusion havde ingen patienter sygdomsprogression, og størstedelen opnåede enten partiel respons eller stabil sygdom – svarende til den målgruppe, der i Danmark vil være kandidater til efterfølgende behandling.

Histologisk havde langt størstedelen af patienterne adenokarcinom, hvilket er forventeligt ved EGFR-muteret NSCLC. De to hyppigste mutationer – exon 19 deletion (Ex19del) og L858R – var nogenlunde ligeligt fordelt og svarer til det, der ses i den danske patientpopulation.

Nedenfor gennemgås de væsentligste forskelle mellem studiepopulationen i LAURA-studiet og danske patienter med NSCLC:

- **Etnicitet:** Studiet inkluderer en større andel asiatiske patienter end hvad der ses i dansk klinisk praksis. Da der ikke er påvist forskelle i behandlingseffekt på tværs af etnicitet, vurderes det usandsynligt, at dette påvirker fortolkningen af studiets resultater. Den høje andel asiatiske patienter afspejles dog i den gennemsnitlige højde og vægt, som indgår i den sundhedsøkonomiske analyse, og som er lavere end blandt danske patienter.
- **Stadieinddeling:** I Danmark benyttes AJCC version 9 til stadieinddeling, mens LAURA-studiet anvender version 8. Version 9 introducerer en opdeling af N2-stadiet i N2a (én mediastinal lymfeknude) og N2b (flere mediastinale lymfeknuder), hvilket i visse tilfælde kan medføre, at patienter med begrænset lymfeknudespredning (N2a) ikke længere klassificeres som stadie III. Medicinrådet vurderer dog, at antallet af sådanne patienter i LAURA-studiet er meget begrænset, og at dette derfor ikke har betydning for tolkningen af resultaterne.
- **Billeddiagnostik:** I Danmark er PET-scanning standard ved udredning forud for kurativ behandling af NSCLC. I LAURA-studiet havde mere end halvdelen af patienterne ikke fået foretaget PET-scanning før kemoradioterapi. Dette medfører en risiko for inklusion af patienter med uopdaget fjernmetastatisk sygdom (stadie IV), som reelt ikke bør modtage behandling rettet mod stadie III. Fravær af PET-scanning kan desuden resultere i upræcis stråleplanlægning med risiko for både underbehandling (utilstrækkelig dækning af sygdomsområder) og overbehandling (for stort strålefelt og øget bivirkningsrisiko).



2.2.2 Intervention

Osimertinib administreres oralt som tabletter 80 mg én gang dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Medicinrådets vurdering af intervention

Ved anbefaling af osimertinib vil dosering i dansk klinisk praksis svare til doseringen i LAURA.

2.2.3 Komparator

Komparator er placebo, hvilket vil sige, at patienterne i komparatorarmen ingen aktiv behandling fik.

Medicinrådets vurdering af komparator

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

2.2.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for følgende effektmål fra LAURA: PFS (BICR), OS, CNS-PFS (BICR), PFS2, TTP, PPS og HRQoL (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L og EQ-VAS) samt sikkerhedsdata.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at ansøger har inkluderet de relevante effekt- og sikkerhedsmål. Effektmålene TTP og PPS bruges kun i den sundhedsøkonomiske vurdering.

2.3 Sammenligning af effekt

2.3.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har udført en direkte sammenligning, som danner grundlag for vurderingen af effektmålene PFS (BICR), OS, CNS-PFS (BICR), PFS2, TTP og PPS, hvor osimertinib sammenlignes med placebo. Test for proportional hazards viser, at hazardratioen for effektmålene mellem interventions- og placeboarmen ikke er konstant over tid.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

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

2.3.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4 indeholder en oversigt over effektestimater fra LAURA.

**Tabel 4. Oversigt over effektestimater i LAURA**

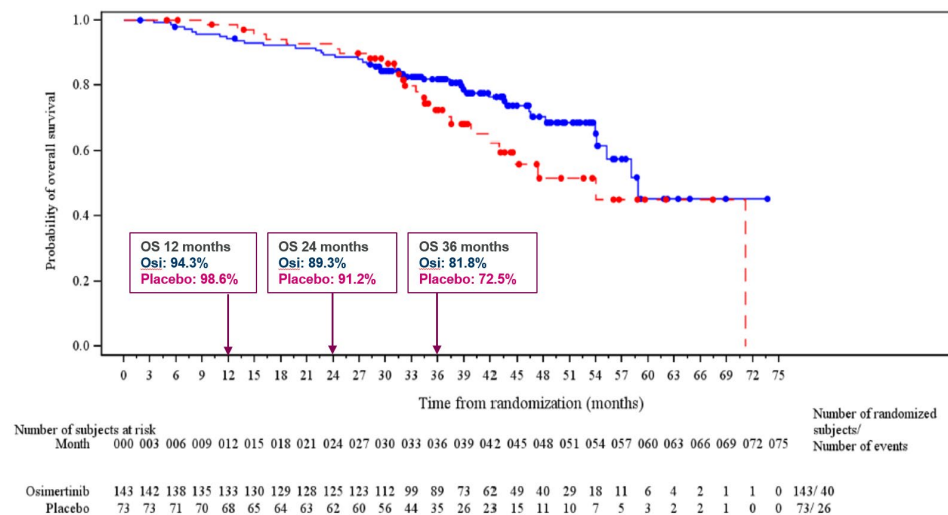
Effektmål	Osimertinib (n = 143)	Placebo (n = 73)	Forskel
OS (datacut: 29. november 2024) [12]			
Hændelser, n (%)	40 (28,0)	26 (35,6)	-7,6 %-point
Median, mdr. (95 % CI)	58,8 (54,1; NC)	54,0 (42,1; NC)	4,8
2-års rate	89,3 %	91,2 %	-1,9 %-point
3-års rate	81,8 %	72,5 %	9,3 %-point
HR (95 % CI)	0,67 (0,40; 1,14)		
PFS (datacut: 5. januar 2024) [17]			
Hændelser, n (%)	57 (39,9)	63 (86,3)	-46,4 %-point
Median, mdr. (95 % CI)	39,1 (31,5; NC)	5,6 (3,7; 7,4)	33,5
1-års rate	74 %	22 %	52 %-point
2-års rate	65 %	13 %	52 %-point
HR (95 % CI)	0,16 (0,10; 0,24)		
CNS-PFS (datacut: 5. januar 2024) [18]			
Hændelser, n (%)	18 (12,6)	26 (35,6)	-23,0 %-point
Median, mdr. (95 % CI)	NC (NC; NC)	14,9 (7,4; NC)	NC
1-års rate	87 %	53 %	34 %-point
2-års rate	83 %	43 %	40 %-point
HR (95 % CI)	0,17 (0,09; 0,32)		
PFS2 (datacut: 5. januar 2024) [12]			
Hændelser, n (%)	34 (23,8)	24 (32,9)	-9,1 %-point
Median, mdr. (95 % CI)	48,2 (44,4; NC)	47,4 (28,2; NC)	0,8
HR (95 % CI)	0,62 (0,35; 1,08)		

Forkortelser: NC = Not Calculable



2.3.3 Samlet overlevelse (OS)

OS-data fra datacut d. 29. november 2024 er præsenteret i Tabel 4, mens Figur 1 viser et Kaplan Meier-plot for OS ved samme datacut.



Figur 1. Kaplan Meier-plot for OS (datacut: 29. november 2024) [9]

Ved datacut d. 29. november 2024 var den mediane opfølgningstid for OS 42,6 måneder i osimertinib-armen og 37,5 måneder i placeboarmen [9]. På dette tidspunkt var 28,0 % af patienterne i osimertinib-armen og 35,6 % i placeboarmen døde [9]. 3-års raten for OS var 81,8 % for osimertinib-armen og 72,5 % for placeboarmen [9]. Den mediane OS var 58,8 måneder i osimertinib-armen, mens den mediane OS var 54,0 måneder i placeboarmen [9]. Der blev ikke påvist en statistisk signifikant forskel i hazard ratio for død mellem osimertinib- og placeboarmen [9]. Størstedelen af de patienter, der oplevede sygdomsprogression, modtog open-label osimertinib, hvilket i kombination med det lave antal dødsfald potentielt kan have bidraget til den insignifikante forskel.

Som tidligere nævnt er antagelsen om proportional hazards ikke opfyldt, hvilket også fremgår af Figur 1, hvor overlevelseskurverne krydser. Dette indikerer, at den relative behandlingseffekt varierer over tid.

Medicinerådets vurdering af samlet overlevelse

Medicinerådet vurderer, at det ikke er muligt at konkludere på effekten af osimertinib på den samlede overlevelse baseret på den direkte sammenligning. Dette skyldes bl.a. det begrænsede antal hændelser i LAURA-studiet (28,0 % i osimertinib-armen vs. 35,6 % i placeboarmen) samt, at den relative behandlingseffekt varierer over tid. Derudover bemærkes det, at patienter med systemisk sygdom blev inkluderet i LAURA-studiet, hvilket kan have medført en underestimering af effekten i komparatorarmen, da disse patienter i klinisk praksis ville have fået osimertinib på grund af fjernmetastatisk sygdom.

Ekstrapolering af samlet overlevelse (OS) til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

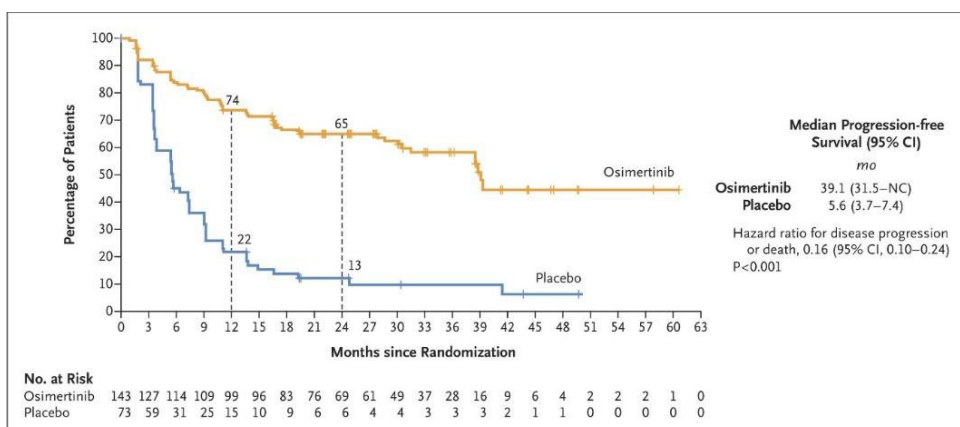
OS-data anvendes ikke direkte i den sundhedsøkonomiske model, hvilket skyldes ansøgers valg af model og det begrænsede antal hændelser i LAURA-studiet, som



ansøger vurderer, ikke muliggør pålidelig ekstrapolering i sig selv. Derfor estimerer ansøger OS for osimertinib og placebo på baggrund af de øvrige bevægelser i modellen og de ekstrapolerede data for TTP, PFS og PPS.

2.3.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS-data fra datacut d. 5. januar 2024 er præsenteret i Tabel 4, og Figur 2 viser et Kaplan Meier-plot for PFS ved samme datacut.



Figur 2. Kaplan Meier-plot for PFS (BICR) (datacut: 5. januar 2024) [17]

Ved datacut d. 5. januar 2024 var den mediane opfølgningstid for PFS 22,0 måneder i osimertinib-armen og 5,6 måneder i placeboarmen [17]. På dette tidspunkt var 39,9 % af patienterne i osimertinib-armen og 86,3 % i placeboarmen progredierede [17]. 2-års raten for PFS var 65 % for osimertinib-armen og 13 % for placeboarmen [17]. Den mediane PFS var 39,1 måneder i osimertinib-armen, mens den mediane PFS var 5,6 måneder i placeboarmen [17]. Ved behandling med osimertinib blev risikoen for sygdomsprogression reduceret med 84 % (HR (95 % CI): 0,16 (0,10; 0,24)) sammenlignet med behandlingen med placebo [17]. Som det fremgår af Figur 2, begynder kurverne at adskille sig fra omkring 2 måneder efter randomisering og forbliver adskilte gennem studiet.

Den lave progressionsfri overlevelse i placeboarmen kan skyldes inklusion af patienter med uerkendt systemisk sygdom, da kun knap halvdelen fik foretaget PET-scanning. Inklusion af systemisk syge patienter kan føre til en hurtigere progression i placeboarmen, mens osimertinib-armen i højere grad beskyttes, hvilket kan risikere i en overestimering af effekten af osimertinib.

Medicinerådets vurdering af progressionsfri overlevelse

Medicinerådet vurderer, at behandling med osimertinib forlænger PFS sammenlignet med placebo, baseret på længere median-PFS og højere PFS-rater i osimertinib-armen. Da proportional hazards ikke er opfyldt, er hazard ratio ikke et pålideligt mål, og effekten bør derfor fortolkes ud fra median og rater.

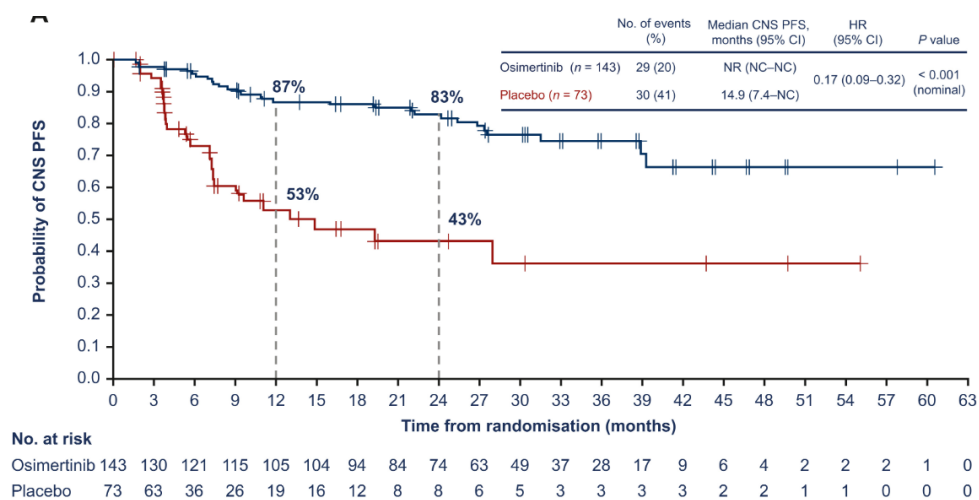


Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse (PFS) til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Fremskrivning af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse er beskrevet i afsnit 3.2.2.

2.3.5 Progressionsfri overlevelse i centralnervesystemet (CNS-PFS)

CNS-PFS-data fra datacut d. 5. januar 2024 er præsenteret i Tabel 4, og Figur 3 viser et Kaplan Meier-plot for CNS-PFS ved samme datacut.



Figur 3. Kaplan Meier-plot for CNS-PFS (BICR) (datacut: 5. januar 2024) [18]

Da den hierarkiske teststrategi i studiet kræver, at samlet overlevelse (OS) først opnår statistisk signifikans, kunne den formelle test af CNS-PFS ikke gennemføres ved det aktuelle datacut, da OS ikke var signifikant ved interimanalysen [12]. Af denne grund bør resultaterne for CNS-PFS fortolkes med forsigtighed.

Ved datacut d. 5. januar 2024 var den mediane opfølgningstid for CNS-PFS 24,6 måneder i osimertinib-armen og 5,7 måneder i placeboarmen [18]. På dette tidspunkt havde 12,6 % af patienterne i osimertinib-armen og 35,6 % i placeboarmen oplevet sygdomsprogression i centralnervesystemet [18]. 2-års raten for CNS-PFS var 83 % for osimertinib-armen og 43 % for placeboarmen [18]. Den mediane CNS-PFS var i osimertinib-armen ikke nået, mens den mediane CNS-PFS i placeboarmen var 14,9 måneder [18]. Ved behandling med osimertinib blev risikoen for sygdomsprogression i centralnervesystemet reduceret med 83 % (HR (95 % CI): 0,17 (0,09; 0,32)) sammenlignet med behandlingen med placebo [18].

Som det fremgår af Figur 3, begynder kurverne at adskille sig fra omkring 2 måneder efter randomisering og forbliver adskilte gennem studiet.

Medicinrådets vurdering af progressionsfri overlevelse i centralnervesystemet

Medicinrådet vurderer, at behandling med osimertinib formentlig forlænger CNS-PFS sammenlignet med placebo, baseret på højere PFS-rater i osimertinib-armen. Selvom formelle statistiske tests ikke kunne gennemføres, og proportional hazards ikke er opfyldt, tyder resultaterne på, at patienter i osimertinib-armen opnår en klinisk relevant



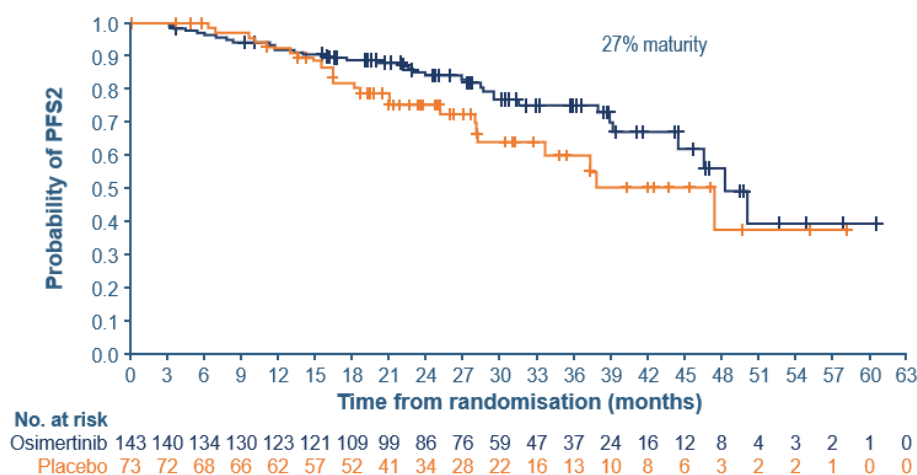
fordel i CNS-PFS. Dette er et vigtigt fund, da patienterne har en høj risiko for hjernemetastaser, hvilket ofte er forbundet med øget sygdomsbyrde, nedsat livskvalitet og kortere medianoverlevelse.

Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse i centralnervesystemet (CNS-PFS) til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Data for CNS-PFS indgår ikke i den sundhedsøkonomiske analyse.

2.3.6 Progressionsfri overlevelse 2 (PFS2)

Progressionsfri overlevelse 2 (PFS2) er defineret som tiden fra randomisering til det tidligste tidspunkt af enten sygdomsprogression efter første dokumenterede progression på efterfølgende behandling eller død – alt efter hvad der indtræffer først. PFS2-data fra datacut d. 5. januar 2024 er præsenteret i Tabel 4, og Figur 4 viser et Kaplan Meier-plot for PFS2 ved samme datacut.



Figur 4. Kaplan Meier-plot for PFS2 (datacut: 5. januar 2024) [9]

Ved datacut d. 5. januar 2024 havde 23,8 % af patienterne i osimertinib-armen og 32,9 % i placeboarmen oplevet sygdomsprogression eller død på den første efterfølgende behandling efter første dokumenterede progression [9]. Den mediane PFS2 var i osimertinib-armen 48,2 måneder, mens den mediane PFS2 i placeboarmen var 47,4 måneder [9]. Der blev ikke påvist en statistisk signifikant forskel i hazard ratio for PFS2 mellem osimertinib- og placeboarmen [9].

Som det fremgår af Figur 4, begynder kurverne at adskille sig omkring 15 måneder efter randomisering og forbliver adskilte gennem studiet.

Medicinrådets vurdering af progressionsfri overlevelse 2

Medicinrådet vurderer, at det ikke er muligt at konkludere på effekten af osimertinib på PFS2 baseret på den direkte sammenligning. Dette skyldes bl.a. det begrænsede antal hændelser i LAURA-studiet samt, at den relative behandlingseffekt varierer over tid.



Forskellen i PFS2 er mindre end for PFS, hvilket indikerer, at efterfølgende behandlinger delvist udligner forskellen mellem grupperne.

Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse 2 (PFS2) til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Data for PFS2 indgår ikke i den sundhedsøkonomiske analyse.

2.3.7 Helbredsrelateret livskvalitet

Data på helbredsrelateret livskvalitet er indsamlet med EORTC QLQ-C30, EuroQol EQ-5D-5L og EQ-5D VAS, som alle blev indsamlet samtidigt. EuroQol EQ-5D-5L bliver brugt i den sundhedsøkonomiske model. Der henvises til Bilag 3 for beskrivelse af livskvalitetsinstrumenterne.

Indsamling af HRQoL-data blev udført ved hjælp af ePRO'er (*electronic Patient-Reported Outcomes*), som patienterne fik udleveret på dagen for randomisering. Data blev indsamlet ved randomisering, derefter ugentligt frem til uge 8 og herefter hver 4. uge (± 3 dage) i behandlingsperioden. Derudover blev der indsamlet data ved behandlingsophør efter BICR-bekræftet sygdomsprogression samt i uge 8 (± 3 dage), uge 16 (± 3 dage) og uge 32 (± 3 dage) efter progression i overlevelsesopfølgningsperioden. For patienter, der afbrød behandlingen før BICR-bekræftet progression, blev data indsamlet ved behandlingsophør og fortsat indsamlet med samme frekvens som i behandlingsperioden under opfølgning for progression, indtil BICR-bekræftet sygdomsprogression. Herefter blev data indsamlet ved sygdomsprogression og i uge 8 (± 3 dage), uge 16 (± 3 dage) og uge 32 (± 3 dage) efter progression.

Den samlede besvarelsesrate for udfyldelse af EORTC QLQ-C30-spørgeskemaerne var høj ved baseline ($>90\%$) og forblev over 70% frem til uge 32, med lignende rater i begge arme. Overordnet kunne der ikke påvises en forskel i patienternes generelle helbredsstatus, livskvalitet, fysiske funktion og træthed, men der ses dog en signifikant øget forekomst af appetittab blandt patienter i osimertinib-armen. Resultaterne kan ses i bilag 1.6.

Den samlede besvarelsesrate for udfyldelse af EQ-5D-5L og EQ VAS spørgeskemaerne var høj ved baseline ($>90\%$) og forblev høj i osimertinib-armen gennem hele studiet, mens besvarelsesraten varierede i placeboarmen efter uge 32. Resultaterne for EQ VAS viser, at patienternes helbredsrelaterede livskvalitet i begge behandlingsarme var forholdsvis sammenlignelige gennem hele studiet. Resultaterne kan ses i bilag 1.4.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at de tilgængelige data indikerer, at der ikke er en væsentlig forskel i HRQoL mellem behandling med osimertinib og placebo. Kemoradioterapi, som begge grupper har modtaget, udgør den primære belastende behandling. Osimertinib tolereres generelt godt, og bivirkningerne er typisk milde til moderate, hvilket kan forklare, at der ikke observeres en markant forskel i livskvalitet mellem grupperne.



2.4 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedspopulationen bestod af alle patienterne i LAURA, som havde modtaget minimum én dosis af behandlingen i enten interventions- eller komparatorarmen. Sikkerhedsdata stammer fra datacut d. 5. januar 2024 efter en median eksponering i osimertinib-armen på 24 måneder og en median eksponering i placeboarmen på 8,3 måneder.

Tabel 5 omfatter uønskede hændelser med startdato på eller efter datoen for den første dosis og frem til maks. 28 dage efter sidste dosis – eller tidligere, hvis patienten udgår før da. Alle tal vedrører derfor behandlingsrelaterede uønskede hændelser.

Tabel 5. Oversigt over sikkerhedsdata fra LAURA (datacut: 5. januar 2024)

	Osimertinib (n = 143)	Placebo (n = 73)	Forskel
Patienter med ≥ 1 uønsket hændelse, n (%)	140 (97,9 %)	64 (87,7 %)	10,2 % (2,3; 18,1)
Patienter med ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse, n (%)	55 (38,5 %)	11 (15,1 %)	23,4 % (12,0; 34,8)
Patienter med ≥ 1 CTCAE grad ≥ 3 uønsket hændelse, n (%)	50 (35,0 %)	9 (12,3 %)	22,6 % (11,8; 33,5)
Patienter med ≥ 1 behandlingsrelaterede uønskede hændelser, n (%)	115 (80,4 %)	30 (41,1 %)	39,3 % (26,3; 52,4)
Patienter, der blev dosisreduceret pga. uønskede hændelser, n (%)	12 (8,4 %)	1 (1,4 %)	7,0 % (1,8; 12,3)
Andel patienter, der stopper i behandling grundet uønskede hændelser, n (%)	18 (12,6 %)	4 (5,5 %)	7,1 % (-0,4; 14,6)

Behandling med osimertinib er forbundet med en højere forekomst og alvorlighedsgrad af uønskede hændelser sammenlignet med placebo.

Tabel 6. Oversigt over alvorlige uønskede hændelser, der er rapporteret i ≥ 2 patienter i en af behandlingsarmene

	Osimertinib (n = 143)	Placebo (n = 73)
	Patienter med uønskede hændelser, n (%)	Patienter med uønskede hændelser, n (%)
Stråleinduceret pneumonitis	15 (10,5)	2 (2,7)
Lungebetændelse	7 (4,9)	3 (4,1)
Mave-tarminfektion	2 (1,4)	0
Pneumonitis	2 (1,4)	0



Den højere forekomst af stråleinduceret pneumonitis i behandlingsarmen (10,7 % vs. 2,7 %) kan både skyldes, at behandlingen øger risikoen hos patienter med baggrundsrisiko efter kemoradioterapi, og at nogle tilfælde reelt er osimertinib-udløst pneumonitis, men klassificeres som stråleinduceret, fordi de opstår inden for seks måneder efter bestråling.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Behandling med osimertinib medfører flere og mere alvorlige uønskede hændelser end placebo. Sikkerhedsprofilen for osimertinib er i overensstemmelse med det kendte toksicitetsbillede for EGFR-hæmmere. De fleste uønskede hændelser er håndterbare, men der skal være opmærksomhed på lungekomplikationer.

2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

En potentiel usikkerhed i overførbareheden af studiets resultater til dansk klinisk praksis er forskellen i intensiteten og doseringen af kemoradioterapi. I Danmark gives typisk tre cyklusser kemoradioterapi med en samlet stråledosis på 60–66 Gy, mens patienter i studiet modtog mindst to cyklusser kemoradioterapi med en stråledosis på 54–66 Gy. Det ukendte gennemsnitlige antal cyklusser og det bredere dosisinterval betyder, at både effekt og bivirkninger kan variere mere i studiet end i dansk praksis.

En anden usikkerhed ved overførbareheden til dansk klinisk praksis vedrører forskelle i diagnostisk praksis. I Danmark får alle patienter med NSCLC en PET-scanning, mens kun omkring halvdelen af patienterne i studiet blev undersøgt med PET. Dette kan have medført, at patienter med uerkendt systemisk sygdom blev inkluderet i studiet. I klinisk praksis burde disse patienter have modtaget osimertinib på grund af deres fjernmetastatiske sygdom, og at de ikke fik det i kontrolarmen kan have medført en underestimering af effekten i komparatorarmen. Samtidig kan tilstedeværelsen af flere systemisk syge patienter øge risikoen for bivirkninger, hvilket skaber en vis usikkerhed om direkte overførbarehed til dansk praksis. Denne usikkerhed gælder dog for begge behandlingsarme.

En tredje usikkerhed vedrører den efterfølgende behandling i de respektive studiearme. I dansk klinisk praksis ville patienter i placeboarmen have modtaget osimertinib som standardbehandling ved progression, mens patienter i osimertinib-armen ikke ville have fået yderligere osimertinib. I studiet modtog 24,2 % af patienterne i placeboarmen imidlertid ikke osimertinib som første efterfølgende behandling, mens 22,2 % af patienterne i osimertinib-armen fik osimertinib som første efterfølgende behandling. Dette kan betyde at samlet overlevelse for komparatorarmen er underestimeret og dermed en overestimeret effektforskel mellem osimertinib og placebo. Denne vanskeliggør en entydig vurdering af, om den observerede effekt skyldes tidlig initiering af osimertinib eller behandling givet ved sygdomsprogression.

En fjerde usikkerhed i vurderingen af den kliniske effekt relaterer sig til studiets anvendelse af en hierarkisk teststrategi, hvor samlet overlevelse (OS) skulle opnå statistisk signifikans, før det sekundære endepunkt CNS-PFS kunne testes formelt. Ved



det aktuelle datacut opnåede OS ikke signifikans, hvilket betyder, at den formelle statistiske test af CNS-PFS ikke kunne gennemføres. Konklusioner om CNS-PFS baseret på den beregnede hazard ratio bør derfor tolkes med forsigtighed, da det statistiske grundlag for at fastslå en reel effekt er begrænset. Kaplan–Meier-kurverne for CNS-PFS antyder dog en mulig effekt, men dette kan ikke bekræftes statistisk under den hierarkiske teststrategi.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse, som tager udgangspunkt i ansøgers sammenligning af behandling med osimertinib over for placebo. Analysens hovedresultat er et estimat for de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) til behandling af lokalt avanceret, inoperabel NSCLC med EGFR exon 19-deletion eller exon 21 (L858R) substitutionsmutation hos patienter, hvis sygdom ikke har udviklet sig under eller efter platinbaseret kemoradioterapi.

Analysen er baseret på ITT-data fra LAURA, hvor der anvendes data for PFS, TTP og PPS, som beskrevet i afsnit 3.2. OS-effekten estimeres indirekte gennem modellens øvrige bevægelser, hvilket er beskrevet i afsnit 3.2. Helbredsrelateret livskvalitet er ligeledes baseret på livskvalitetsdata fra LAURA samt antagelsen om, at patienternes livskvalitet er uafhængig af behandlingstype, se afsnit 3.3.

3.1 Analyseperspektiv

I ansøgers model benyttes et begrænset samfundsperspektiv med en livslang tidshorisont på ca. 40 år, da patienterne i gennemsnit er 61,4 år, baseret på LAURA-studiet. Både QALY-effekten og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år. Modellen har en cykluslængde på 30 dage, og ansøger benytter halvcykluskorrektion (*half-cycle correction*).

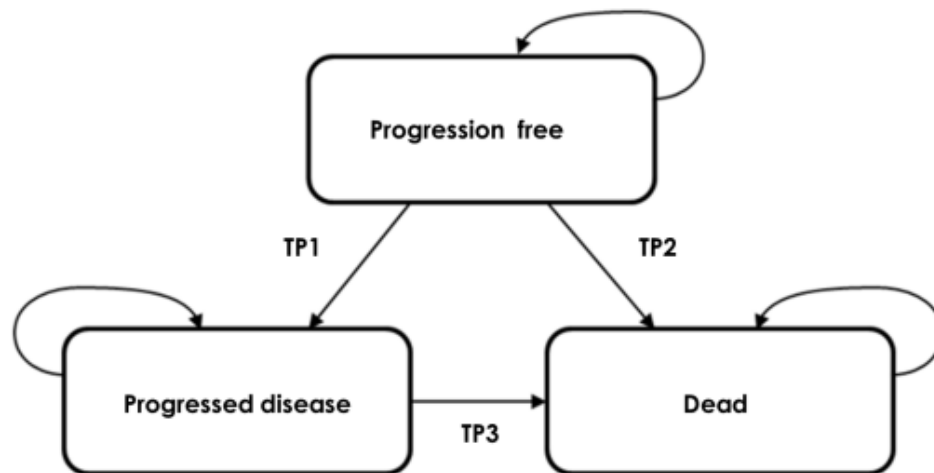
Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådet anvender samme analyseperspektiv som ansøger.

3.2 Model

Ansøger har indsendt en semi-Markov model til at estimere effekten og omkostningerne forbundet med behandling med hhv. osimertinib og placebo. En semi-Markov model tillader, i modsætning til en traditionel Markov-model, at sandsynligheden for at bevæge sig mellem stadierne i modellen kan variere over tid. Ansøger påpeger, at en fordel ved semi-Markov-modellen, at de estimerede overlevelsesestimater altid er "konsistente" (dvs. PFS ikke kan overstige OS).

Strukturen i den sundhedsøkonomiske model er illustreret i Figur 5.



Figur 5. Modelstruktur i ansøgers sundhedsøkonomiske model med de tre helbredsstadier: progressionsfri sygdom (PF), progredieret sygdom (PD) og død.

Der indgår i alt tre helbredsstadier i modellen:

- **Progressionsfri sygdom (PF):** Patienterne er progressionsfrie. Alle patienter starter i PF-stadiet, hvor de modtager behandling med enten osimertinib eller ingen behandling (placebo). I hver af modellens cyklusser kan patienterne enten forblive i PF-stadiet, opleve progression eller dø.
- **Progredieret sygdom (PD):** Patienterne har progredieret sygdom og 2. linjebehandling påbegyndes hos en andel af patienterne.
- **Død**

Som det fremgår af Figur 5 starter alle patienter i PF-stadiet og bevæger sig over tid til helbredsstadiet PD og/eller det absorberende stadie død. Patienternes bevægelser mellem de forskellige helbredstilstande modelleres ud fra transitionssandsynligheder pba. ekstrapolerede forløbsdata, se Tabel 7. Ansøger antager, at transitionssandsynlighederne afhænger af, hvor længe patienterne har tilbragt et stadie og ikke patienterne samlede tid tilbragt i modellen.

Tabel 7. Bevægelser og datagrundlaget som anvendes i den sundhedsøkonomiske model

Bevægelse	Datagrundlag
PF → PD [TP1]	Tid til progression (TTP (PFS-data censureret for død): Estimeret ved brug af parametriske kurver tilpasset til TTP-data fra LAURA-studiet. TTP defineres som tiden fra randomisering til tumorprogression eksplicit (dvs. dødsfald uden progression betragtes som censurerede observationer og ikke som hændelser). Parametriske kurver blev tilpasset TTP-dataene og ekstrapoleret over en livstidshorisont for at beregne TP1. $TP1(t, t - u) = 1 - \frac{S^{TTP}(t)}{S^{TTP}(t - u)}$



Bevægelse	Datagrundlag
PF → Død [TP2]	Pre-progression overlevelse: Estimeret som forskellen i sandsynlighed mellem TPP og PFS, som blev estimeret ved brug af parametriske kurver tilpasset til data fra LAURA-studiet $TP2 = 1 - TP1 - \frac{(S^{PFS}(t))}{S^{PFS}(t-u)}$
PD → Død [TP3]	Post-progression overlevelse (PPS): Estimeret ved brug af parametriske kurver tilpasset til PPS-data fra LAURA-studiet $TP3 = 1 - \frac{(S^{PPS}(t))}{S^{PPS}(t-u)}$

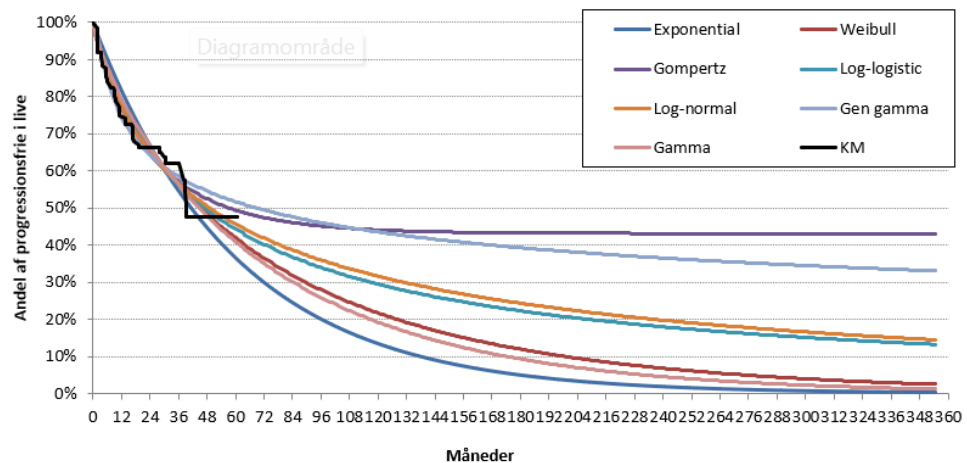
Note: S: forventet overlevelse på tidspunktet t, t: tid0, u: cykluslængde

3.2.1 Ekstrapolering af tid til progression (TTP)

Ansøger fremskriver TTP for osimertinib og placebo på baggrund af data fra LAURA-studiet fra januar 2024, hvor 31,1 % (53 ud af 143) af hændelserne observeret for osimertinib og 84,9 % (62 ud af 73) for placebo. TTP for osimertinib og placebo fremskrives med uafhængige modeller, da antagelsen om proportionale hazards ikke er opfyldt, se Bilag 1.4.

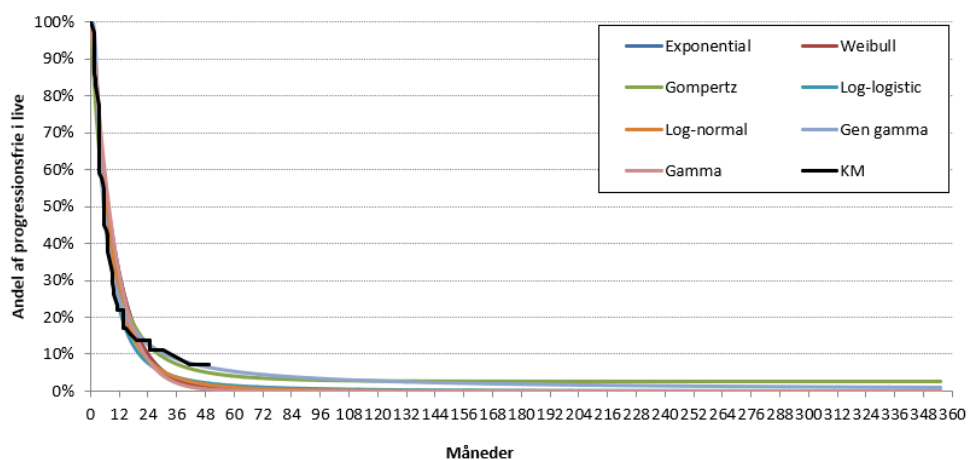
Der ses stor variation i de langsigtede estimater for TTP i osimertinib-armen, hvilket ansøger vurderer skyldes den relativt lave datamodenhed samt usikkerhed i den sidste del af Kaplan-Meier-kurven grundet censureringer. Ansøger vurderer, at de fleste af fremskrivninger overestimerer effekten af osimertinib og dermed estimerer ekstrapoleringer, der ikke er klinisk plausible.

Ansøger vælger at ekstrapolere TTP-data for osimertinib på baggrund af en gamma-fordeling. Valget af gamma-fordelingen baseres på en samlet vurdering af at fordelingen har et godt visuelt fit på det observerede data (se Figur 6) samtidig med at fordelings hazardfunktion visuelt stemmer godt overens med hazardfunktionen for det observerede data (se Figur 22). Gamma-fordelingen er ikke den foretrukne parametriske model, hvis man alene kigger på det statistiske fit, men ansøger vurderer, at gamma-fordelingen giver en mere plausibel fremskrivning af den forventede udvikling i TTP efter det observerede data.



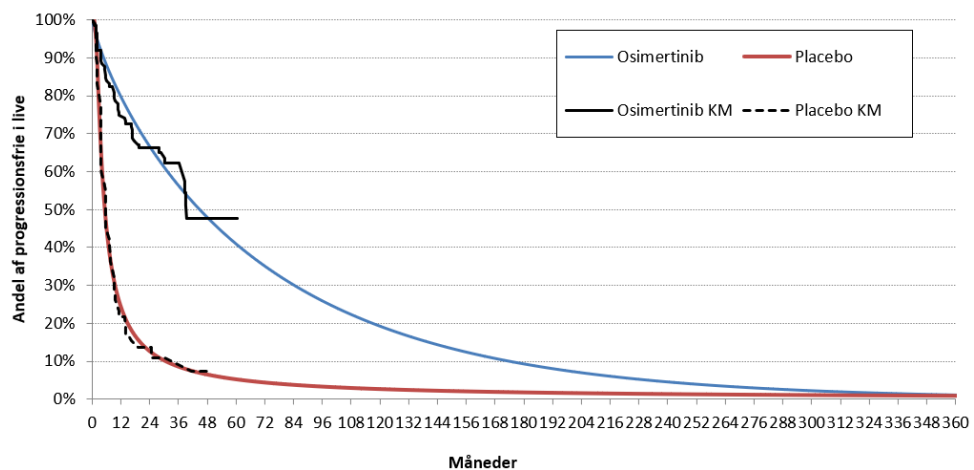
Figur 6. Standard parametrisk ekstrapolering af TTP for osimertinib

Ansøger vælger at ekstrapolere TTP-data for placebo på baggrund af en generaliseret gamma-fordeling. Overordnet set er der meget lidt variation i fremskrivningerne af TTP på tværs af fordelingerne grundet modenheden af data. Ansøger vælger at ekstrapolere TTP-data for placebo på baggrund af en generaliseret gamma-fordeling. Valget af gamma-fordelingen baseres på en samlet vurdering af statistisk fit, visuelt fit på det observerede data (se Figur 7) samtidig med at fordelingsens hazardfunktion visuelt stemmer godt overens med hazardfunktionen for det observerede data (se Figur 22).



Figur 7. Standard parametrisk ekstrapolering af TTP for placebo

De anvendte TTP-kurver og KM-data i ansøgers analyse fremgår af Figur 8.



Figur 8. Observerede og ekstrapolerede TTP-kurver for osimertinib og placebo i ansøgers analyse

Gennemsnitlig og median tid til progression, baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 8.

Tabel 8. Ansøgers antagelser vedr. median og gennemsnitlig TTP, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median TTP fra studiet	Median TTP i modellen	Gennemsnitlig TTP i modellen
Osimertinib	39,3 mdr.	3,7 år (44,4 mdr.)	6,0 år (71,7 mdr.)
Placebo	5,6 mdr.	4,9 mdr.	1,6 år (18,8 mdr.)

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for TTP

Data for osimertinib er forbundet med få hændelser (53 hændelser (31,1 %)), og der er derfor store variationer mellem ekstrapoleringerne. Flere af ekstrapoleringerne er ikke klinisk plausible, da de indebærer, at ca. 20-45 % af patienterne ville være progressionsfrie efter 20 år. Medicinerådet vælger at anvende ansøgers valg af ekstrapolering i Medicinerådets hovedanalyse, hvor 19 % og 5 % er progressionsfrie efter hhv. 10 år og 20 år. Medicinerådet vurderer at det er plausibelt at der vil være en øget risiko for progression i starten, hvorefter risikoen vil falde.

Data for placeboarmen er mere modent (62 hændelser (84,9 %)) og de ekstrapolerede kurver fordeler sig i to forløb, som primært varierer afhængigt af, om risikoen for progression er konstant eller stigende i starten og derefter faldende. For Gompertz og generaliseret gamma, hvor risikoen er stigende i starten og derefter aftager, estimerer en lille andel (<3 %), der er stadig er progressionsfrie ved år 10 og år 20, som værende progressionsfrie ved år 10 og 20. De øvrige fordelinger konvergerer mod 0, og på langt sigt er det kun Gompertz-fordelingen, der viser egentlig plateau-dannelse. Medicinerådet anvender ansøgers valg af den generaliserede gamma-fordeling til ekstrapolering af TTP for placeboarmen, idet Medicinerådet vurderer at det er plausibelt at der vil være risiko for progression tidligt i forløbet, hvorefter risikoen gradvist falder. Medicinerådet vurderer dog, at TTP og PFS, som præsenteres i afsnit 3.2.2, for placeboarmen potentielt er undervurderet grundet den mangelfulde PET-CT-scanning af patienterne inden LAURA-studiets opstart. Hvis eventuel systemisk sygdom ikke er opdaget grundet manglende



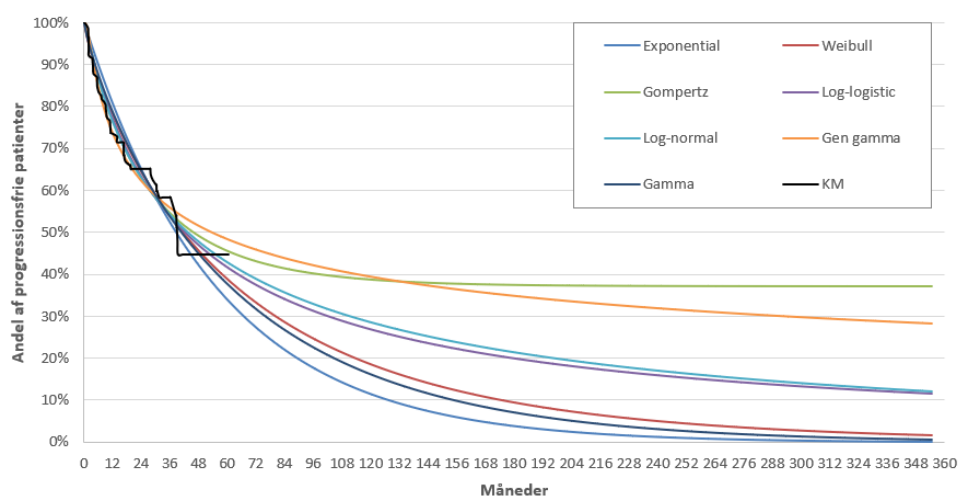
PET-CT-scanninger, vil patienterne i placeboarmen have modtaget suboptimal behandling, idet de ville være kandidater til behandling med osimertinib grundet fjernmetastatisk sygdom (stadie IV). Af den årsag er der risiko for, at niveauet for at TTP for placeboarmen er undervurderet, hvilket bidrager med usikkerhed til analysen.

3.2.2 Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse (PFS)

Ansøger fremskriver PFS for osimertinib og placebo på baggrund af data fra LAURA-studiet fra januar 2024, hvor 39,9 % (57 ud af 143) af hændelserne observeret for osimertinib og 86,3 % (63 ud af 73) for placebo. PFS for osimertinib og placebo ekstrapoleres med uafhængige modeller, da antagelsen om proportionale hazards ikke er opfyldt, se Bilag 1.4.

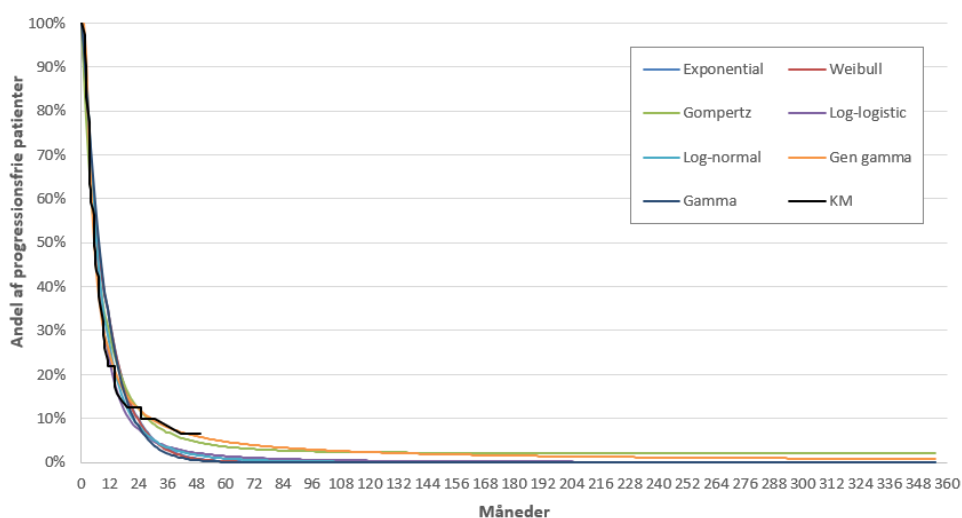
Ligesom for TTP ses der betydelig variation i de langsigtede estimer for PFS i osimertinib-armen. Ansøger vurderer, at flere af fremskrivningerne, der har bedst statistisk fit til det observerede data, overvurderer effekten af osimertinib og dermed resulterer i ekstrapoleringer, der ikke vurderes klinisk plausible.

Ansøger vælger at ekstrapolere PFS-data for osimertinib-armen ved hjælp af en gamma-fordeling. Gamma-fordelingen giver en god visuel fit til hazardfunktionen for det observerede data (se Figur 25) og ansøger begrundet dette med konsistens mellem PFS og TTP i modellen samt at undgå, at kurverne for de to effektmål krydser hinanden.



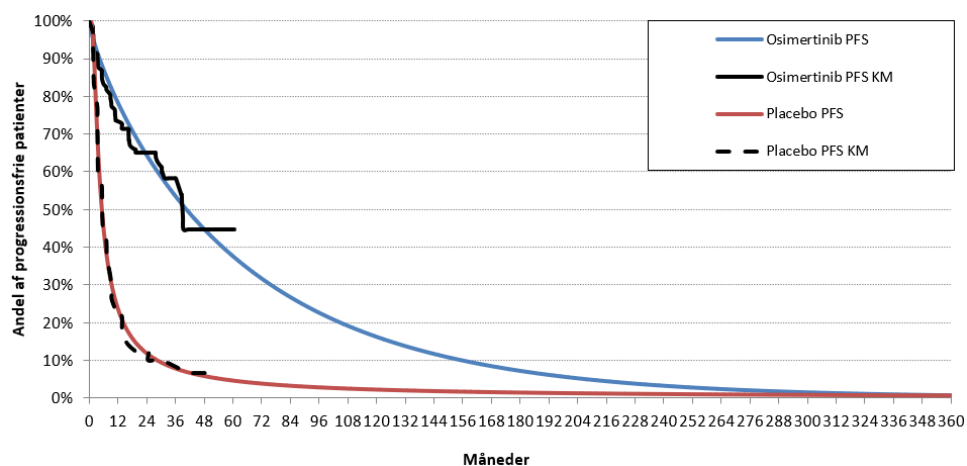
Figur 9. Standard parametrisk ekstrapolering af PFS for osimertinib

Ansøger vælger at ekstrapolere PFS-data for placebo på baggrund af en generaliseret gamma-fordeling. Valget baseres igen på valg af parametrisk model for TTP i placeboarmen, men den generaliserede gamma-fordeling er også den fordeling, der har bedst statistiske og visuelle fit på det observerede data (se Figur 10) og hazardfunktionen for det observerede data, hvor den afspejler det observerede forløb med stigende hazard frem til ca. 6 måneder og derefter gradvis fald (se Figur 25).



Figur 10. Standard parametrisk ekstrapolering af PFS for placebo

De anvendte PFS-kurver og KM-data i ansøgers analyse fremgår af Figur 11.



Figur 11. Observerede og ekstrapolerede PFS-kurver for osimertinib og placebo justeret for dødelighed i baggrundsbefolkningen i begge behandlingsarme i ansøgers analyse

Gennemsnitlig og median progressionsfri overlevelse, baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 9.

Tabel 9. Ansøgers antagelser vedr. median og gennemsnitlig PFS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median PFS fra studiet	Median PFS i modellen	Gennemsnitlig PFS i modellen
Osimertinib	39,1 mdr.	3,3 år (39,4 mdr.)	5,3 år (63,0 mdr.)
Placebo	5,6 mdr.	4,9 mdr.	1,3 år (15,4 mdr.)



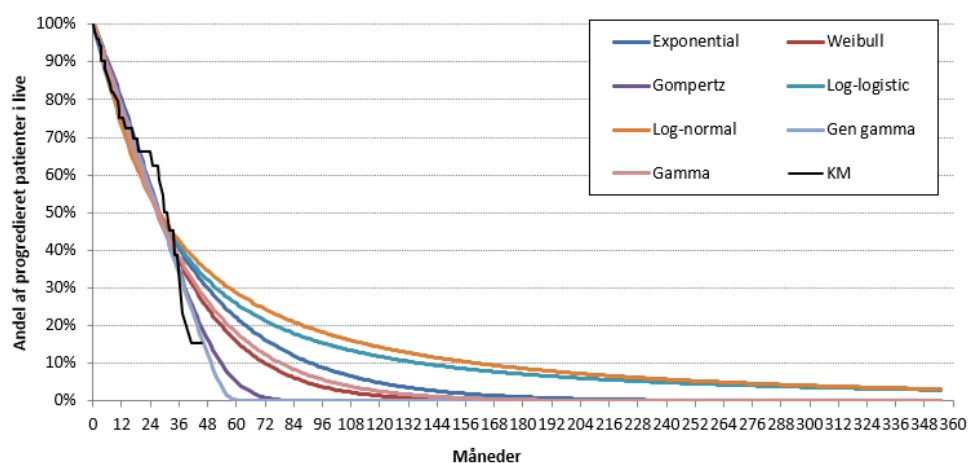
Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Ansøger begrundet valget af parametrisk model med, at TTP og PFS følger samme forløb i modellen. Derfor anvendes den samme parametriske fordeling til ekstrapolering af PFS, som allerede er anvendt for TTP, for at sikre konsistens mellem de to kurver og undgå, at de krydser hinanden. Medicinrådet er enig i ansøgers tilgang og anvender derfor ansøgers valgte fordeling til ekstrapolering af PFS i Medicinrådets analyse.

3.2.3 Ekstrapolering af post-progression (PPS)

Ansøger fremskriver PPS for osimertinib og placebo på baggrund af data fra LAURA-studiet fra januar 2024, hvor 45,3 % (24 ud af 53) af hændelserne observeret for osimertinib og 21 % (13 ud af 62) for placebo. PPS for osimertinib og placebo ekstrapoleres med uafhængige modeller, da antagelsen om proportionale hazards ikke er opfyldt, se Bilag 1.4.

Ansøger har valgt Gompertz-fordelingen til ekstrapolering af PPS for osimertinib-armen på baggrund af en samlet vurdering af statistisk og visuel fit samt klinisk plausibilitet. I den visuelle sammenligning mellem det observerede data og fremskrivning med en Gompertz-fordelingen passer Gompertz bedst til de observerede data (se Figur 12). Ansøger fremhæver også, at der ved valg af Gompertz-fordelingen er en passende stigning i hazardfunktionen over tid, hvilket vurderes at være klinisk foreneligt med et helbredsstadie, hvor progressionsrisikoen er fremtrædende (se Figur 28).



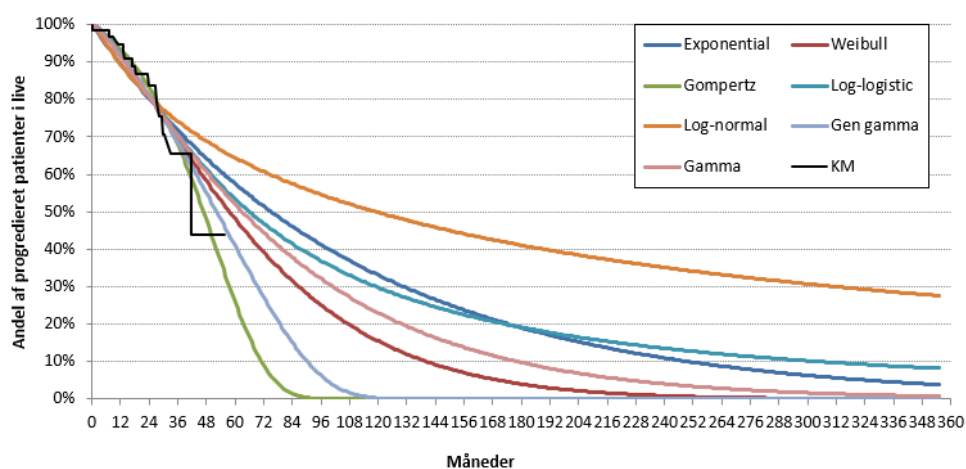
Figur 12. Standard parametrisk ekstrapolering af PPS for osimertinib

For placeboarmen vælger ansøger ligeledes at ekstrapolere PPS på baggrund af en Gompertz-fordeling. Valget af Gompertz-fordelingen baserer ansøger ligesom for osimertinib-armen på bedste statistiske og visuelle fit, hvor ansøger vurderer, at Gompertz-fordelingen giver den mest konservative fremskrivning, især efter 30 måneder, hvor de øvrige modeller divergerer betydeligt (se Figur 13).

Gompertz-fordelingen afspejler ligeledes den observerede udvikling med stigende hazard frem til ca. 6 måneder og derefter gradvis fald, hvilket ikke ses i de øvrige modeller (se Figur 28). På baggrund af de ensartede trends i PPS-data og forløb i

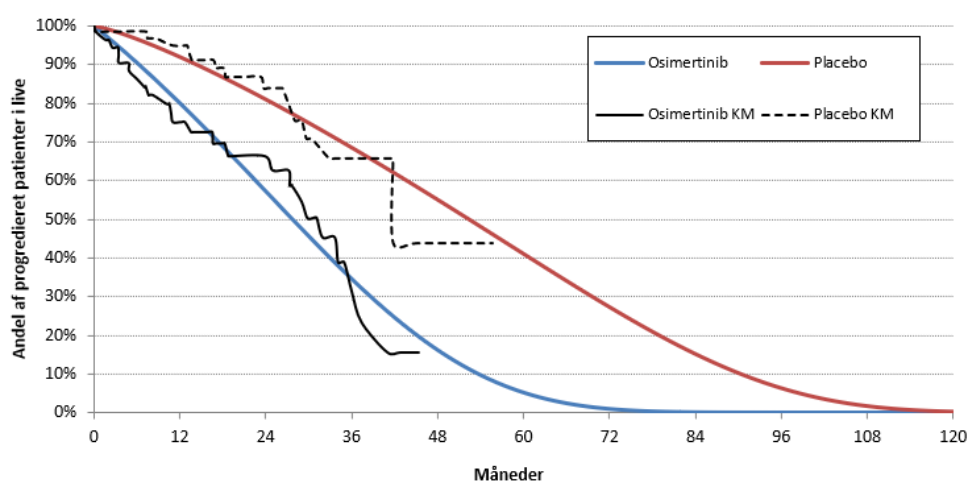


hazarden for begge behandlingsarme vurderer ansøger, at det er mest hensigtsmæssigt at anvende samme fordeling til både osimertinib og placebo.



Figur 13. Standard parametrisk ekstrapolering af PPS for placebo

De anvendte PFS-kurver og KM-data i ansøgers analyse fremgår af Figur 14.



Figur 14. Observerede og ekstrapolerede PPS-kurver for osimertinib og placebo justeret for dødelighed i baggrundsbefolkningen i begge behandlingsarme i ansøgers analyse

Gennemsnitlig og median post-progression overlevelse, baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 10.

Tabel 10. Ansøgers antagelser vedr. median og gennemsnitlig PPS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median PPS fra studiet	Median PPS i modellen	Gennemsnitlig PPS i modellen
Osimertinib	32,0 mdr.	2,3 år (27,6 mdr.)	2,5 år (29,6 mdr.)
Placebo	41,8 mdr.	3,9 år (46,3 mdr.)	3,8 år (45,9 mdr.)



Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PPS

Medicinrådet vurderer, at estimering af overlevelsen for progredierede patienter på osimertinib og placebo er forbundet med usikkerhed grundet det meget sparsomme datagrundlag med lav datamodenhed (45,3 % (24 ud af 53) i osimertinib-armen og 21 % (13 ud af 62) i placeboarmen) for PPS.

Medicinrådet vurderer i overensstemmelse med ansøger, at ekstrapolering af PPS for osimertinib-armen med en gompertz-fordeling er klinisk plausibel og vælger derfor samme tilgang.

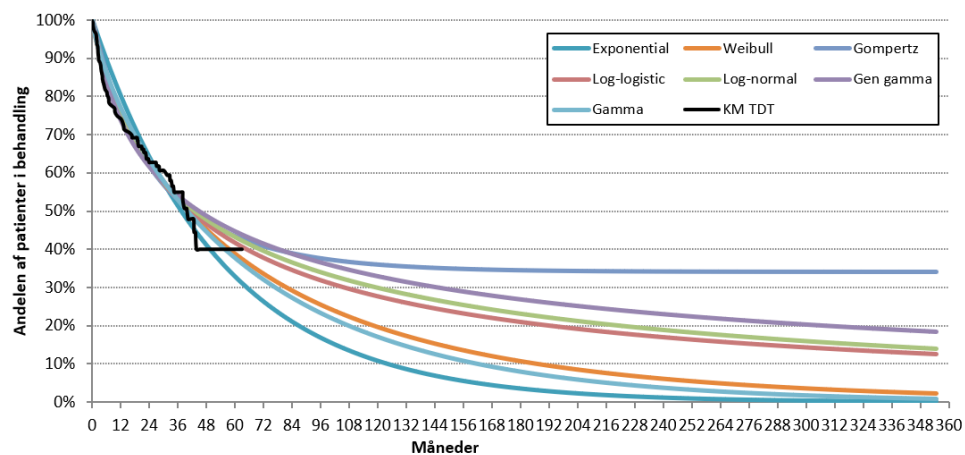
Medicinrådet vurderer ikke, at det er nødvendigt at anvende samme parametriske model til fremskrivning af PPS for begge behandlingsarme, som ansøger ellers vurderer. Selvom hazardfunktionerne for de observerede data i osimertinib- og placeboarmen viser visse ligheder, har de efterfølgende behandlinger, som patienterne modtager i de to arme, forskellig virkningsmekanisme. Det er derfor forventeligt, at udviklingen i hazardfunktionen vil variere mellem armene ved længere opfølgningstid.

Medicinrådet vurderer, at valget af gompertz-fordelingen ved ekstrapolering af PPS for placeboarmen giver anledning til en fremskrivning, der er underestimeret i forhold til klinisk erfaring. Det er i særdeleshed den implikation, at alle patienter i placeboarmen er døde efter 7 år, der vurderes ikke at være i overensstemmelse med erfaringer fra dansk klinisk praksis. Medicinrådet er dog enig med ansøger i, at den valgte parametriske model gerne skal medføre en stigende risiko for død som udtrykt ved en stigende hazard over tid i overensstemmelse med det overordnede forløb i observeret smoothed hazard for placeboarmen. Af de to årsager vælger Medicinrådet den generaliserede gamma-fordeling, da valget af den generaliserede gamma-fordeling resulterer i et mere klinisk plausibelt forløb og stadig indfanger en stigende risiko for død over tid (se Figur 28).

3.2.4 Ekstrapolering af behandlingsvarighed

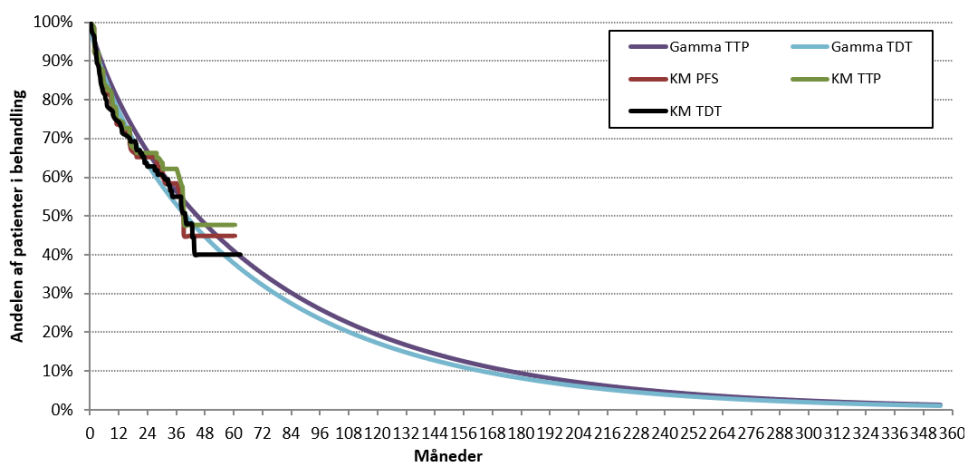
Ansøger fremskriver behandlingsvarigheden (*Time-to-treatment discontinuation* (TDT)) for osimertinib på baggrund af data fra LAURA-studiet fra januar 2024, hvor 45,3 % (24 ud af 53) af hændelserne observeret for osimertinib.

Ansøger vælger at ekstrapolere TDT-data for osimertinib med gamma-fordeling, hvilket er den samme fordeling, som anvendes for PFS og TTP, se Figur. Patienterne behandles til progression og derfor overlapper kurverne for behandlingsvarighed med PFS og TTP, se Figur 16.



Figur 15. Standard parametrisk ekstrapolering af TDT for osimertinib

Den anvendte TDT-kurve og KM-data for TDT, PFS og TTP i ansøgers analyse fremgår af Figur 14.



Figur 16. Observerede og ekstrapolerede TDT-kurve for osimertinib i ansøgers analyse

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for behandlingsvarighed

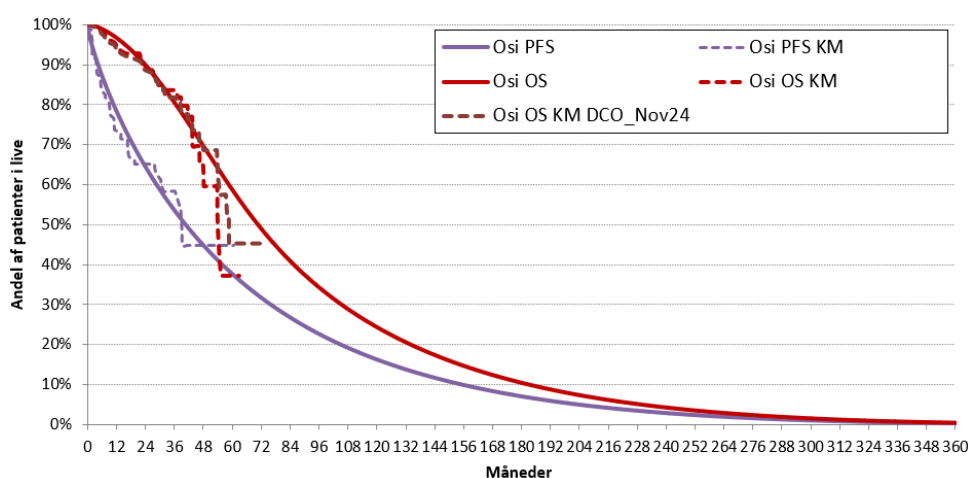
Medicinrådet bemærker, at behandling med osimertinib i LAURA kan fortsættes efter progression, men data viser, at dette var kun tilfældet for få patienter i LAURA-studiet. På den baggrund vurderer Medicinrådet i overensstemmelse med ansøger, at ekstrapolering af TDT for osimertinib-armen med en gamma-fordeling er klinisk plausibelt og vælger derfor samme tilgang.

3.2.5 Estimerede gennemsnitlig tid i modellens stadier

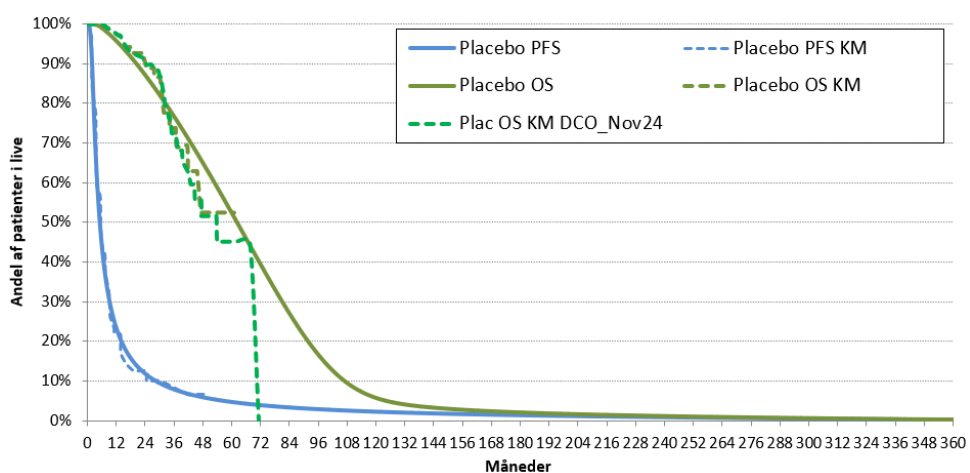
OS-data anvendes ikke direkte i den sundhedsøkonomiske model, hvilket skyldes ansøgers valg af model og det begrænsede antal hændelser i LAURA-studiet, som ansøger vurderer, ikke muliggør pålidelig fremskrivning af samlet overlevelse ud over det observerede data. Derfor estimerer ansøger OS for osimertinib og placebo på baggrund af de øvrige bevægelser i modellen og de ekstrapolerede data for TTP, PFS og PPS.



Den estimerede OS-kurve for osimertinib kan ses i Figur 17, mens den estimerede OS-kurve for placebo kan ses i Figur 18.



Figur 17. Observerede og estimerede PFS- og OS-kurver for osimertinib



Figur 18. Observerede og estimerede PFS- og OS-kurver for placebo

Gennemsnitlig og median samlet overlevelse estimeret på ansøgers ekstrapolerede kurver for PFS, TTP og PPS er præsenteret i Tabel 10.

Tabel 11. Ansøgers antagelser vedr. median og gennemsnitlig OS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median OS fra studiet	Median OS i modellen	Gennemsnitlig OS i modellen
Osimertinib	58,9 mdr.	5,8 år (70,0 mdr.)	7,5 år (89,5 mdr.)
Placebo	54,0 mdr.	4,6 år (55,2 mdr.)	5,0 år (59,7 mdr.)

Tabel 12 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder samt gennemsnitlig tid til progression og død, som benyttes i ansøgers analyse.



Tabel 12. Modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed samt tid i helbredsstadierne PF og PD samt samlet levetid i ansøgers analyse

Behandling	Behandlingsvarighed	PF	PD	Levetid
Osimertinib	5,2 år	5,3 år	2,2 år	7,5 år
Placebo	N/A	1,3 år	3,7 år	5,0 år

Note: PF: progressionsfri sygdom, PD: progredieret sygdom

Medicinrådets vurdering af model og estimerede gennemsnitlig tid i modellens stadier

I osimertinib-armen er der en tendens til, at den samlede overlevelse overvurderes i modellen relativt til den observerede overlevelse. Det ses grafisk i Figur 17 ved et højere niveau for modellens beregnede OS-data. Resultatet af det, er et dårlig fit mellem modellens estimerede OS-data og KM OS-data, hvor medianen for modellens estimerede OS er 70,0 mdr., mens medianen for de observerede OS data er 55,2 mdr.

Det umodne OS-data for osimertinib-armen gør det svært at vurdere, om det estimerede OS-data gennem modellen er pålideligt eller ej. Resultaterne for samlet overlevelse bruges ikke direkte (PFS/PPS i stedet), men den estimerede overlevelse i modellen er afgørende for det samlede resultat. Medicinrådet vurderer, at det umodne OS-data behæfter analysens resultater med væsentlig usikkerhed.

I placeboarmen følger det estimerede OS-data fra modellen KM-data fra de to datacuts fint. Omkring 67 måneder falder OS KM-data ved datacut d. 24. november dog betydeligt uden at det estimerede OS-data fra modellen følger med.

Tabel 12 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder samt gennemsnitlig tid til progression og død, som benyttes i Medicinrådets analyse.

Tabel 13. Modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed samt tid i helbredsstadierne PF og PD samt samlet levetid i Medicinrådets analyse

Behandling	Behandlingsvarighed	PF	PD	Levetid
Osimertinib	5,2 år	5,3 år	2,2 år	7,5 år
Placebo	N/A	1,3 år	4,3 år	5,5 år

Note: PF: progressionsfri sygdom, PD: progredieret sygdom

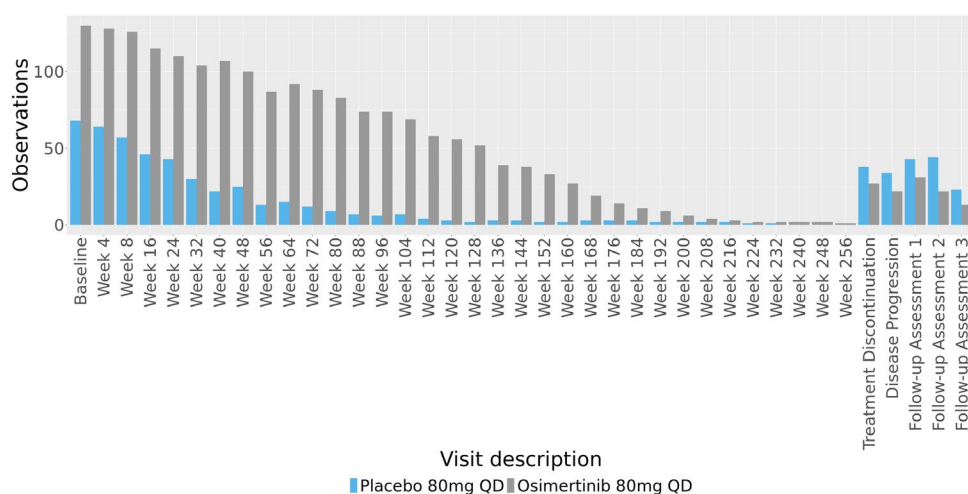
3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I LAURA-studiet blev helbredsrelateret livskvalitet indsamlet med EQ-5D-5L-instrumentet i begge behandlingsarme. EQ-5D-5L-data blev indsamlet ved randomisering, ugentligt op til uge 8 og derefter hver fjerde uge (± 3 dage) under behandlingsperioden. For patienter, der afbrød studiebehandlingen inden BICR-bekræftet progression, blev PRO-data indsamles ved besøget for behandlingsophør og fortsat indsamlet med samme hyppighed som under behandlingsperioden i opfølgningsfasen frem til BICR-bekræftet sygdomsprogression. For alle patienter blev der derudover indsamlet data ved uge 8 (± 3



dage), uge 16 (± 3 dage) og uge 32 (± 3 dage) efter progression i forbindelse med opfølgning på overlevelse.

På tværs af behandlingsarme var der 213 patienter, der besvarede spørgeskemaet minimum én gang, hvilket samlet set giver 2.688 besvarelser. De 2.688 besvarelser fordeler sig således, at 2.253 er registreret før progression og 435 er registreret efter progression. Ydermere er der registreret 64 besvarelser efter censurering for progression, hvilket ikke inkluderes i ansøgers analyse af patienternes helbredsrelateret livskvalitet, fordi de ikke længere repræsenterer den oprindelige intention-to-treat-population. Andelen af besvarelser blandt patienter under risiko for død i osimertinib og placeboarmen i studiet kan ses i Figur 19 og Tabel 35 i Bilag 1.3.



Figur 19. Observationer for EQ-5D-5L for osimertinib og placebo fra LAURA

Til at estimere nytteværdier har ansøger benyttet en lineær MMRM-regression. MMRM-regressionen køres på det censurede datasæt bestående af 2.688 besvarelser. Ansøgers model estimerer stadiespecifikke nytteværdier alene, da nytten ikke vurderes at være forskellig på tværs af behandlingsarmene.

Ansøger har aldersjusteret nytteværdierne i overensstemmelse med Medicinrådets retningslinjer. I Tabel 6 fremgår de estimerede gennemsnitlige nytteværdier for helbredsstadierne.

Tabel 14. Nytteværdier for helbredsstadierne i modellen

	Nytteværdi [95 % CI]	Antal observationer	Instrument	Reference
Progressionsfri	0,917 [0,901; 0,932]	2.253	EQ-5D-5L, danske præferencevægt [19]	LAURA
Progredieret	0,845 [0,802; 0,888]	435		



Ansøger har inkluderet fald i patienternes helbredsrelaterede livskvalitet i forbindelse med behandlingsrelaterede uønskede hændelser af grad 3+ for at reflektere midlertidige ændring i livskvalitet, som patienter oplever som følge af bivirkninger ved behandling.

Faldet i patienternes helbredsrelaterede livskvalitet baseres på litteraturdata målt med forskellige instrumenter og ansøger tager alene højde for behandlingsrelaterede uønskede hændelser, hvis minimum to patienter oplever samme bivirkning. Varigheden af bivirkningernes påvirkning på patienternes helbredsrelaterede livskvalitet er baseret på en vurdering af osimertinib af NICE [20]. Fald i nytteværdi kan ses i Tabel 15.

Tabel 15. Fald i nytteværdi som følge af behandlingsrelaterede bivirkninger i ansøgers analyse

Bivirkning	Fald i nytteværdi	Varighed (dage)	Reference
Pneumonitis	-0,01	14,7	[21]
Diarré	-0,05	5,5	[22]
Stråleinduceret pneumonitis	-0,01	14,7	[21]

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at de estimerede stadiespecifikke nytteværdier er højere end forventeligt. Mere specifikt så er den estimerede nytteværdi for progressionsfri sygdom på 0,92, hvilket er højere end den danske populationsnorm på 0,90 [23]. Den høje nytteværdi for progressionsfri sygdom vurderes urealistisk set i lyset af, at patienter, der har modtaget kurativ kemoradioterapi, ofte er plaget af træthed, åndenød og sej slimhose op til 6 måneder efter behandling. Gener, som vurderes at indvirke på dagligdagens gøremål. Derudover er det forventeligt, at patienter med en sygdom som inoperabel stadie III ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) oplever en højere grad af angst og depression sammenlignet med den generelle befolkning. Samlet set burde det give anledning til en lavere progressionsfri nytteværdi end populationsnormen. Medicinrådet udarbejder derfor en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdien for det progressionsfrie stadie nedjusteres med en arbitrær værdi på 5 %.

De stadiespecifikke nytteværdier estimeres på baggrund af patienternes besvarelser af EQ-5L-5D. Her er der særligt to ting, der besværliggør Medicinrådets overordnede vurdering af nytteværdiernes pålidelighed. Den første er, at ansøger ikke oplyser årsager til manglende besvarelser ej heller om de manglende besvarelser er tilfældige over tid, eller om de afhænger af patienternes karakteristika. Den anden er, at det ikke fremgår om ansøger håndterer manglende besvarelser ved at imputere data eller ej. Begge forhold kan påvirke de estimerede nytteværdier og have betydning for analysens resultat.

Af de behandlingsrelaterede uønskede hændelser vurderer Medicinrådet, at de antagne nyttefald er relativt lave givet alvoren af bivirkningerne. Særligt ved pneumonitis og stråleinduceret pneumonitis af grad 3+ kan der opstå livstruende situationer, hvor behandlingen stoppes og hvor patienten er meget påvirket under sygdommen og i perioden efter. Ligeledes vurderes diarré af grad 3+ at være indgribende for hverdagen og indlæggelseskrævede.



I ansøgers model baseres nyttefaldet for diarré på den estimerede nytteværdi i studiet Nafees et al. (2008) [22]. I Nafees et al. (2008) [22] estimeres nytteværdierne på baggrund af et vignette studie, hvor raske mennesker vurderer livskvaliteten i forskellige scenarier. Medicinrådet erstatter den angivne nytteværdi med den estimerede nytteværdi i Nafees et al. (2017) [24], da nytteværdien her baseres på EQ-5D-data.

3.4 Omkostninger

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

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

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

Ansøger har anvendt doser for osimertinib som beskrevet i afsnit 2.2.2.

Ansøger inkluderer ikke lægemiddelspild forbundet med administration af osimertinib, da det er tabletbehandling.

Ansøger antager en relativ dosisintensitet (RDI) på 100 %. RDI for osimertinib er ikke baseret på studiedata, da der ikke blev indhentet data til beregning af RDI i LAURA studiet. Ansøger forsvarer dog antagelsen med udgangspunkt i meget sammenlignelige deskriptive værdier af total eksponering og faktisk eksponering for patienter, der har modtaget osimertinib.

Ansøger oplyser ydermere, at 8,4 % af patienterne i osimertinib-armen blev dosisreduceret samt at 55,2 % blev behandlingspauseret i LAURA-studiet, jf. Tabel 16, så den gennemsnitlige pauseringsvarighed i osimertinib-armen er 0,5 mdr., jf. Tabel 17.

Tabel 16. Dosisreduktioner og behandlingspauseringer i LAURA-studiet

	Osimertinib (n = 143)	Placebo (n = 72)
Dosisreduktioner	12 (8,4 %)	1 (1,4 %)
Behandlingspauseringer	79 (55,2 %)	21 (29,2 %)

Tabel 17. Oversigt over eksponeringstid i LAURA-studiet

	Osimertinib (n = 143)	Placebo (n = 72)
Gennemsnitlig samlet behandlingsvarighed	23,7 mdr.	11,8 mdr.



	Osimertinib (n = 143)	Placebo (n = 72)
Gennemsnitlig faktiske behandlingseksponeringstid	23,1 mdr.	11,5 mdr.
Gennemsnitlig diskrepans (samlet pauseringsvarighed)	0,5 mdr.	0,2 mdr.

Tabel 16. Ansøgers antagelser om dosering anvendt i ansøgers analyse

Lægemiddel	Dosis	Frekvens	RDI	Reference, RDI
Osimertinib	80 mg	Dagligt	100 %	Antagelse

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende beregning af lægemiddelomkostninger.

Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 17.

Tabel 17. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinerådets hovedanalyse (august 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Osimertinib	80 mg	30 stk. (blister)		Amgros

Medicinerådet vælger at bruge ansøgers antagelse om relativ dosisintensitet. Det bemærkes dog, at der er meget få dosisreduktioner i LAURA og at erfaringen fra dansk klinisk praksis er, at der er betydeligt flere patienter, der dosisreduceres under behandling med osimertinib. En mulig årsag er, at patientpopulationen i LAURA-studiet generelt er yngre og at det ofte er de ældre patienter i Danmark, der dosisreduceres. Der er dog uklart hvor mange og hvor længe patienterne dosisreduceres i dansk klinisk praksis. Medicinerådet udarbejder en følsomhedsanalyse, hvor RDI for osimertinib sættes til 95 %.

3.4.2 Administrationsomkostninger

Administrationsomkostninger inkluderes ikke, da osimertinib administreres oralt, og komparator er placebo.

Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration.



3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at patienter går til rutinemæssig monitorering på hospitalet. Ansøger baserer sine antagelser vedr. frekvens for monitorering på baggrund af ansøgers adspurgte kliniker [25]. Monitoreringsfrekvensen antages at være uafhængig af behandling, men derimod afhænger af helbredsstadiet, da progressionsfrie patienter monitoreres hyppigere end progredierede patienter. Ansøger antager, at monitoreringen består af ambulant besøg hos onkolog, røntgenundersøgelse og CT-skanninger, og ansøger anvender DRG 2025 takster til at estimere omkostningerne. De anvendte enhedsomkostninger fremgår af Tabel 18.

Tabel 18. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers analyse

	Frekvens pr. år		Enhedsomkostning [DKK]	Reference
	Progressionsfri	Progredieret		
Ambulant besøg, onkolog	4 (år 1-2) 2 (år 3+)	4	1.330	DRG 2025: 04MA98, MDC04 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
CT-scanning	4 (år 1-2) 2 (år 3+)	5	2.701	DRG 2025: 30PR06, CT-scanning, kompliceret
Røntgen-scanning	2	1	1.731	DRG 2025: 30PR18, Røntgenundersøgelse (alm), ukompliceret

Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet foretager tilpasninger af de antagne monitoreringsfrekvenser, så de bedre afspejler dansk klinisk praksis. I Medicinerådets analyse tilføjes MR-scanninger 2 gange årligt til begge helbredsstadier, mens antallet af ambulante besøg ændres til 4 gange årligt i den tid patienterne er progressionsfrie for patienterne i osimertinib-armen. Derudover ændres antal CT-scanninger i det progredierede helbredsstadier til 4 gange årligt.

Ressourceforbruget i forbindelse med røntgen fjernes i Medicinerådets hovedanalyse, da dette ikke er rutinemæssig praksis i dansk klinisk praksis.

3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med placebo. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for bivirkninger af grad 3+ relateret til osimertinib og placebo vurderet af investigator fra LAURA-studiet, hvor mindst 2 patienter har oplevet samme uønskede hændelse.



Frekvenserne af de inkluderede uønskede hændelser og de antagne DRG-takster er rapporteret i Tabel 17.

Tabel 19. Frekvenser for og omkostninger til bivirkninger anvendt i ansøgers analyse

	Osimertinib	Placebo	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Pneumonitis	1,4 %	0 %	1.330	DRG 2025: 04MA98
Diarré	1,4 %	0 %	4.977	DRG 2025: 06MA11
Stråleinduceret pneumonitis	1,4 %	0 %	1.330	DRG 2025: 04MA98
Lungebetændelse	2,8 %	4,1 %	22.972	50 %: 04MA13 50 %: 04MA98

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinerådet vurderer, at alle uønskede hændelser kræver indlæggelse. Derfor ændrer Medicinerådet enhedsomkostningerne, så disse dækker over indlæggelser. Pneumonitis og lungebetændelse ændres til DRG 04MA14 Lungebetændelse og pleuritis (34.955 DKK), mens stråleinduceret pneumonitis ændres til DRG 04MA17 Interstitielle lungesygdomme (48.957 DKK).

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og øvrige antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger.

3.4.5 Efterfølgende behandlinger

Efter sygdomsprogression tilbydes patienterne efterfølgende behandling, og ansøger antager, at 100 % patienter modtager efterfølgende behandling baseret på Medicinerådets vurdering af osimertinib til adjuverende behandling af NSCLC [26].

Ansøger antager, at der er to efterfølgende behandlingslinjer efter endt behandling. For at estimere sammensætningen af efterfølgende behandling tager ansøgeren udgangspunkt i dansk klinisk praksis, se Tabel 20.

Tabel 20. Efterfølgende behandling anvendt i ansøgers analyse

Efterfølgende behandling	Osimertinib	Placebo
Første efterfølgende behandlingslinje		
Osimertinib	10 %	100 %
Docetaxel	0 %	0 %



Efterfølgende behandling	Osimertinib	Placebo
Første efterfølgende behandlingslinje		
Platinbaseret kombinationskemoterapi (carboplatin + pemetrexed)	90 %	0 %
Anden efterfølgende behandlingslinje		
Osimertinib	0 %	10 %
Docetaxel	80 %	0 %
Platinbaseret kombinationskemoterapi (carboplatin + pemetrexed)	0 %	90 %
Ingen behandling	20 %	0 %

Ansøger anvender doser for efterfølgende behandling, jf. de respektive lægemidlers produktresuméer. Der antages en RDI på 100 %, se Tabel 21.

De gennemsnitlige behandlingsvarigheder for de efterfølgende behandlinger baseres på forskellige studier. Ansøger skelner mellem patienter, der ikke tidligere har modtaget osimertinib i tidligere linjer (kaldet naive) og patienter, der har modtaget osimertinib tidligere. Hvis en patient har modtaget osimertinib tidligere, men har stoppet behandling af andre grunde end sygdomsprogression, så kan denne patient ved genbehandling med osimertinib udvikle resistens overfor osimertinib hurtigere end naive patienter. Det betyder, at patienter, der genbehandles med osimertinib muligvis oplever tidligere sygdomsprogression end naive patienter. Af samme grund antages en kortere gennemsnitlig behandlingsvarighed for genbehandlede osimertinib-patienter end osimertinib-naive patienter.

Tabel 21. Ansøgers antagelse om dosering og gnsn. behandlingsvarighed

Efterfølgende behandling	Dosis	Frekvens	Relativ dosisintensitet	Gnsn. behandlingsvarighed [30-dages cyklus]	Gnsn. Behandlingsvarighed [kilde]
Osimertinib (naive patienter)	80 mg	Dagligt	100 %	29,3	FLAURA2 (modelleret gennemsnit)
Osimertinib (osimertinib-genbehandlet patienter)	80 mg	Dagligt	100 %	8,7	AURA3 (beregnet gennemsnit baseret på median tid under behandling)



Efterfølgende behandling	Dosis	Frekvens	Relativ dosisintensitet	Gnsn. behandlings-varighed [30-dages cyklus]	Gnsn. Behandlings-varighed [kilde]
Docetaxel	75 mg/m ²	3. uge	100 %	3,0	[27]
Carboplatin	575 mg	3. uge	100 %	2,2	[28]
Pemetrexed	500 mg/m ²	3. uge	100 %	4,3	[29]

Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Samlet set vurderer Medicinerådet, at sammensætningen i de to efterfølgende behandlingslinjer ikke er forbundet med usikkerhed og afspejler dansk klinisk praksis. Ligeledes anvendes ansøgers tilgang og antagelser til estimering af omkostninger forbundet med efterfølgende behandling i Medicinerådets analyse. I Tabel 22 præsenteres lægemiddelpriiserne til efterfølgende behandling, hvor AIP-priser er erstattet med SAIP.

Tabel 22. Lægemiddelpriiser til efterfølgende behandling anvendt i Medicinerådets hovedanalyse (august 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Reference
Osimertinib	80 mg	30 stk. (blister)	■	Amgros
Docetaxel	20 mg/ml	1 ml	■	
Carboplatin (AUC5)	10 mg/ml	45 ml	■	
Pemetrexed	25 mg/ml	4 ml	■	

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 anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger. Ansøgers antagelser vedr. patienternes tidsforbrug er præsenteret i Tabel 23.



Tabel 23. Patienters tidsforbrug i forbindelse med monitorering og administration af efterfølgende behandling anvendt i ansøgers analyse

Tidsforbrug	
Ambulant onkolog besøg, CT-scanning, røntgen-scanning	1 time + 1 time transport
Docetaxel	1 time infusion + 1 time transport
Pemetrexed	3 timer infusion + 1 time transport
Carboplatin (AUC5)	37,5 min infusion + 1 time transport

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 24.

Tabel 24. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinerådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Henvisning
Fremskrivning af PPS for placebo	Gompertz	Generaliseret gamma	Afsnit 3.2.3
Nyttefald i forbindelse med uønskede hændelser	Værdier fra Nafees et al., 2008	Værdier fra Nafees et al., 2017	Afsnit 3.3
Monitoreringstype og -frekvenser	Se Tabel 18	Tilføjer MR-scanning. Fjerner røntgen-scanninger. Ændrer frekvens af CT-scanning og ambulante besøg.	Afsnit 3.4.3
Håndtering af uønskede hændelser	Blanding af ambulant besøg og indlæggelser	Indlæggelser	Afsnit 3.4.4



3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem osimertinib og placebo er ca. [REDACTED] DKK, mens den estimerede QALY-gevinst er 1,4 år (1,3 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY.

Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. 1.030.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 745.000 DKK.

Tabel 25. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Osimertinib	Aktiv monitorering	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	0	0	0
Monitoreringsomkostninger	110.439	97.140	13.298
Bivirkningsomkostninger	2.417	1.437	980
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	1.950.103	0	1.950.103
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	6,3	5,0	1,3
Totale QALY	5,7	4,3	1,4

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår

Beregnet med AIP: 765.594

Beregnet med SAIP: [REDACTED]

Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)

Beregnet med AIP: 745.022

Beregnet med SAIP: [REDACTED]

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet præsenterer følsomhedsanalyser, som tager udgangspunkt i hovedanalysen, se Tabel 26.



Tabel 26. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen		1,4	■	■
Nytteværdien for det progressionsfrie stadie	Værdien nedjusteres med 5 %.	1,2	■	■
RDI for osimertinib	RDI nedjusteres til 95 %	1,4	■	■

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst.

Grundet den væsentlige underliggende strukturelle usikkerhed, som ses i modellen som følge af det umodne data og den indirekte estimering af samlet overlevelse vurderer Medicinrådet, at det ikke er meningsfuldt at præsentere en PSA for sammenligningen af osimertinib og placebo.

3.1 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 27 opsummerer de væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens eventuelle følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 3.6.2.

Tabel 27. Opsummering af de væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Indirekte estimering af OS baseret på få hændelser og kort opfølgningstid Afsnit 3.2.5	OS estimeres indirekte ved fremskrivning af de øvrige effektmål; PFS, TTP og PPS, hvor data er baseret på få	Der er på baggrund af modelstrukturen ikke muligt at modellere anderledes OS-kurver under klinisk plausible antagelser.



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
	hændelser og kort opfølgningstid. Der er usikkerhed om størrelsen på de estimerede OS-effekter for de to behandlinger, da de estimerede OS-kurver fitter KM-data fra LAURA relativt dårligt.	Det er ikke muligt at vurdere om den modellerede OS-gevinst ved behandling med osimertinib er over- eller underestimeret, når man ser på et helt behandlingsforløb.
Relative effekt mellem osimertinib og placebo Afsnit 2.3.4	I LAURA-studiet havde mere end halvdelen af patienterne ikke fået foretaget PET-scanning før kemoradioterapi. Dette medfører en risiko for inklusion af patienter med uopdaget fjernmetastatisk sygdom (stadie IV), som reelt ikke bør modtage behandling rettet mod stadie III. Inklusion af systemisk syge patienter kan føre til en hurtigere progression i placeboarmen, mens osimertinib-armen i højere grad beskyttes, hvilket kan risikere i en overestimering af effekten af osimertinib.	Relativ effekt kan være overestimeret grundet risiko for inklusion af patienter med uopdaget fjernmetastatisk sygdom (stadie IV) som kan have større relativ gevinst, hvorved QALY-effekten potentielt er overestimeret, og ICER'en underestimeret. Størrelsesordenen kan ikke kvantificeres.
Parameter		
RDI for osimertinib Afsnit 3.4.1	Det er usikkert, hvordan RDI for osimertinib vil være i dansk klinisk praksis, idet erfaringen fra dansk klinisk praksis er, at der er betydeligt flere patienter, der dosisreduceres under behandling med osimertinib end i LAURA.	Belyses ved at nedjustere RDI fra 100 % til 95 % i en deterministisk følsomhedsanalyse.



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der ca. 8 patienter om året, der er kandidater til at modtage osimertinib til behandling af inoperabel stadie III ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Hvis osimertinib bliver anbefalet af Medicinrådet som standardbehandling, så forventes det, at alle de kandiderende patienter modtager osimertinib. Hvis osimertinib ikke anbefales, så modtager de kandiderende patienter aktiv monitorering.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at der nok vil være 8 kandiderende patienter om året, men at det ikke er alle patienterne, der vil ende med at få behandlingen. Det kan skyldes, at de selv takker nej til behandlingen grundet individuelle forhold eller af helbredsmæssige årsager ikke vurderes at have gavn af behandlingen. Medicinrådet vurderer, at det nærmere er 6 patienter årligt, der vil ende med at få behandlingen, men at det tal er behæftet med væsentlig usikkerhed set i lyset af det i forvejen meget lave antal kandiderende patienter.

Tabel 28. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Osimertinib	6	6	6	6	6
Aktiv monitorering	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Osimertinib	0	0	0	0	0
Aktiv monitorering	6	6	6	6	6

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af osimertinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 (SAIP). Resultatet er præsenteret i Tabel 29.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 2,8 mio. DKK i år 5.

I analysen tildeles alle omkostningerne til efterfølgende behandling som en engangsudgift ved første påviste progression. Det betyder, at udgifterne til efterfølgende behandling ikke fordeles løbende over årene i budgetkonsekvensanalysen. Dette medfører en overestimering det samlede budgetmæssige konsekvenser for osimertinib og placebo i de første par år. Dette gælder primært for placebo, hvor en stor del af patienterne er progredierede indenfor det første år.



Tabel 29. 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. Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Lungecancer - Kirurgisk behandling [internet]. 2023. (Klinisk Retningslinje | Kræft). Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlcg/dlcg_kir_bh_v.3.0_admgodk_14.12.2023.pdf
2. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27:v1–27.
3. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Kurativ behandling af lokal avanceret ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2024. (Klinisk Retningslinje | Kræft). Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlcg/dlcg_kurativ_bh_lokal_avan_ikke_v.3.0_admgodk_030724.pdf
4. Shang S, Wang R, Wang F, Wu M, Chen D, Yu J. Treatment Patterns for Patients With Unresected Stage III NSCLC: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database. *Front Oncol*. 2022;12:874022.
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2023 [internet]. 2024. Tilgængelig fra: <https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2024/12/DLCR-%C3%85rsrapport-2023.pdf>
6. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res*. 2016;5(3):288–300.
7. Ehrenstein V, Eriksen K, Taylor A, Servidio L, Jakobsen E. Characteristics and overall survival of patients with early-stage non-small cell lung cancer: A cohort study in Denmark. *Cancer Medicine*. 2023;12(1):30–7.
8. Saw SPL, Zhou S, Chen J, Lai G, Ang M-K, Chua K, et al. Association of Clinicopathologic and Molecular Tumor Features With Recurrence in Resected Early-Stage Epidermal Growth Factor Receptor–Positive Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2131892.
9. European Medicines Agency. Produktresumé - Tagrisso. 2025.
10. Medicinrådet. Durvalumab (Imfinzi) [internet]. 2025. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/revurderinger/durvalumab-imfinzi-ikke-smacellet-lungekraeft-stadie-iii>
11. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2024. Tilgængelig fra: <https://filer.medicinraadet.dk/media/po4djred/medicinradets-laegemiddelrekommandation-vedr-laegemidler-til-uhelbredelig-ikke-smacellet-lungekraeft-version-3-2.pdf>



12. European Medicines Agency. Assessment report - Tagrisso. 2024.
13. Medicinrådet. Osimertinib (Tagrisso) [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/o/osimertinib-tagrisso-ikke-smacellet-lungekraeft-med-aktiverende-egfr-mutation>
14. Medicinrådet. Osimertinib (Tagrisso) [internet]. 2024. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/o/osimertinib-tagrisso-adjuverende-behandling-af-ikke-smacellet-lungekraeft>
15. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Pallierende onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekraft uden onkogen drivermutation [internet]. 2024. (Klinisk Retningslinje | Kraft). Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer/opdelt-paa-dmcg/lungetcancer/onkologisk-behandling/dlclg_rl_pall-onk-beh-ikke-smacellet_ikke-onkogen_v1.0_admgodk_12122024.pdf
16. AstraZeneca. A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, international study of osimertinib as maintenance therapy in patients with locally advanced, unresectable EGFR mutation-positive Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) whose disease has not progressed following definitive platinum-based chemoradiation therapy (LAURA). 2023.
17. Lu S, Kato T, Dong X, Ahn M-J, Quang L-V, Soparattanapaisarn N, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III *EGFR* -Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2024;391(7):585–97.
18. Lu S, Ahn M-J, Reungwetwattana T, Özgüroğlu M, Kato T, Yang JC-H, et al. Osimertinib after definitive chemoradiotherapy in unresectable stage III epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer: analyses of central nervous system efficacy and distant progression from the phase III LAURA study. *Annals of Oncology*. 2024;35(12):1116–25.
19. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(4):579–91.
20. Osimertinib for untreated EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (rapid review of TA621).
21. Goeree R, Villeneuve J, Goeree J, Penrod JR, Orsini L, Tahami Monfared AA. Economic evaluation of nivolumab for the treatment of second-line advanced squamous NSCLC in Canada: a comparison of modeling approaches to estimate and extrapolate survival outcomes. *J Med Econ*. 2016;19(6):630–44.
22. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6(1):84.
23. Jensen MB, Jensen CE, Gudex C, Pedersen KM, Sørensen SS, Ehlers LH. Danish population health measured by the EQ-5D-5L. *Scand J Public Health*. 2023;51(2):241–9.



24. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia-Pac J Clin Oncology* [internet]. 2017 [citeret 11. marts 2025];13(5). Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajco.12477>
25. Andersen JL. Ekspertvurdering af Jon Lykkegaard Andersen på stadie III inoperabel NSCLC. Indhentet af AstraZeneca;
26. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. osimertinib til adjuverende behandling af NSCLC [internet]. 2024. Tilgængelig fra: <https://filer.medicinraadet.dk/media/n5xjduam/medicinradets-anbefaling-vedr-osimertinib-til-adjuverende-behandling-af-nsclc-vers-2-0-x.pdf>
27. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu Y-L, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008;372(9652):1809–18.
28. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2288–301.
29. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(7):629–40.
30. AstraZeneca. Data on File: A Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre, International Study of Osimertinib as Maintenance Therapy in Patients with Locally Advanced, Unresectable EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Whose Disease Has Not Progressed Following Definitive Platinum-Based Chemoradiation Therapy (LAURA) Clinical Study report. 2024.
31. Rabin R, Charro FD. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of Medicine*. 2001;33(5):337–43.
32. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365–76.
33. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *JCO*. 1998;16(1):139–44.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft	
Forperson	Indstillet af
Lotte Holm Land <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (repræsenterer også Region Syddanmark)
Medlemmer	Udpeget af
Anja Pagh <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Hjørdis Hjalting Schmidt <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Irina Lodina <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Rikke Andersen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Annie Lorenzen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Niels Christensen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Lungemedicinsk Selskab
Steen Riisgaard de Blanck (næstforperson) <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Kasper Simonsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. oktober 2025	Godkendt af Medicinrådet.



1. Bilag

1.1 Øvrige EMA-godkendte indikationer af osimertinib

Tabel 30. Øvrige EMA-godkendte indikationer af osimertinib inkl. vurdering af Medicinrådet, såfremt indikationen er vurderet i Medicinrådet.

Sygdomsområde	Indikation	Vurdering (hvis vurderet i Medicinrådet)
Ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)	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.	Delvist anbefalet
	• behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden, inoperabel NSCLC, hvis tumorer har EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-substitutionsmutationer, og hvis sygdom ikke er progredieret under eller efter platinbaseret kemo-strålebehandling.	Igangværende
	• førstelinjebehandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC med aktiverende EGFR-mutationer. • behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk EGFR T790M-mutationspositiv NSCLC.	Anbefalet
	Osimertinib i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi er indiceret til:	
	• førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden NSCLC, hvis tumorer har EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-substitutionsmutationer.	



1.2 Efterfølgende behandling i LAURA

Tabel 31. Efterfølgende behandling i LAURA fordelt på datacut i januar 2024 og i november 2024

	Datacut: januar 2024		Datacut: november 2024	
	Osimertinib (n = 143)	Placebo (n = 73)	Osimertinib (n = 143)	Placebo (n = 73)
Ophør af randomiseret studiebehandling, n (%)	63 (44,1)	66 (90,4)	74 (51,7)	69 (94,5)
Enhver efterfølgende kræftbehandling, n (%)	42 (29,4)	57 (78,1)	54 (37,8)	60 (82,2)
Ingen efterfølgende kræftbehandling, n (%)	21 (14,7)	9 (12,3)	20 (14,0)	9 (12,3)
Igangværende randomiseret studiebehandling, n (%)	80 (55,9)	7 (9,6)	69 (48,3)	4 (5,5)
Typer af efterfølgende kræftbehandlinger modtaget i LAURA				
EGFR-TKI, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	28 (19,6) [44,4]	57 (78,1) [86,4]	37 (25,9) [50,0]	60 (82,2) [87,0]
Første eller anden generations EGFR-TKI, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	12 (8,4) [19,0]	7 (9,6) [10,6]	13 (9,1) [17,6]	8 (11,0) [11,6]
Tredje generations EGFR-TKI, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	16 (11,2) [25,4]	52 (71,2) [78,8]	24 (16,8) [32,4]	55 (75,3) [79,7]
Osimertinib, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	15 (10,5) [23,8]	51 (69,9) [77,3]	22 (15,4) [29,7]	54 (74,0) [78,3]
EGFR- og MET-hæmmer – monoklonalt antistof, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	0	0	1 (0,7) [1,4]	0
Cytotoksisk kemoterapi, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	21 (14,7) [33,3]	11 (15,1) [16,7]	28 (19,6) [37,8]	15 (20,5) [21,7]
Platinbaserede komponenter, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	19 (13,3) [30,2]	7 (9,6) [10,6]	25 (17,5) [33,8]	11 (15,1) [15,9]
VEGF-hæmmer – monoklonalt antistof, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	8 (5,6) [12,7]	5 (6,8) [7,6]	10 (7,0) [13,5]	7 (9,6) [10,1]



	Datacut: januar 2024		Datacut: november 2024	
	Osimertinib (n = 143)	Placebo (n = 73)	Osimertinib (n = 143)	Placebo (n = 73)
PD-(L)1-hæmmere - Immunterapi, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	5 (3,5) [7,9]	1 (1,4) [1,5]	6 (4,2) [8,1]	1 (1,4) [1,4]
Andet, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	2 (1,4) [3,2]	2 (2,7) [3,0]	2 (1,4) [2,7]	2 (2,7) [2,9]
Stråleterapi, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	21 (14,7) [33,3]	5 (6,8) [7,6]	28 (19,6) [37,8]	7 (9,6) [10,1]

1.3 Første og anden kræftbehandling efter afsluttet studiebehandling i LAURA

Tabel 32. Første og anden kræftbehandling efter afsluttet studiebehandling i LAURA (datacut: 5. januar 2024)

	Osimertinib (n = 143)	Placebo (n = 73)
Ophør af randomiseret studiebehandling, n (%)	63 (44,1)	66 (90,4)
Første kræftbehandling efter afsluttet behandling		
Ja, n (% af total)	42 (29,4)	57 (78,1)
Nej, n (% af total)	21 (14,7)	9 (12,3)
Typer af første kræftbehandling efter afsluttet behandling		
EGFR-TKI, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	22 (15,4) [34,9]	56 (76,7) [84,8]
Første eller anden generations EGFR-TKI, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	7 (4,9) [11,1]	5 (6,8) [7,6]
Tredje generations EGFR-TKI, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	15 (10,5) [23,8]	51 (69,9) [77,3]
Osimertinib, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør] ¹⁴	14 (9,8) [22,2]	50 (68,5) [75,8]



	Osimertinib (n = 143)	Placebo (n = 73)
Aumolertinib, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	1 (0,7) [1,6]	1 (1,4) [1,5]
Stråleterapi, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	17 (11,9) [27,0]	5 (6,8) [7,6]
Cytotoksisk kemoterapi, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	16 (11,2) [25,4]	3 (4,1) [4,5]
Platinforbindelser, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	14 (9,8) [22,2]	2 (2,7) [3,0]
Folinsyreanaloger (pemetrexed) , n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	9 (6,3) [14,3]	2 (2,7) [3,0]
Taxaner, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	5 (3,5) [7,9]	2 (2,7) [3,0]
Andet ^a , n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	3 (2,1) [4,8]	0
VEGF-hæmmer – monoklonalt antistof, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	5 (3,5) [7,9]	1 (1,4) [1,5]
PD-(L)1-hæmmer – immunterapi, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	4 (2,8) [6,3]	0
Andet, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	2 (1,4) [3,2]	0
Anden kræftbehandling efter afsluttet behandling		
Ja, n (% af total)	14 (9,8)	14 (19,2)
Nej (modtog kun én antikræftbehandling efter afsluttet behandling), n (% af total)	28 (19,6)	43 (58,9)
Typer af anden kræftbehandling efter afsluttet behandling		
Cytotoksisk kemoterapi, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	8 (5,6) [12,7]	8 (11,0) [12,1]
Platinforbindelser, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	5 (3,5) [7,9]	5 (6,8) [7,6]



	Osimertinib (n = 143)	Placebo (n = 73)
Folinsyreanaloger (pemetrexed) , n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	4 (2,8) [6,3]	3 (4,1) [4,5]
Taxaner, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	4 (2,8) [6,3]	3 (4,1) [4,5]
Andet ^b , n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	0	2 (2,7) [3,0]
EGFR-TKI, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	3 (2,1) [4,8]	5 (6,8) [7,6]
Første eller anden generations EGFR-TKI, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	2 (1,4) [3,2]	2 (2,7) [3,0]
Tredje generations EGFR-TKI, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	1 (0,7) [1,6]	3 (4,1) [4,5]
Osimertinib, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	1 (0,7) [1,6]	2 (2,7) [3,0]
Furmonertinib, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	0	1 (1,4) [1,5]
VEGF-hæmmer – monoklonalt antistof, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	3 (2,1) [4,8]	3 (4,1) [4,5]
PD-(L)1-hæmmer – immunterapi, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	2 (1,4) [3,2]	0
Stråleterapi, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	4 (2,8) [6,3]	0
Andet, n (% af total) [% af patienter med behandlingsophør]	0	2 (2,7) [3,0]

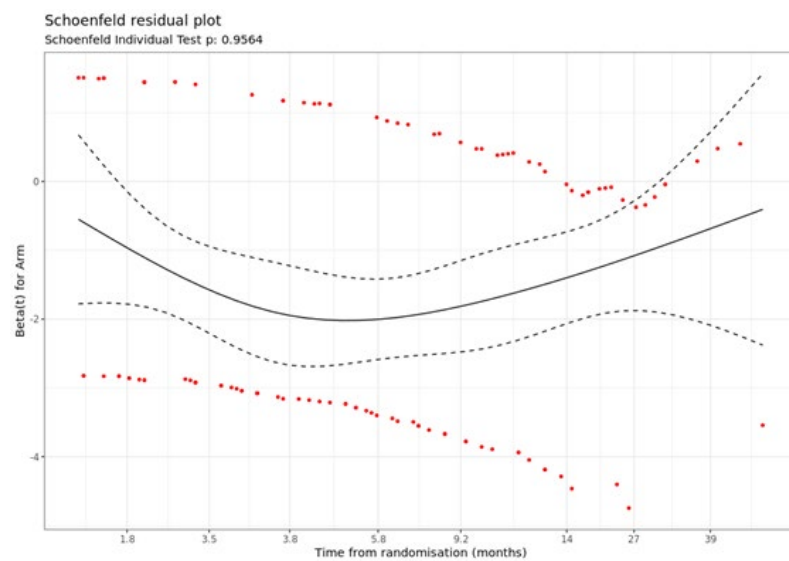
^aOmfatter pyrimidinanaloger og vinkaalkaloider samt analoger.

^bOmfatter podophyllotoxinderivater og pyrimidinanaloger.

Note: En patient kan optræde i flere rækker, hvis vedkommende har modtaget mere end én kræftbehandling efter afsluttet behandling.

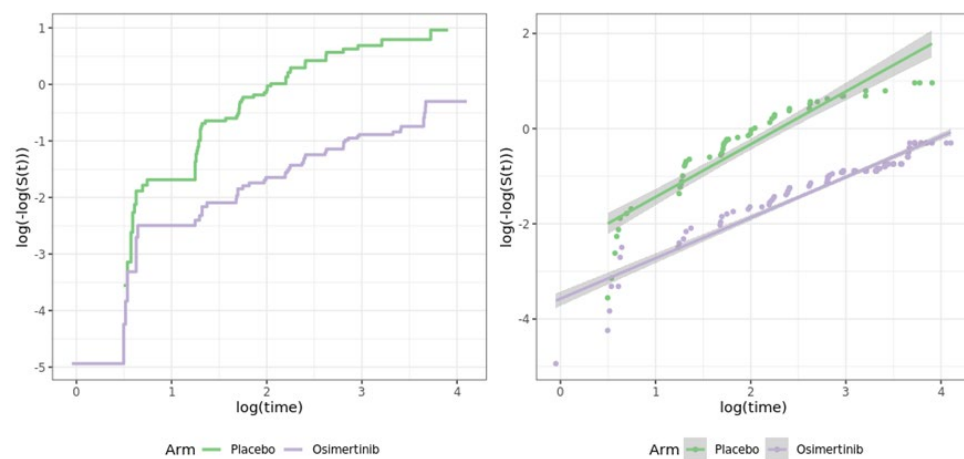


1.4 Vurdering af antagelse om proportionale hazards for TTP



Figur 20. Schoenfeld residual plot for TTP

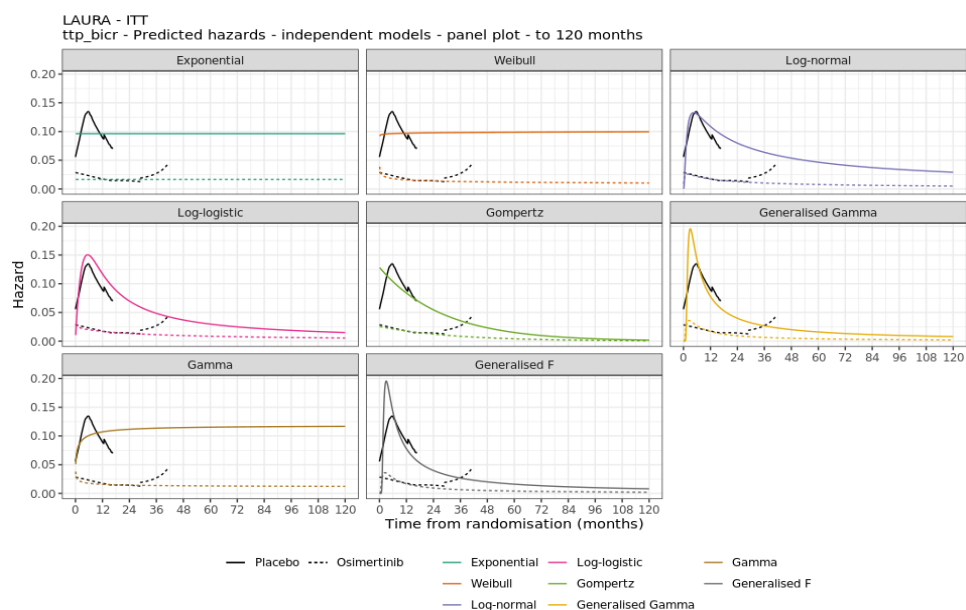
Log cumulative hazards vs. log time



Figur 21. Log-kumulative hazardkurver for TTP

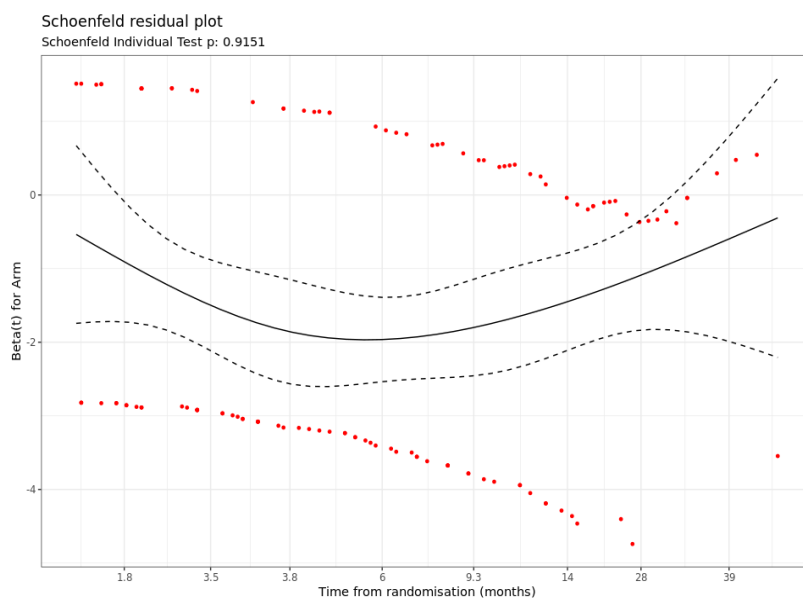


1.5 Hazardfunktioner for standard parametriske ekstrapoleringer af TTP



Figur 22. Hazardfunktioner for standard parametriske ekstrapoleringer af TTP for osimertinib og placebo

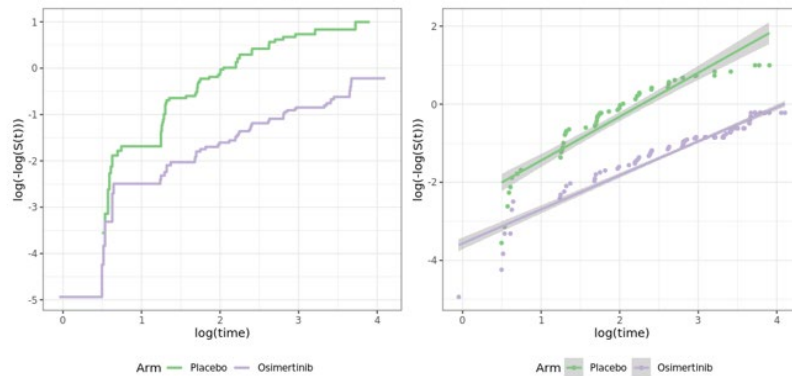
1.6 Vurdering af antagelse om proportionale hazards for PFS



Figur 23. Schoenfeld residual plot for PFS

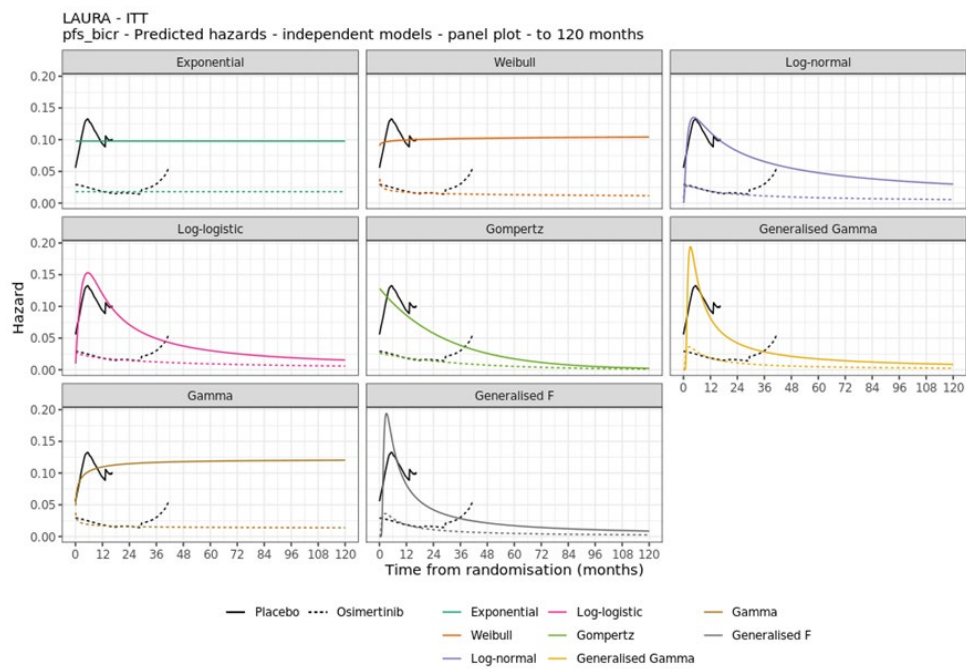


Log cumulative hazards vs. log time



Figur 24. Log-kumulative hazardkurver for PFS

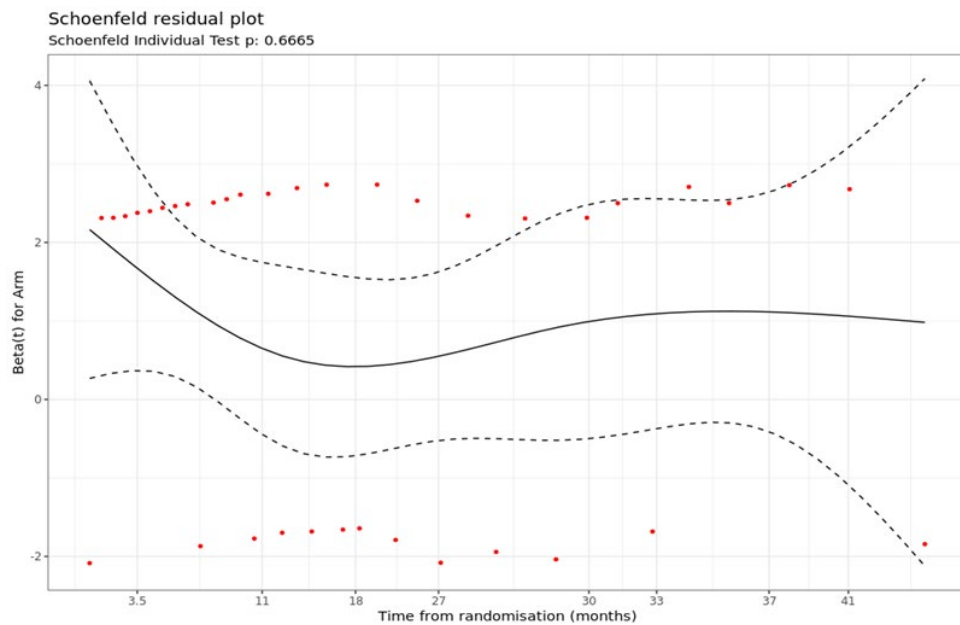
1.7 Hazardfunktioner for standard parametriske ekstrapoleringer af PFS



Figur 25. Hazardfunktioner for standard parametriske ekstrapoleringer af PFS for osimertinib og placebo

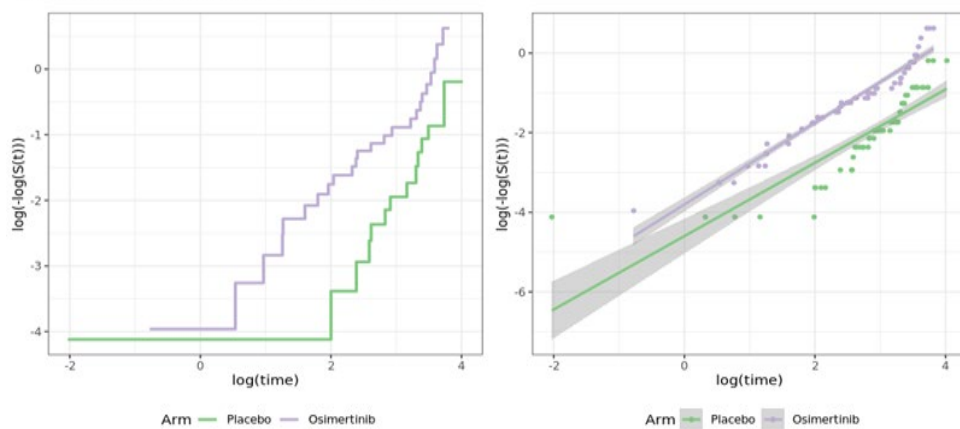


1.8 Vurdering af antagelse om proportionale hazards for PPS



Figur 26. Schoenfeld residual plot for PPS

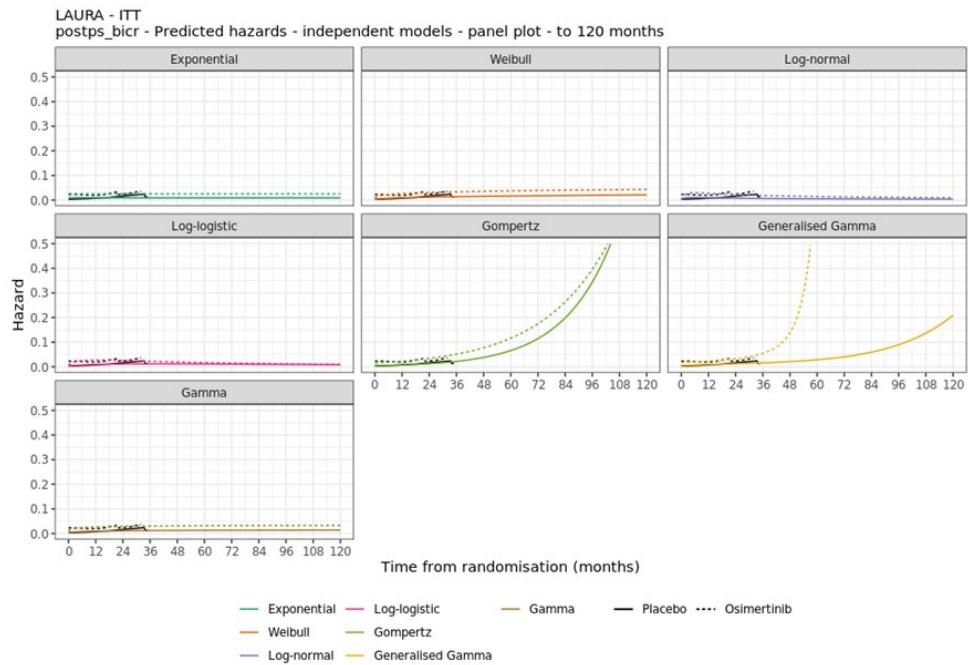
Log cumulative hazards vs. log time



Figur 27. Log-kumulative hazardkurver for PPS



1.9 Hazardfunktioner for standard parametriske ekstrapoleringer af PPS

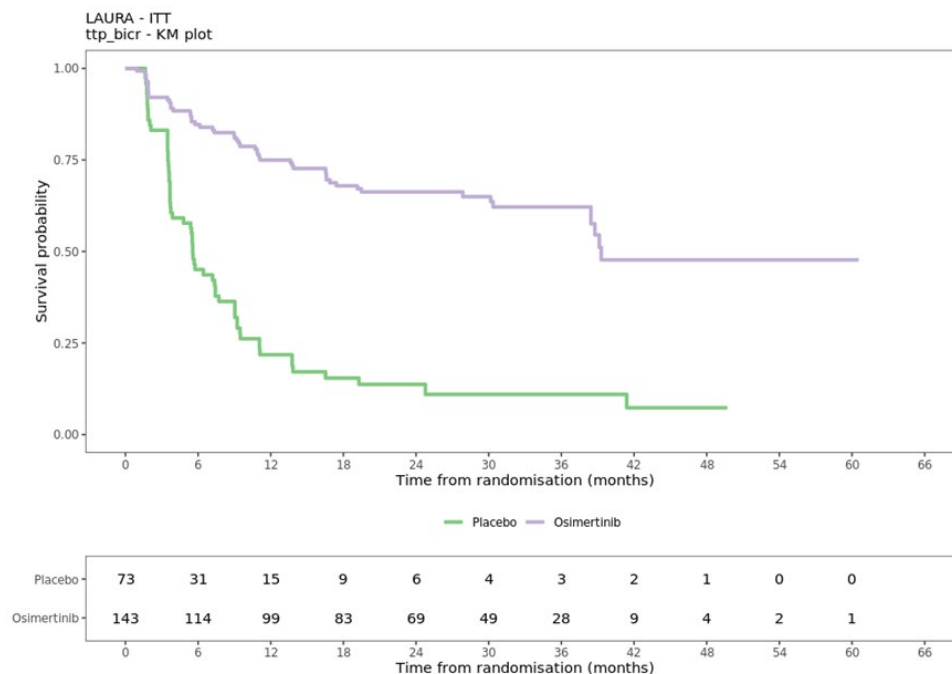


Figur 28. Hazardfunktioner for standard parametriske ekstrapoleringer af PPS for osimertinib og placebo



1.10 Resultater for Tid til Progression

1.10.1 Kaplan Meier-plot for TTP i LAURA



Figur 29. Kaplan Meier-plot for TTP (datacut: 5. januar 2024) [30]

1.10.2 Effektestimer for TTP i LAURA

Tabel 33. Oversigt over effektestimer for TTP i LAURA

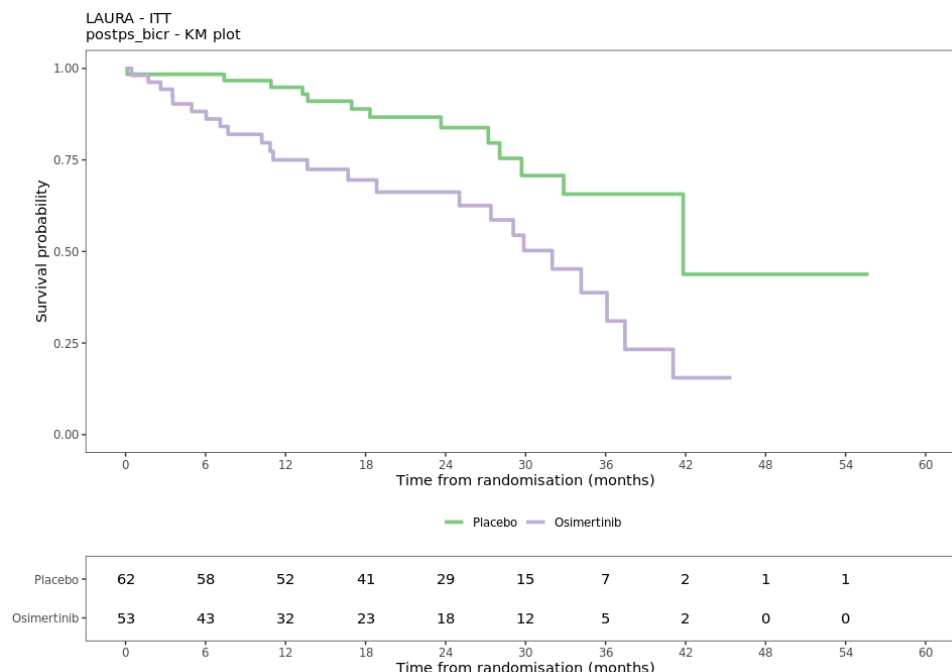
Effektmål	Osimertinib (n = 143)	Placebo (n = 73)	Forskel
TTP (datacut: 5. januar 2024) [30]			
Median, mdr. (95 % CI)	39,3 (38,4; NC)	5,6 (3,7; 7,4)	33,7

Forkortelser: NC = Not Calculable



1.1 Resultater for Post-Progression Survival

1.1.1 Kaplan Meier-plot for PPS i LAURA



Figur 30. Kaplan Meier-plot for PPS (datacut: 5. januar 2024) [30]

1.1.2 Effektestimater for PPS i LAURA

Tabel 34. Oversigt over effektestimater for PPS i LAURA

Effektmål	Osimertinib (n = 143)	Placebo (n = 73)	Forskel
PPS (datacut: 5. januar 2024) [30]			
Median, mdr. (95 % CI)	32,0 (18,8; NC)	41,8 (32,7; NC)	-9,8

1.2 Beskrivelse af EQ-5D-5L og EORTC-QLQ-C30 livskvalitetsværktøjerne

EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet [31]. De fem dimensioner i EQ-5D-5L repræsenterer følgende forskellige helbredsaspekter: bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression. Hver dimension er scoret på en 5-points skala fra 1 (ingen problemer) til 5 (ikke i stand til/svære problemer). EQ-5D-5L besvarelserne præsenteres ved brug af et EQ-5D-index, hvor besvarelserne er vægtet med præferencevægte for de enkelte helbredstilstande fra den generelle danske



befolkning. Det er også dette indeks, der anvendes til beregning af nytteværdier i den sundhedsøkonomiske analyse.

Ved indsamling af EQ-5D-5L besvarelser indsamles desuden besvarelser på skalaen EQ VAS, hvor patienterne angiver deres generelle helbredstilstand på besvarelsesdagen på en skala fra 0 (værst) til 100 (bedst). EQ-VAS og EQ-5D-5L opfanger forskellige aspekter af helbredsrelateret livskvalitet, hvor EQ-VAS alene måler patienternes perspektiv mens EQ-5D-5L indekset er vægtet med den generelle befolknings præferencer for patienternes afrapporterede helbredsrelateret livskvalitet.

EORTC QLQ-C30 er udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft. EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål og i alt 15 domæner, herunder 5 funktionsskalaer, 3 symptomskalaer, 6 enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livskvalitetsscore (GHS) [32]. Der anvendes en scoringsskala fra 0 til 100. En høj score på de 5 funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score på global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de 3 symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. En lille ændring i livskvalitet er defineret som en ændring på 5-10 point i en publikation, hvor størstedelen af patienterne havde brystkræft [33].

1.3 Besvarelsesrater for EQ-5D-5L og EQ-5D VAS i LAURA

Tabel 35. Besvarelsesrater for EQ-5D-5L og EQ-5D VAS i LAURA

Tidspunkt	HRQoL population, n	Mangler, n (%)	Forventes at svare, n	Besvarelser, n (%)
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "at risk" ved tidspunkt X	Antal besvarelser (% af patienter, der forventes at svare)
Baseline	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 13 (9,1 %) Placebo: n = 5 (6,8 %)	Osimertinib: n = 141 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 130 (92,2 %) Placebo: n = 68 (93,2 %)
Uge 4	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 15 (10,5 %) Placebo: n = 9 (12,3 %)	Osimertinib: n = 140 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 128 (91,4 %) Placebo: n = 64 (87,7 %)
Uge 8	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 17 (11,9 %) Placebo: n = 16 (21,9 %)	Osimertinib: n = 138 Placebo: n = 72	Osimertinib: n = 126 (91,3 %) Placebo: n = 57 (79,2 %)



Tidspunkt	HRQoL population, n	Mangler, n (%)	Forventes at svare, n	Besvarelser, n (%)
Uge 16	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 28 (19,6 %) Placebo: n = 27 (37,0 %)	Osimertinib: n = 132 Placebo: n = 66	Osimertinib: n = 115 (87,1 %) Placebo: n = 46 (69,7 %)
Uge 24	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 33 (23,1 %) Placebo: n = 30 (41,1 %)	Osimertinib: n = 127 Placebo: n = 54	Osimertinib: n = 110 (86,6 %) Placebo: n = 43 (79,6 %)
Uge 32	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 39 (27,3 %) Placebo: n = 43 (58,9 %)	Osimertinib: n = 122 Placebo: n = 41	Osimertinib: n = 104 (85,2 %) Placebo: n = 30 (73,2 %)
Uge 40	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 36 (25,2 %) Placebo: n = 51 (69,9 %)	Osimertinib: n = 120 Placebo: n = 34	Osimertinib: n = 107 (89,2 %) Placebo: n = 22 (64,7 %)
Uge 48	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 43 (30,1 %) Placebo: n = 48 (65,8 %)	Osimertinib: n = 113 Placebo: n = 31	Osimertinib: n = 100 (88,5 %) Placebo: n = 25 (80,6 %)
Uge 56	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 56 (39,2 %) Placebo: n = 60 (82,2 %)	Osimertinib: n = 111 Placebo: n = 25	Osimertinib: n = 87 (78,4 %) Placebo: n = 13 (52,0 %)
Uge 64	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 51 (35,7 %) Placebo: n = 58 (79,5 %)	Osimertinib: n = 109 Placebo: n = 22	Osimertinib: n = 92 (84,4 %) Placebo: n = 15 (68,2 %)
Uge 72	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 55 (38,5 %) Placebo: n = 61 (83,6 %)	Osimertinib: n = 108 Placebo: n = 20	Osimertinib: n = 88 (81,5 %) Placebo: n = 12 (60,0 %)
Uge 80	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 60 (42,0 %) Placebo: n = 64 (87,7 %)	Osimertinib: n = 104 Placebo: n = 13	Osimertinib: n = 83 (79,8 %) Placebo: n = 9 (69,2 %)



Tidspunkt	HRQoL population, n	Mangler, n (%)	Forventes at svare, n	Besvarelser, n (%)
Uge 88	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 69 (48,3 %) Placebo: n = 66 (90,4 %)	Osimertinib: n = 95 Placebo: n = 12	Osimertinib: n = 74 (77,9 %) Placebo: n = 7 (58,3 %)
Uge 96	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 69 (48,3 %) Placebo: n = 67 (91,8 %)	Osimertinib: n = 87 Placebo: n = 10	Osimertinib: n = 74 (85,1 %) Placebo: n = 6 (60,0 %)
Uge 104	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 74 (51,7 %) Placebo: n = 66 (90,4 %)	Osimertinib: n = 80 Placebo: n = 9	Osimertinib: n = 69 (86,3 %) Placebo: n = 7 (77,8 %)
Uge 112	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 85 (59,4 %) Placebo: n = 69 (94,5 %)	Osimertinib: n = 73 Placebo: n = 7	Osimertinib: n = 58 (79,5 %) Placebo: n = 4 (57,1 %)
Uge 120	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 87 (60,8 %) Placebo: n = 70 (95,9 %)	Osimertinib: n = 67 Placebo: n = 6	Osimertinib: n = 56 (83,6 %) Placebo: n = 3 (50,0 %)
Uge 128	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 91 (63,6 %) Placebo: n = 71 (97,3 %)	Osimertinib: n = 56 Placebo: n = 6	Osimertinib: n = 52 (92,9 %) Placebo: n = 2 (33,3 %)
Uge 136	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 104 (72,7 %) Placebo: n = 70 (95,9 %)	Osimertinib: n = 52 Placebo: n = 5	Osimertinib: n = 39 (75,0 %) Placebo: n = 3 (60,0 %)
Uge 144	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 105 (73,4 %) Placebo: n = 70 (95,9 %)	Osimertinib: n = 43 Placebo: n = 4	Osimertinib: n = 38 (88,4 %) Placebo: n = 3 (75,0 %)
Uge 152	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 110 (76,9 %) Placebo: n = 71 (97,3 %)	Osimertinib: n = 39 Placebo: n = 4	Osimertinib: n = 33 (84,6 %) Placebo: n = 2 (50,0 %)



Tidspunkt	HRQoL population, n	Mangler, n (%)	Forventes at svare, n	Besvarelser, n (%)
Uge 160	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 116 (81,1 %) Placebo: n = 71 (97,3 %)	Osimertinib: n = 34 Placebo: n = 4	Osimertinib: n = 27 (79,4 %) Placebo: n = 2 (50,0 %)
Uge 168	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73	Osimertinib: n = 124 (86,7 %) Placebo: n = 70 (95,9 %)	Osimertinib: n = 28 Placebo: n = 3	Osimertinib: n = 19 (67,9 %) Placebo: n = 3 (100,0 %)

1.4 Resultater fra EQ-5D VAS

Tabel 36. Opsummering af EQ VAS-data for helbredsrelateret livskvalitet

Tidspunkt	Osimertinib (n = 143)		Placebo (n = 73)	
	n	Gennemsnit (95% CI)	n	Gennemsnit (95% CI)
Baseline	130	76,8 (74,1; 79,5)	68	79,8 (76,4; 83,2)
Uge 4	129	73,7 (70,9; 76,5)	65	77,3 (73,2; 81,4)
Uge 8	127	71 (68,3; 73,7)	58	76,4 (72,2; 80,6)
Uge 16	116	74,6 (71,7; 77,5)	46	76,6 (72,5; 80,7)
Uge 24	110	74,4 (71,5; 77,3)	43	74,7 (70; 79,4)
Uge 32	104	74,6 (71,8; 77,4)	30	73,5 (66,5; 80,5)
Uge 40	107	74,9 (72; 77,8)	22	71,7 (62,7; 80,7)
Uge 48	100	77,5 (74,8; 80,2)	25	74,8 (68,7; 80,9)
Uge 56	87	76,7 (73,9; 79,5)	13	80,8 (73,6; 88)
Uge 64	92	78 (75,2; 80,8)	15	74,2 (63,2; 85,2)
Uge 72	89	76,9 (73,9; 79,9)	13	71,2 (57,9; 84,5)
Uge 80	88	77 (74,2; 79,8)	9	72 (57,9; 86,1)
Uge 88	79	77,7 (74,7; 80,7)	8	69,8 (57,2; 82,4)
Uge 96	79	77,4 (74,1; 80,7)	6	66,8 (46,6; 87)
Uge 104	71	77,2 (74,2; 80,2)	8	79,5 (70,4; 88,6)



Tidspunkt	Osimertinib (n = 143)		Placebo (n = 73)	
Uge 112	62	77,5 (74,3; 80,7)	4	71,3 (50; 92,6)
Uge 120	61	77,1 (73,7; 80,5)	3	76 (56,4; 95,6)
Uge 128	52	76,8 (73,2; 80,4)	2	71 (33,8; 108,2)
Uge 136	44	75,4 (71; 79,8)	3	80 (68,7; 91,3)
Uge 144	39	73,3 (68,1; 78,5)	3	73,3 (40,1; 106,5)
Uge 152	35	75,9 (70,5; 81,3)	2	90,5 (79,7; 101,3)
Uge 160	30	75,2 (70,8; 79,6)	2	87,5 (72,8; 102,2)
Uge 168	22	78,2 (71,1; 85,3)	3	81,3 (68,9; 93,7)

1.5 Besvarelsesrater for EORTC QLQ-C30

Tabel 37. Besvarelsesrater for EORTC QLQ-C30 i LAURA

Tidspunkt	HRQoL population, n	Mangler, n (%)	Forventes at svare, n	Besvarelser, n (%)
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "at risk" ved tidspunkt X	Antal besvarelser (% af patienter, der forventes at svare)
Baseline	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73			
Uge 4	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73			
Uge 8	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73			
Uge 16	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73			



Uge 24	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73			
Uge 32	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73			
Uge 40	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73			
Uge 48	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73			
Uge 56	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73			
Uge 64	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73			
Uge 72	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73			
Uge 80	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73			
Uge 88	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73			
Uge 96	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73			
Uge 104	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73			
Uge 112	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73			



Uge 120	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73			
Uge 128	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73			
Uge 136	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73			
Uge 144	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73			
Uge 152	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73			
Uge 160	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73			
Uge 168	Osimertinib: n = 143 Placebo: n = 73			

1.6 Resultater fra EORTC QLQ-C30

Tabel 38. Opsummerende statistik for helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) målt med EORTC QLQ-C30

Behandlingsarm		n	Estimat (95 % CI)	Estimat for forskel ml. grupper (95 % CI)
EORTC QLQ-C30 spørgeskema: funktionelle/symptomskalaer				
Global helbredsstatus / livskvalitet (GHS/QoL) [§]	Osimertinib	128	-3,9 (-5,98; -1,82)	-1,9 (-5,89; 2,00)
	Placebo	67	-2,0 (-5,30; 1,40)	
Fysisk funktion [§]	Osimertinib	128	-4,0 (-6,06; -1,90)	-0,6 (-4,42; 3,26)
	Placebo	67	-3,4 (-6,63; -0,18)	
Træthed*	Osimertinib	128	5,1 (2,49; 7,68)	1,6 (-3,18; 6,46)



	Placebo	67	3,4 (-0,62; 7,50)	
Appetitløshed*	Osimertinib	128	3,3 (0,50; 6,13)	
				8,1 (2,77; 13,37)
	Placebo	67	-4,8 (-9,25; -0,26)	

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk