

Medicinrådets anbefaling
vedr. amivantamab i
kombination med kemoterapi
til 1. linjebehandling af ikke-
småcellet lungekræft med
EGFR exon 20-insertion

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 26. marts 2025

Ikrafttrædelsesdato 26. marts 2025

Dokumentnummer 209719

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Amivantamab (Rybrevant)

Indikation Amivantamab er indiceret i kombination med carboplatin og pemetrexed til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden NSCLC med aktiverende epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR) exon 20-insertionsmutationer

Lægemiddelfirma Janssen-Cilag

ATC-kode L01FX18

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 6. juni 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 17. oktober 2024

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 17. januar 2025

Rådets anbefaling 26. marts 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 16 uger og 1 dag (81 arbejdsdage)
Der har været clock-stop i sagen fra d. 21. januar 2025 til d. 28. februar 2025, da ansøger ønskede længere tid til prisforhandling.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende lungekræft



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** amivantamab i kombination med carboplatin og pemetrexed til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden ikke-småcellet lungekræft med aktiverende epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR) exon 20-insertionsmutationer.

Medicinerådet vurderer, at tillæg af amivantamab til nuværende standardbehandling (carboplatin og pemetrexed) forlænger tiden til forværring af sygdommen og kan forlænge patienternes levetid. Det er dog usikkert, hvor meget længere overlevelse behandlingen kan medføre, fordi patienterne er fulgt i kort tid i forhold til deres prognose. Tillæg af amivantamab til kemoterapi øger risikoen for alvorlige bivirkninger.

Prisen for amivantamab er høj, og Medicinerådet vurderer, at omkostningerne er for høje i forhold til effekten.

Medicinerådet opfordrer virksomheden til at vende tilbage med en lavere pris.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet amivantamab i kombination med carboplatin og pemetrexed til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med aktiverende epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20-insertionsmutationer (herefter 'EGFR exon 20ins').

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

Ikke-småcellet lungekræft med EGFR exon 20ins-mutationer

I Danmark diagnosticeres omkring 2.800 patienter om året med uhelbredelig NSCLC [1], hvor behandlingsmålet er forlængelse af levetid og symptomlindring. Aktiverende EGFR-mutationer er blandt de hyppigste onkogene mutationer i NSCLC med en frekvens på omkring 12 % af alle nydiagnosticerede tilfælde i Danmark [2]. En af disse mutationer er exon 20ins-mutationer, der forekommer i omkring 4-12 % af alle EGFR-muterede NSCLC-tumorer [3]. Patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC har dårligere prognose end patientgruppen med EGFR-mutationer som helhed med en median overlevelse på ca. 16,2 måneder sammenlignet med 25,5 måneder for patienter med mere klassiske EGFR-mutationer såsom EGFR exon 19-deletion [4].

Det estimeres, at omkring 10-16 patienter om året vil blive diagnosticeret med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC i Danmark, og disse patienter vil være kandidater til behandling med amivantamab kombineret med carboplatin og pemetrexed.

Amivantamab

Amivantamab er et bispecifikt antistof målrettet mod aktiverende og resistente EGFR-mutationer samt MET- (*mesenchymal-epithelial transition*) mutationer og amplifikationer.

Det anbefalede dosisregime fremgår af Tabel 1. Amivantamab administreres som intravenøs injektion én gang om ugen de første fire uger og derefter hver anden uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Amivantamab som monoterapi har indikation til behandling af fremskreden NSCLC med aktiverende EGFR exon 20-insertionsmutationer efter svigt af platinbaseret behandling. Medicinrådet har den 26. april 2023 valgt ikke at anbefale amivantamab til denne indikation [1].

Nuværende behandling i Danmark

Standardbehandlingen i første linje i dansk klinisk praksis er platinbaseret kemoterapi (oftest carboplatin + vinorelbin/pemetrexed) i enkelte tilfælde med tillæg af immunterapi [2]. Der er data, der tyder på, at patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC har manglende eller begrænset effekt af EGFR-TKI'er, fx osimertinib, og anti-PD-



(L)1-immunterapi [2,3]. Efter svigt af platindublet-behandling kan docetaxel eller pemetrexed anvendes.

Effekt og sikkerhed

Vurderingen er baseret på data fra PAPILLON-studiet, som er et randomiseret, open-label, fase III-studie med to behandlingsarme. I alt blev 308 patienter randomiseret 1:1 til at modtage enten amivantamab + kemoterapi eller kemoterapi alene. Ved det seneste data *cut-off* (DCO) for overlevelse efter en median opfølgningstid på 20,9 mdr. var 92 (30 %) af patienterne i den samlede ITT-population døde, og 50 % af patienterne i kontrolarmen havde skiftet til amivantamab monoterapi efter progression.

I Tabel A præsenteres estimater for effekt og sikkerhed fra PAPILLON.

Tabel A. Centrale resultater for effekt og sikkerhed fra PAPILLON

Effekt mål	Amivantamab + kemoterapi (N = 153)	Kemoterapi (N = 155)	Resultat
OS, median og HR (95 % CI)	IN (28,3; IN)	28,6 mdr. (24,4; IN)	HR: 0,76 (0,50; 1,14]
OS – justeret*, median og HR (95 % CI)	IN (28,3; IN)	■	■
PFS, median og HR (95 % CI)	11,4 mdr. (9,8; 13,7)	6,7 mdr. (5,6; 7,3)	HR: 0,40 (0,30; 0,53)
PFS2, median og HR (95 % CI)	IN (22,8; IN)	17,2 mdr. (14,0; 21,5)	HR: 0,49 (0,32; 0,76)
Sikkerhed	N = 151	N = 155	Forskel
Andel med SAE, n (%)	56 (37)	48 (31)	6 %-point (-4,6; 16,6)
Andel med grad ≥ 3 AEs, n (%)	114 (75)	83 (54)	21 %-point (10,6; 31,5)

IN = ikke nået. *Justeret for, at 50 % af patienterne randomiseret til kemoterapi skifter til amivantamab monoterapi efter progression. Denne andenlinjebehandling er ikke anbefalet i Danmark. De viste justerede resultater er baseret på *two-stage estimation* (TSE)-metoden.

Der er især tre kilder til usikkerhed i det kliniske datagrundlag:

- Opfølgningstiden for overlevelse er forholdsvis kort relativt til patienternes prognose. Kun 30 % af de mulige OS-hændelser er registreret ved seneste opfølgning.
- 50 % af patienterne i kemoterapi-armen skifter til behandling med amivantamab monoterapi efter progression. Denne behandling er ikke anbefalet af Medicinrådet [1] og er således ikke standardbehandling i anden linje i Danmark, hvor man i stedet ofte anvender docetaxel. ITT-analysen af overlevelse i PAPILLON er derfor ikke retvisende ift. en potentiel dansk ibrugtagning. Der er anvendt forskellige analyser, som beror på forskellige antagelser, for at justere for behandlingsskift i kontrolarmen. Det er usikkert, hvilken af disse analyser der er mest retvisende for den forventede effekt af amivantamab + kemoterapi i Danmark.



- Der findes ikke opgørelser over karakteristika for danske patienter med EGFR exon 20ins-forandring. Det betyder, at det er vanskeligt at vurdere, om studiepopulationen i PAPILLON er repræsentativ for den danske patientpopulation.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en partitioned survival-model til at estimere omkostningseffektiviteten af amivantamab + kemoterapi til behandling af lokal avanceret eller metastatisk NSCLC med EGFR exon 20-insertionsmutationer.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Medicinrådets ændringer i analysen inkluderer primært valg af metode til justering for overkrydsning som valg af parametriske funktion til fremskrivning af OS-data for både amivantamab og kemoterapi.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem amivantamab + kemoterapi og kemoterapi alene er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,7 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultaterne er behæftet med usikkerheder. De væsentligste usikkerheder relaterer sig lige som i den kliniske gennemgang til overlevelsedata, hvor der som nævnt er en relativ kort opfølgningstid. Da den sundhedsøkonomiske analyse har en tidshorizont på 30 år, er fremskrivningen af OS-data behæftet med stor usikkerhed.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Amivantamab + kemoterapi	Kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	2,9	2,1	0,9
Totale QALY	2,5	1,7	0,7
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 1.265.098	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 1.461.952	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af amivantamab + kemoterapi vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Udføres analysen med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 16 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Ikke-småcellet lungekræft med EGFR exon 20ins-mutation.....	10
1.3	Amivantamab.....	11
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Effekt og sikkerhed	13
2.1	Litteratursøgning.....	13
2.1.1	PAPILLON	13
2.2	Population, intervention, komparator og effektmål.....	15
2.2.1	Population.....	15
2.2.2	Intervention	17
2.2.3	Komparator	17
2.2.4	Effektmål.....	18
2.3	Sammenligning af effekt	18
2.3.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	18
2.3.2	Oversigt over effektestimater	19
2.3.3	Samlet overlevelse (OS)	19
2.3.4	Progressionsfri overlevelse	23
2.3.5	Livskvalitet målt med EORTC-QLQ-C30 og EQ-VAS	26
2.4	Sammenligning af sikkerhed	28
2.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	31
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	32
3.1	Analyseperspektiv	32
3.2	Model.....	32
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	34
3.4	Omkostninger	36
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	36
3.4.2	Administrationsomkostninger	37
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	37
3.4.4	Bivirkningsomkostninger	38
3.4.5	Efterfølgende behandlinger	38
3.4.6	Patientomkostninger	40
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	41
3.6	Resultater.....	41
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	41
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	42
4.	Budgetkonsekvenser	45



4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	45
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	45
5.	Referencer	47
6.	Sammensætning af fagudvalg	49
7.	Versionslog	50
8.	Bilag 1	51
8.1	Efterfølgende behandling i PAPILLON	51
8.2	Subgruppeanalyser – PFS	52
8.3	Opgørelser over indsamlede EQ-5D-5L-besvarelser i PAPILLON	52



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 49.



Begreber og forkortelser

AUC:	Areal under kurven (<i>Area Under the Curve</i>)
BSA:	Legemsoverflade (<i>Body Surface Area</i>)
DLCG:	Dansk Lunge Cancer Gruppe
DLCR:	Dansk Lunge Cancer Register
EGFR:	Epidermal vækstfaktorreceptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
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>
NSCLC:	<i>Ikke småcellet lungekræft (Non-Small Cell Lung Cancer)</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
PD-L1:	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression-free survival</i>)
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet amivantamab i kombination med carboplatin og pemetrexed til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med aktiverende EGFR exon 20-insertionsmutationer.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Janssen-Cilag, som fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 27. juni 2024.

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

1.2 Ikke-småcellet lungekræft med EGFR exon 20ins-mutation

Omkring 4.800 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [4]. Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % NSCLC [5].

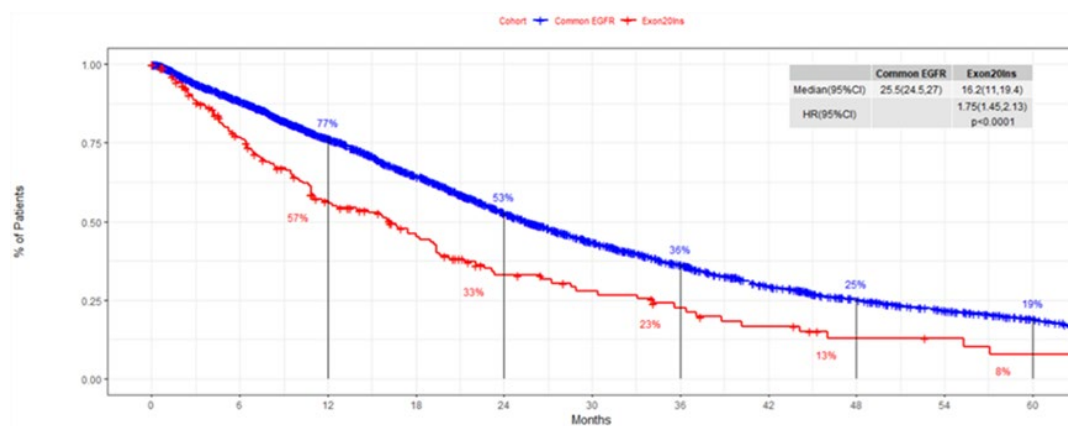
Symptomer på lungekræft kan være hoste, åndenød og smerter i brystkassen. Hvis kræften spreder sig til andre organer (f.eks. andre strukturer i brystkassen, knogler eller hjerne), kan patienterne få symptomer fra disse i form af kvalme, opkast, smerter, forvirring og kognitive problemer.

Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG) og Dansk Lunge Cancer Registers (DLCR) seneste årsrapport for danske patienter med lungekræft viser, at omkring 2.800 patienter om året diagnosticeres med uhelbredelig sygdom, som klassificeres som stadie IIIB-IV sygdom. 1- og 5-årsoverlevelseshraten for danske patienter med lungekræft i stadie IIIB-IV var i 2020 hhv. ca. 45 % og 9 % [6].

Behandlingsmålet for uhelbredelig NSCLC er levetidsforlængelse og symptomlindring. Der findes en række forskellige behandlingsmuligheder, og behandlingsvalget er især afhængigt af tumorkarakteristika. Hvis tumoren har mutationer, som en behandling kan målrettes mod, er en såkaldt targeteret behandling førstevalg. En af de hyppigste onkogene forandringer i NSCLC er aktiverende EGFR-mutationer. De findes langt overvejende hos patienter med ikke-planocellulær NSCLC og har en frekvens på ca. 12 % af alle nydiagnosticerede tilfælde af NSCLC i Danmark [7]. Over 90 % af mutationer i EGFR er enten exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-mutation [8], herefter omtalt som 'klassiske' EGFR-mutationer. De resterende ca. 10 % dækker over mere sjældne mutationer, herunder EGFR exon 20ins, som estimeres at forekomme i omkring 4-12 % af alle EGFR-muterede NSCLC-tumorer [9].



Patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC har dårligere prognose end patienter med klassiske EGFR-mutationer, herunder ved behandling med EGFR-hæmmere [10]. I et registerstudie var den mediane overlevelse for patienter med klassiske EGFR-mutationer 25,5 mdr. (95 % CI: 24,5; 27) sammenlignet med 16,2 mdr. (95 % CI: 11; 19,4) for patienter med EGFR exon 20ins, se også Figur 1.



Figur 1. Overlevelsesdata fra et retrospektivt kohorte-studie for patienter med EGFR exon 20ins-mutation (rød) sammenlignet med patienter med klassiske EGFR-mutationer (blå) [10]

Det estimeres, at omkring 10-16 patienter om året bliver diagnosticeret med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC i Danmark, og vil være kandidater til behandling med amivantamab kombineret med carboplatin og pemetrexed.

1.3 Amivantamab

Amivantamab er et bispecifikt antistof targeteret mod aktiverende og resistente EGFR-mutationer og MET-mutationer og amplifikationer. Amivantamab fik i 2021 en betinget godkendelse til andenlinjebehandling af EGFR exon 20ins-positiv NSCLC.

Den 27. juni 2024 fik amivantamab markedsføringstilladelse til indikationsudvidelsen som vurderes i denne rapport:

Amivantamab er indiceret i kombination med carboplatin og pemetrexed til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden NSCLC med aktiverende epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR) exon 20-insertionsmutationer.

Den anbefalede dosering af amivantamab sammen med carboplatin + pemetrexed fremgår af Tabel 1.



Tabel 1. Dosering af amivantamab

Kropsvægt ved baseline*	Dosis	Plan
< 80 kg	1.400 mg	Ugentligt (i alt 4 doser) fra uge 1 til 4 Uge 1: opdelt infusion på dag 1 og dag 2 Uge 2 - 4: infusion på dag 1
	1.750 mg	Hver 3. uge fra uge 7 og derefter
≥ 80 kg	1.750 mg	Ugentligt (i alt 4 doser) fra uge 1 til 4 Uge 1: opdelt infusion på dag 1 og dag 2 Uge 2 - 4: infusion på dag 1
	2.100 mg	Hver 3. uge fra uge 7 og derefter

* Dosisjustering er *ikke* nødvendig ved senere ændring i kropsvægt. Der henvises til [produktresuméet](#).

Amivantamab administreres som intravenøs injektion og gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

1.4 Nuværende behandling

Exon 20ins-mutationen i EGFR detekteres med *next-generation-sequencing*, som er en standardmetode indenfor NSCLC i dansk praksis. Som standardbehandling i første linje tilbydes patienterne platinbaseret kemoterapi eventuelt kombineret med immunterapi, dvs. samme behandling som patientgruppen med ikke-planocellulært karcinom uden en targeterbar mutation (exon 20ins-mutation ses overvejende hos patienter med adenokarcinom). Evidens tyder på, at tillæg af immunterapi har beskedne effekt for patienter med exon 20ins-mutationen og derfor anvendes oftest kun platinbaseret kemoterapi [2,3]. De hyppigst anvendte regimer i Danmark er carboplatin + vinorelbin eller pemetrexed, inkl. pemetrexed som vedligeholdelsesbehandling, der anses som værende klinisk ligeværdige [11].

Efter svigt af platinbaseret kemoterapi i første linje findes der ikke en egentlig standardbehandling for patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC i Danmark, men oftest tilbydes de behandling med enten docetaxel eller pemetrexed. I enkelte tilfælde forsøges behandling med immunterapi. Medicinrådet har vurderet, men ikke anbefalet amivantamab til dets indikation til anden linje hos sammen patientgruppe [1].



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger angiver, at PAPILLON fyldestgørende belyser effekt og sikkerhed af den nærværende indikation for amivantamab. I overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning er der ikke foretaget en systematisk litteratursøgning, da søgningen ikke forventes at tilvejebringe yderligere komparativ dokumentation. Vurderingen er baseret på publiceret litteratur [12], CHMPs assessment report (EPAR [variation 0010 [13]]) og i enkelte tilfælde fortrolige data-on-file.

2.1.1 PAPILLON

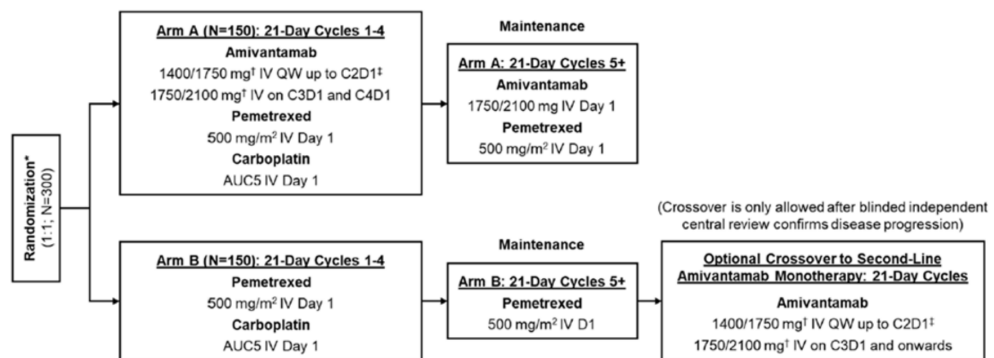
PAPILLON (NCT04538664) er et igangværende fase III, randomiseret, *open-label*, parallelt, multicenterstudie. Studiet har til formål at belyse effekt og sikkerhed af amivantamab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene hos patienter med fremskreden NSCLC med EGFR exon 20ins [12].

Vigtige inklusionskriterier var NSCLC med exon 20ins, målbar tumor iht. RECIST-kriterier og Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 eller 1. Studiet inkluderede tidligere ubehandlede patienter. Dog var kortvarig tidligere behandling med en EGFR-TKI tilladt, hvis behandlingen havde været mindre end 8 uger, ikke havde givet tumorrespons og var stoppet mindst 2 uger eller 4 halveringstider før randomisering i PAPILLON. Symptomatiske og/eller behandlingskrævende hjernemetastaser og adjuverende kemoterapi inden for 12 mdr. før randomisering var eksklusionskriterier.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til amivantamab + kemoterapi (carboplatin + pemetrexed) og kemoterapi (se Figur 2). Der blev stratificeret for tilstedeværelse af hjernemetastaser (ja vs. nej), ECOG performance status (0 vs. 1) og tidligere brug af EGFR TKI (ja vs. nej) [3].

Dosering af amivantamab fremgår af Tabel 1. Carboplatin blev i begge arme administreret i.v. på dag 1 i dosis af AUC 5 mg/ml/min og pemetrexed blev givet i.v. på dag 1 i dosis af 500 mg/m². Behandlingerne blev administreret i serier af 3 ugers varighed. Carboplatin blev administreret i op til 4 serier sammen med amivantamab + pemetrexed (intervention) eller pemetrexed (kontrol). I amivantamab-armen blev pemetrexed og amivantamab derefter givet som vedligeholdelsesbehandling. I kemoterapi-armen blev pemetrexed monoterapi givet som vedligeholdelsesbehandling efter 4. serie. Amivantamab og pemetrexed blev indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger [3].

Patienter i kemoterapi-armen, som fik sygdomsprogression, havde mulighed for at skifte til amivantamab monoterapi. Ved det seneste opfølgningstidspunkt 31. oktober 2023 havde 136 af de 155 patienter (88 %) randomiseret til kemoterapi haft sygdomsprogression (yderligere 7 patienter døde uden tidligere bekræftet sygdomsprogression), og i alt 78 (50 %) patienter skiftede til amivantamab monoterapi som næste behandling.



Figur 2. PAPILLON studiedesign.

*Stratificering baseret på hjernemetastaser (ja vs. nej), performance status (0 vs. 1), tidligere brug af EGFR TKI (ja vs. nej). † Dosering baseret på kropsvægt (<80 kg/≥80 kg). ‡ Serie 1: dag 1/2 (opdelt dosis), 8 og 15; Serie 2: dag 1.

Forkortelser: AUC 5 = area under the concentration-time curve 5 mg/mL/min; C = cyklus (serie); D = dag; QW = en gang ugentligt.

Analysen af det primære effektmål progressionsfri overlevelse (PFS) samt responsrate og PFS efter første efterfølgende behandling (PFS2) er baseret på data cut-off pr. 3. maj 2023 med en median opfølgningstid på 14,9 måneder.

Der er en supplerende analyse for overlevelse som er baseret på et senere cut-off fra den 31. oktober 2023 med en median opfølgningstid på 20,9 måneder. Dette er en *post hoc* analyse, som er udført efter anmodning fra EMA.

Der er flere igangværende studier af amivantamab herunder amivantamab i kombination med en EGFR-tyrosinkinase-hæmmer ([NCT02609776](#), [NCT04487080](#), [NCT04988295](#)). Der henvises til Tabel 51 i ansøgningen, der findes under 'Bilag til anbefalingen'.



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	Tidligere ubehandlede patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC	Studiepopulationen er yngre men forventes derudover overordnet at svare til den danske population (se afsnit 2.2.1)	Samme population, dog justeres patienternes gennemsnitlige vægt, samt andelen af patienter der vejer > 80 kg baseret på danske patientdata
Intervention	Amivantamab kombineret med carboplatin og pemetrexed	Svarer til forventet praksis ved ibrugtagning i Danmark	Samme intervention justeret for dosisintensitet jf. PAPILLON
Komparator	Carboplatin og pemetrexed (Patienter kunne efter progression få amivantamab som monoterapi)	I Danmark er standardbehandlingen carboplatin + vinorelbin. De to regimer betragtes som ligeværdige. I Danmark er amivantamab i anden linje <i>ikke</i> anbefalet som standardbehandling	Samme komparator, men der anvendes overkrydsningsjusteret data for overlevelse for komparatorarmen, da amivantamab ikke er anbefalet i 2. linje i Danmark
Effektmål	OS, PFS, PFS2, ORR, livskvalitet og sikkerhed mm.	Resultater for de nævnte effektmål indgår	Resultater for OS, PFS, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed

2.2.1 Population

Patientkarakteristika i PAPILLON er præsenteret i Tabel 3.

Tabel 3. Patientkarakteristika i PAPILLON.

	PAPILLON	
	Amivantamab + kemoterapi (N = 153)	Kemoterapi (N = 155)
Median alder, år (interval)	61 (27; 86)	62 (30; 92)
Aldersfordeling, n (%)		
< 65 år	97 (63)	92 (59)
65 til < 75 år	44 (29)	48 (31)
≥ 75 år	12 (8)	15 (10)



Kvinder, n (%)	85 (56)	93 (60)
Rekrutteringsregion, n (%)		
Nordamerika	14 (9)	13 (8)
Sydamerika	6 (4)	5 (3)
Europa	35 (23)	36 (23)
Asien	96 (63)	97 (63)
Oceanien	2 (1)	4 (3)
Kropsvægt, kg median (interval)	61,8 (39; 127)	66,5 (37; 112)
Kropsvægt < 80 kg, n (%)	132 (86)	128 (83)
ECOG performance status, n (%)		
0	54 (35)	55 (36)
1	99 (65)	100 (65)
Tid fra diagnose, mdr. (interval) ¹	1,5 (0,2; 40,0)	1,6 (0,3; 30,7)
Histologi, n (%)		
Adenokarcinom	151 (99)	153 (99)
Andre	2 (1)	2 (1)
Tidligere rygere, n (%)	65 (43)	64 (41)
Hjernemetastaser, n (%)	35 (23)	36 (23)
Tidligere behandling med EGFR-TKI, n (%)	1 (0,7)	3 (1,9)

¹ Fra diagnose af metastatisk sygdom.

Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet har ikke kendskab til publikationer eller rapporter med data for danske patienter med EGFR exon 20ins-positiv NSCLC. Patientpopulationen i PAPILLON er dog karakteristisk for patienter med EGFR-mutationer generelt, dvs. en større andel af kvinder, yngre patienter og ikke-rygere sammenlignet med den overordnede NSCLC patientpopulation. Der er registerdata som indikerer, at patientkarakteristika er sammenlignelige på tværs af forskellige EGFR-mutationer [14]. I Ehrenstein et al. 2022 [15] præsenteres danske registerdata for patienter med NSCLC med EGFR-mutation, som dog har stadie I-IIIa-sygdom. Kønsfordelingen i PAPILLON er sammenlignelig med kønsfordelingen blandt danske patienter med EGFR-mutationer generelt. De danske registerdata tyder på, at patienterne i PAPILLON gennemsnitligt er lidt yngre end



patienterne i dansk klinisk praksis. 9 % af patienterne i PAPILLON er > 75 år, mens 18 % af patienterne i det danske registerstudie er > 80 år. 61 % af patienterne i PAPILLON er < 65 år, mens 43 % af patienterne i Ehrenstein et al. 2022 er ≤ 70 år. Dette skal ses i lyset af at patienterne i PAPILLON også har mere avanceret sygdom.

På tværs af forskellige histologytyper og stadier har ca. 16 % af danske patienter med lungekræft performance status 2 [6]. I PAPILLON indgår der kun patienter med performance status 0 og 1. At patienterne i PAPILLON gennemsnitligt er lidt yngre og har bedre performance status score end den danske patientpopulation kan betyde, at overlevelsen overestimeres relativt til dansk ibrugtagning til indikationen. Forventeligt vil overestimeringen dog gælde for begge arme i studiet og er derfor af begrænset betydning.

2.2.2 Intervention

Dosis for amivantamab fremgår af Tabel 1. Carboplatin blev administreret i.v. på dag 1 i dosis af AUC 5 mg/ml/min og pemetrexed blev givet i.v. på dag 1 i dosis af 500 mg/m². Behandlingerne blev administreret i serier af 3 ugers varighed og som kombination i op til 4 serier. I amivantamab-armen blev pemetrexed og amivantamab derefter givet som vedligeholdelsesbehandling. I kemoterapi-armen blev pemetrexed monoterapi givet som vedligeholdelsesbehandling efter 4. serie.

Det mediane antal behandlingsserier i interventionsarmen i PAPILLON var 14 for amivantamab, 13 for pemetrexed og 4 for carboplatin.

Medicinerådets vurdering af intervention

Ved dansk ibrugtagning forventes dosering af amivantamab og kombinationskemoterapi overordnet set at svare til doseringen i PAPILLON og i produktresuméet.

2.2.3 Komparator

Carboplatin blev administreret i.v. på dag 1 i dosis af AUC 5 mg/ml/min og pemetrexed blev givet i.v. på dag 1 i dosis af 500 mg/m². Behandlingerne blev administreret i serier af 3 ugers varighed og som kombination i op til 4 serier. I kemoterapi-armen blev pemetrexed monoterapi givet som vedligeholdelsesbehandling efter 4. serie.

Det mediane antal behandlingsserier i interventionsarmen i PAPILLON var 10 for pemetrexed og 4 for carboplatin.

Den efterfølgende behandling for patienter i kontrolarmen fremgår af Bilag 8.1. Ved seneste opfølgning havde 50 % patienterne i komparatorarmen skiftet til amivantamab monoterapi efter progression.

Medicinerådets vurdering af komparator

I dansk klinisk praksis anvendes overvejende carboplatin + vinorelbin eller pemetrexed, inkl. pemetrexed vedligeholdelsesbehandling. En metaanalyse tyder på, at effekten af kemoterapiregimet i PAPILLON (carboplatin og pemetrexed) ikke er forskellig fra carboplatin og vinorelbin [16].



Medicinrådet vurderer, at det ikke har væsentlig betydning for vurderingen af amivantamab + kemoterapi, at patienterne i PAPILLON behandles med et andet platin-dublet-regime end det som er standard i dansk praksis.

Amivantamab anvendes ikke i anden linje i dansk praksis. Det har derfor stor betydning for overførbareheden af resultaterne, at en væsentlig andel af patienterne i komparatorarmen skiftede til amivantamab monoterapi efter progression (se afsnit 2.3.1 og 2.3.3).

2.2.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for OS, PFS, PFS2 helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet har inkluderet data for de effektmål, der fremgår af ansøgningen. Effektmålene anses for dækkende for vurderingen.

2.3 Sammenligning af effekt

2.3.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har præsenteret resultaterne fra ITT-populationen i PAPILLON. Amivantamab monoterapi i 2. linje er imidlertid ikke anbefalet som standardbehandling i Danmark. ITT-analysen af OS, som ikke tager højde for, at ca. 50 % patienterne i kontrolgruppen krydser over til amivantamab efter progression, er derfor ikke repræsentativ for den forventede effekt i dansk klinisk praksis.

For at korrigere for overkrydsning i PAPILLON har ansøger anvendt tre forskellige statistiske metoder: inverse probability of censoring weighting (IPCW), two-stage estimation (TSE)-metoder og rank-preserving structural failure time (RPSFT) modellen. Analyserne er udført mhp. at estimere OS-gevinsten ved amivantamab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi i første linje, uden skift til 2. linje amivantamab monoterapi fra kemoterapi-armen.

Metoderne beror på forskellige antagelser. For IPCW er det en forudsætning, at alle baseline og tidsafhængige faktorer, der påvirker sandsynligheden for overkrydsning og død, er tilgængelige, og at modellen for risiko for overkrydsning er specificeret korrekt (*'no unmeasured confounders'*), hvilket er en antagelse, der ikke kan testes med det observerede data. For RPSFTM antages det, at den behandling som der skiftes til har ens effekt for patienter der skifter versus patienter som indledningsvist blev randomiseret til den pågældende behandling (*'common treatment effect'*). TSE benytter elementer fra begge metoder, og det er en forudsætning, at prognostiske og effektmodificerende variable er målt ved tidspunkt for behandlingsskift.



Medicinerådets vurdering af analysemetode

Der præsenteres data fra ITT-analysen. For overlevelse suppleres der med resultater, som er justeret for effekten af, at 50 % af patienterne i kontrolarmen skifter fra kemoterapi til amivantamab efter progression.

De anvendte justeringer for overkrydsning giver anledning til usikkerhed. Det er usandsynligt, at de underliggende antagelser er tilstrækkeligt opfyldt, og der kan ikke testes for, om det er tilfældet. Det er væsentligt at bemærke, at overkrydsningsjusteringsanalyserne foretages, fordi resultatet for ITT-analysen ikke er retvisende for dansk praksis, hvor amivantamab ikke er en mulig andenlinjebehandling. ITT-analysen er dermed forbundet med en bias, der overestimerer OS i kemoterapiarmen og dermed underestimerer den relative effekt af amivantamab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene.

2.3.2 Oversigt over effektestimater

I Tabel 4 nedenfor ses en oversigt over centrale effektestimater fra PAPILLON.

Tabel 4. Centrale resultater for effekt og sikkerhed fra PAPILLON

Effekt mål	Amivantamab + kemoterapi (N = 153)	Kemoterapi (N = 155)	Resultat
OS, median og HR (95 % CI)	IN (28,3; IN)	28,6 mdr. (24,4; IN)	HR: 0,76 (0,50; 1,14]
OS – justeret*, median og HR (95 % CI)	IN (28,3; IN)	■	■
PFS, median og HR (95 % CI)	11,4 mdr. (9,8; 13,7)	6,7 mdr. (5,6; 7,3)	HR: 0,40 (0,30; 0,53)
PFS2, median og HR (95 % CI)	IN (22,8; IN)	17,2 mdr. (14,0; 21,5)	HR: 0,49 (0,32; 0,76)
Sikkerhed	N = 151	N = 155	Forskel
Andel med SAE, n (%)	56 (37)	48 (31)	6 %-point (-4,6; 16,6)
Andel med grad ≥ 3 AEs, n (%)	114 (75)	83 (54)	21 %-point (10,6; 31,5)

IN = ikke nået. *Justeret for at 50 % af patienterne randomiseret til kemoterapi skifter til amivantamab monoterapi efter progression. Denne andenlinjebehandling er ikke anbefalet i Danmark. De viste justerede resultater er baseret på *two-stage estimation* (TSE)-metoden.

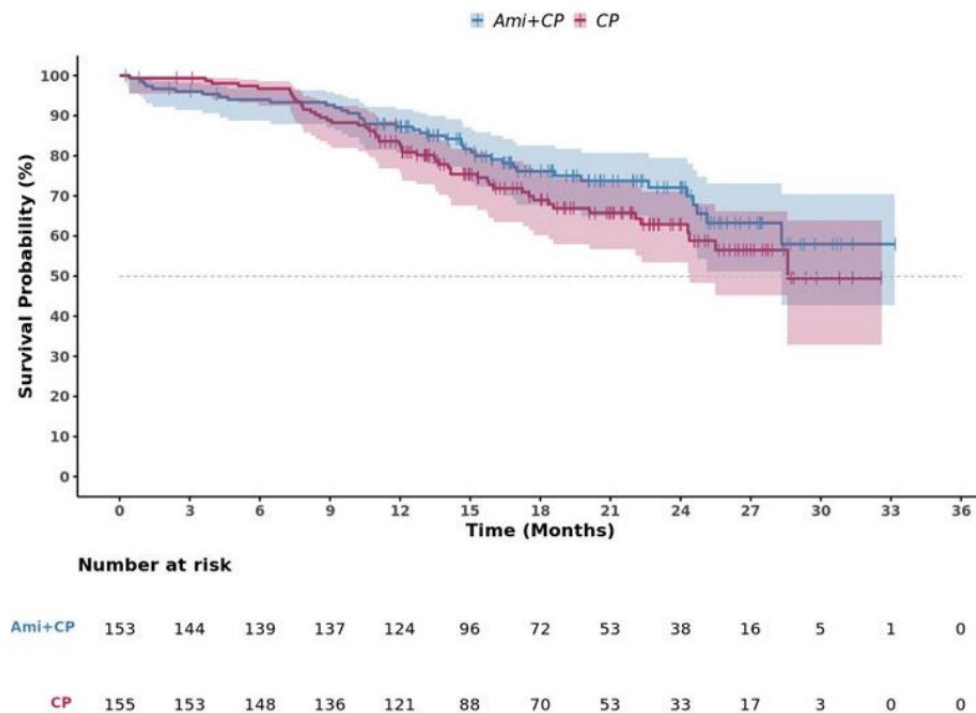
2.3.3 Samlet overlevelse (OS)

ITT-analyse

Efter en median opfølgning på 20,9 mdr. var 92 dødsfald blevet registreret (40 i interventionsarmen og 52 komparatorarmen) [13]. OS-raten efter 12 og 24 mdr. blandt patienter der fik amivantamab + kemoterapi, var på hhv. 87 % og 72 %. Tilsvarende OS-rater, blandt deltagere der fik platinbaseret kemoterapi, var hhv. 83 % og 63 %. Median OS var ikke nået (95 % CI: 28,3; IN) i amivantamab + kemoterapi-armen sammenlignet



med 28,6 mdr. (95 % CI: 24,4; IN) i kemoterapi-armen (HR: 0,76 [95 % CI: 0,50; 1,14]), Figur 3.



Figur 3. KM-plot for OS (PAPILLON) – ITT-population

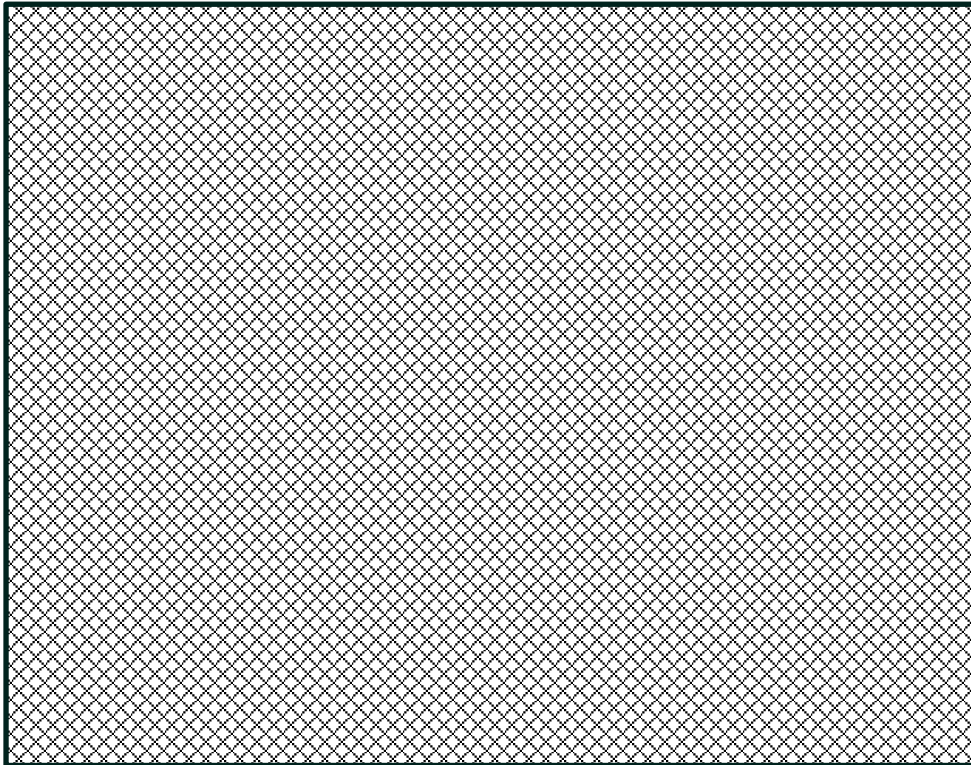
Behandlingskift til amivantamab efter progression i kontrolgruppe

I PAPILLON modtog 78 ud af 155 patienter (50 %) i kontrolarmen amivantamab monoterapi som efterfølgende behandling. Ansøger har indsendt analyser, hvor data for overlevelse justeres for overkrydsning, da amivantamab ikke er anbefalet som standardbehandling i anden linje i dansk klinisk praksis. Ansøger anvender tre forskellige metoder til at justere for overkrydsning: IPCW, RPSFTM og TSE (se afsnit 2.3.1 og [17]).

Tabel 5. Forskellige analyser af OS justeret for overkrydsning (PAPILLON).

Analyse	OS HR (95% CI)	Median OS (95% CI) i kontrolarm
ITT (ingen justering)	0,76 (0,50, 1,14)	28,6 mdr. (24,4; IN)
IPCW	■	■
TSE	■	■
RPSFTM	■	■

IPCW: Inverse Probability of Censoring Weights, ITT: Intention-to-treat, RPSFTM: Rank Preserving Structural Failure Time Model, TSE: Two-stage estimation. Der er ikke oplyst et konfidensinterval for medianestimatet for IPCW.



Figur 4. KM-data for OS for kontrolarmen i PAPILLON før justering for overkrydsning ('CP') og ved brug af tre forskellige metoder til justering for overkrydsning (IPCW, TSE og RPSFTM).

Medicinerådets vurdering af OS

Data fra PAPILLON vedr. overlevelse er fortsat umodent (ca. 30 % af patienterne har registreret et event ved seneste opfølgningstidspunkt). I ITT-analysen er der ikke en statistisk signifikant forskel i overlevelse (OS HR: 0,76 [0,50; 1,14]), men 9 %-point flere patienter randomiseret til med amivantamab + kemoterapi er i live efter 2 år. Ved justering for overkrydsning fra kemoterapi til amivantamab øges den numeriske OS-gevinst uanset justeringsmetode og både IPCW og TSE resulterer i et HR estimat for overlevelse som er statistisk signifikant til fordel for amivantamab. Samlet set indikerer resultaterne – herunder når PFS2 tages i betragtning – at ibrugtagning af amivantamab + kemoterapi i Danmark, hvor amivantamab monoterapi ikke er anbefaling i anden linje, vil være forbundet med en overlevelsesgevinst.

Der er stor usikkerhed forbundet med at vurdere, hvilken metode til justering for overkrydsning, der estimerer det mest retvisende resultat, idet alle metoderne beror på antagelser som ikke kan testes (se også afsnit 2.3.1). Det er usandsynligt, at effekten af amivantamab er ens i første og anden linje, især fordi det gives i kombination med kemoterapi i første linje, men som monoterapi i anden linje. Dermed er antagelsen om *common treatment effekt* som RPSFTM forudsætter sandsynligvis ikke opfyldt. IPCW-metoden censurerer patienter, der overkrydser og kompenserer for dette ved at vægte de tilbageværende patienter på baggrund af de censurerede patienters karakteristika således, at fordelingen af kovariater ikke ændres over tid. Dette resulterer i tab af information (se *number at risk* i Figur 4) og det er uklart om alle relevante kovariater er målt over tid, især efter progression. TSE beror som IPCW på antagelsen om *no*



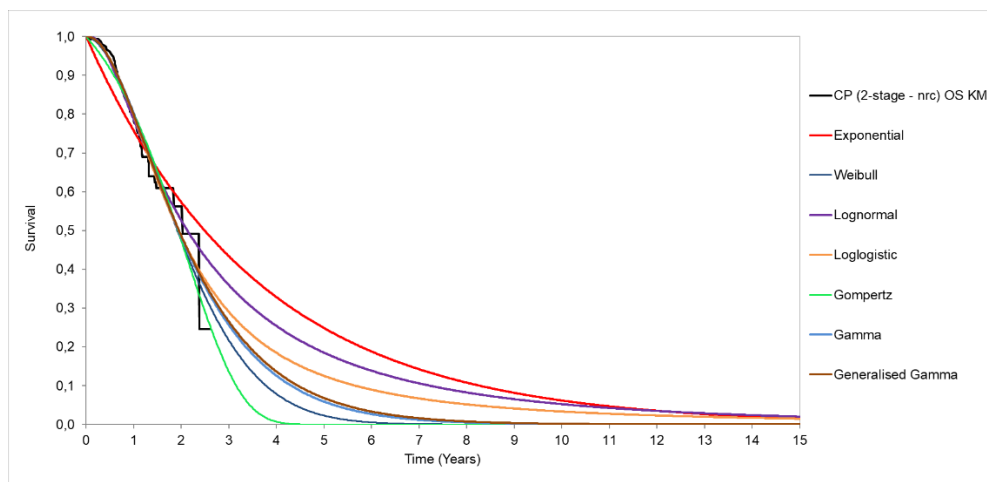
unmeasured confounders, men her anvendes kun data fra tidspunktet for progression (sekundær baseline). Det passer med betingelserne for en TSE, at behandlingsskift forudsætter sygdomsprogression som jf. protokol indebærer *end-of-treatment* konsultation (og rescreening af patienter der skifter til amivantamab) med indsamling af data for relevante kovariater. Medicinrådet bruger resultaterne for komparator justeret med TSE-metoden i sin sundhedsøkonomisk hovedanalyse, mens resultaterne fra IPCW og RPSFTM anvendes i en følsomhedsanalyse.

Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med anvendelse af amivantamab + kemoterapi er det nødvendigt at ekstrapolere OS-data fra PAPILLON, da opfølgningen i studiet er kortere end den relevante tidshorisont.

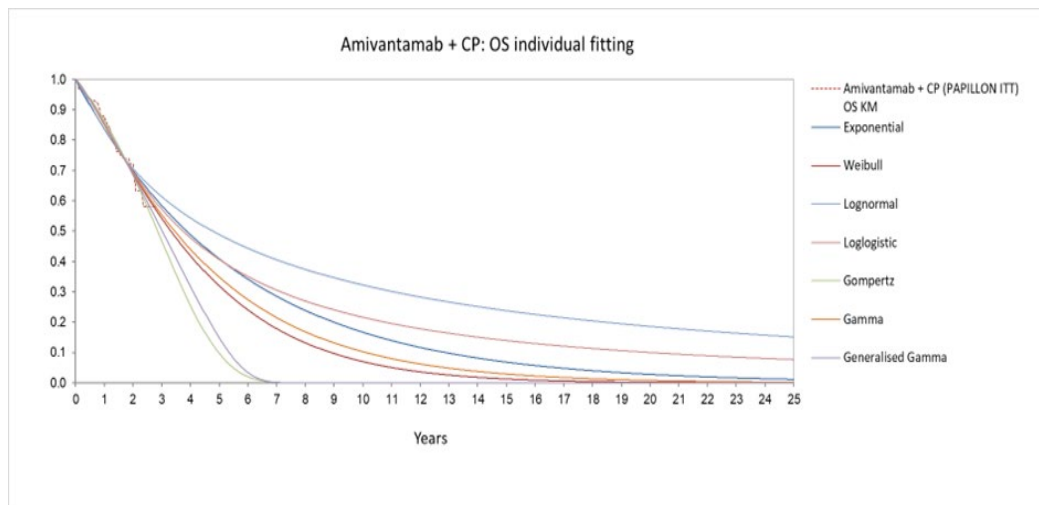
Ansøger har anvendt den statistiske metode, IPCW, til at justere for overkrydsning og anvender dette data ved valg af fordeling til ekstrapolation af OS. Medicinrådet bruger resultaterne for OS for komparator justeret med TSE-metoden i den sundhedsøkonomiske analyse.

Ansøger har testet syv standard parametriske modeller til ekstrapolering af OS for både amivantamab + kemoterapi og kemoterapi alene. I Figur 5 er de ekstrapolerede OS-kurver for kemoterapi alene vist. I ansøgers analyse, hvor IPCW-metoden var anvendt til at justere for overkrydsning, vurderer ansøger, at gammafordelingen var bedste valg til ekstrapolering af OS. Ansøger har ikke redegjort for hvilken fordeling de mener er mest passende når TSE-metoden anvendes til at justere for overkrydsning.



Figur 5. Kaplan-Meier-kurve og ekstrapolerede OS-kurve for kemoterapi (CP)

Da ansøger mener, at der ikke vil være forskellige *hazard shapes* for de to behandlingsarme, er gammafordelingen også valgt til at ekstrapolere OS-data for amivantamab + kemoterapi, se Figur 6.



Figur 6. Kaplan-Meier-kurve og ekstrapolerede OS-kurve for amivantamab + kemoterapi (CP) på baggrund af data fra PAPILLON

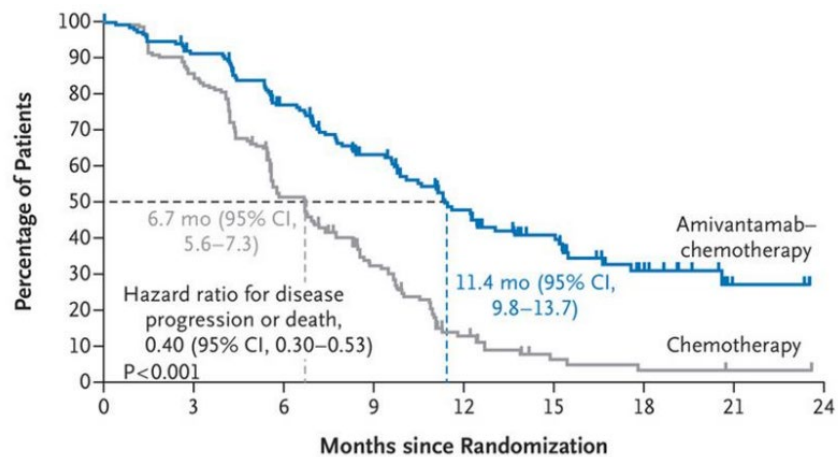
Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Hvad angår behandling med kemoterapi alene vurderer Medicinerådet, på baggrund af klinisk erfaring, at de tre øverste kurver (eksponentiel, log-logistisk og log-normal) i Figur 5, ikke er klinisk plausible i forhold til patienternes prognose. Samtidig vurderes den nederste kurve (Gompertz) at underestimere patienternes overlevelse. Både gamma, generaliseret gamma og Weibull vurderes at være klinisk plausible, men hvis kurverne ses i relation til den estimerede overlevelse for patienter i behandling med amivantamab, vælger Medicinerådet at anvende Weibull-fordelingen i egen hovedanalyse, mens gammafordelingen anvendes i en følsomhedsanalyse. Disse vurderinger understøttes af overlevelsedata fra et retrospektivt kohorte-studie i patienter med EGFR exon 20ins-mutation [10].

Til ekstrapolering af OS-data for patienter i behandling med amivantamab + kemoterapi har ansøger anvendt gammafordelingen. Medicinerådet vurderer, at den valgte fordeling overestimerer overlevelsen, da det ikke findes plausibelt, at så stor en andel af patienterne vil være i live efter 7-8 år. Samtidig er det heller ikke sandsynligt, at overlevelsen vil være på niveau med eller længere end for patienter med de klassiske mutationer, som behandles med osimertinib [18]. På den baggrund vurderes generaliseret gamma at være bedre i overensstemmelse med den forventede overlevelse.

2.3.4 Progressionsfri overlevelse

Efter en median opfølgning på 14,9 mdr. havde 216 patienter i alt haft en PFS-hændelse (84 [55 %] i interventionsarmen og 132 [85 %] komparatorarmen). Median PFS for patienter behandlet med amivantamab + kemoterapi var 11,4 mdr. (95 % CI: 9,8; 13,7.) vs. 6,7 mdr. (5,6; 7,3) for patienter behandlet med kemoterapi (HR: 0,40; [95 % CI: 0,30; 0,53]), se Figur 7.



No. at Risk									
Amivantamab-chemotherapy	153	135	105	74	50	33	15	3	0
Chemotherapy	155	131	74	41	14	4	2	1	0

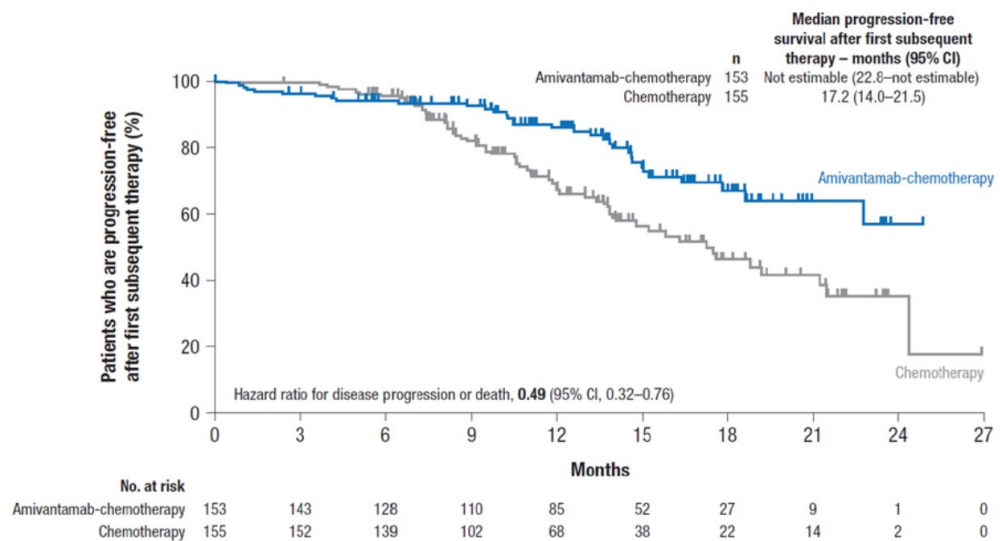
Figur 7. KM-plot for PFS (PAPILLON) – ITT-population

Resultater for PFS er konsistente på tværs af præspecificerede subgrupper, herunder alder, køn, rygehistorik og performance status, mv. (se Bilag 8.1).

PFS2

PFS2 er et udtryk for PFS ved næste behandlingslinje og er defineret som tid fra randomisering til progression ved den efterfølgende behandling eller død. Data indikerer, at der oftere er en sammenhæng mellem PFS2 og OS sammenlignet med PFS og OS [19,20]. PFS2 kan belyse om eventuelle forskelle i PFS opvejes af den efterfølgende behandling [19–21].

Efter en median opfølgning på 14,9 mdr. havde 94 patienter i alt haft en PFS2-hændelse (33 [22 %] i interventionsarmen og 61 [39 %] komparatorarmen). Medianen for amivantamab + kemoterapi var ikke nået (95% CI: 22,8; IN), mens medianen for kemoterapi var 17,2 mdr. (95% CI: 14,0; 21,5). HR var 0,49 (95% CI: 0,32; 0,76), se Figur 8.



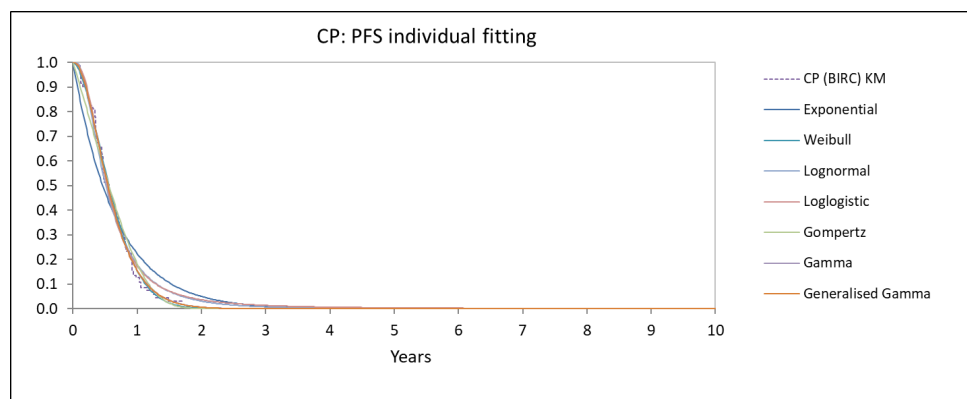
Figur 8. KM-plot for PFS2 (PAPILLON) – ITT-population

Medicinerådets vurdering af PFS og PFS2

Data fra PAPILLON viser, at behandling med amivantamab + kemoterapi udsætter tiden til sygdomsprogression/død hos patienter med fremskreden NSCLC med EGFR exon 20ins sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Efter 12 og 18 mdr. er der en absolut PFS-gevinst på hhv. 35 %-point og 28 %-point til fordel for amivantamab + kemoterapi. HR for PFS og PFS2 er overordnet sammenlignelige, hvilket indikerer, at næste behandlingslinje kun i begrænset grad kompenserer for den PFS-gevinst der ses ved behandling med amivantamab + kemoterapi vs. kemoterapi i første linje. PFS for patienter i komparatorarmen i PAPILLON er på niveau med PFS ved førstelinjebehandling hos patienter med NSCLC uden targeterbare mutationer.

Ekstrapolering af PFS (BICR) til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger har testet syv standard parametriske modeller til ekstrapolering af PFS for både amivantamab + kemoterapi og kemoterapi alene. For kemoterapi valgte ansøger at anvende gammafordelingen på baggrund af statistisk fit og klinisk plausibilitet, se Figur 9.

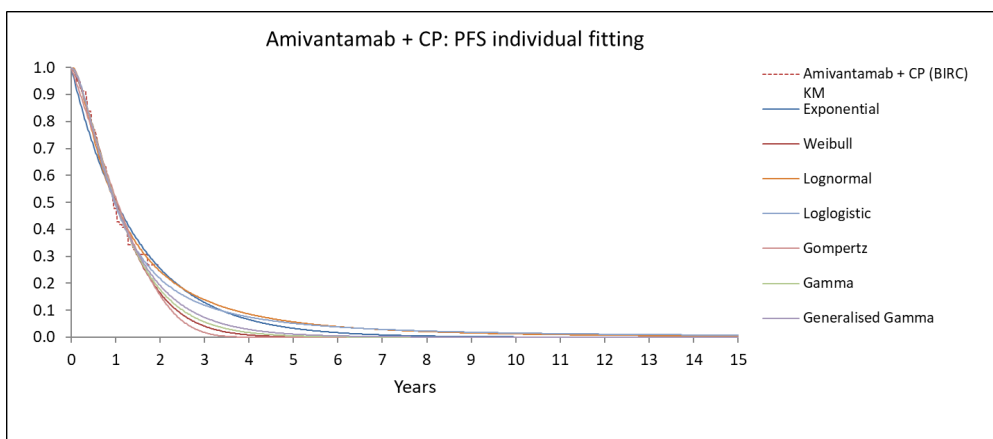


Figur 9. Kaplan-Meier-kurve og ekstrapolerede PFS-kurve for amivantamab + kemoterapi (CP) på baggrund af data fra PAPILLON



Til at ekstrapolere PFS for amivantamab + kemoterapi vælger ansøger også at anvende gammafordelingen, da de ligesom for OS mener, at der ikke vil være forskellige *hazard shapes* for de to behandlingsarme, og samtidig mener de, at den valgte fordeling giver kurven et plausibelt forløb, da næsten alle patienter er progredieret efter 5 år, se Figur 10.

Ansøger har testet andre parametriske modeller som følsomhedsanalyser.



Figur 10. Kaplan-Meier-kurve og ekstrapolerede PFS-kurve for kemoterapi (CP) alene på baggrund af data fra PAPILLON

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

PFS-data for kemoterapi er meget modne, hvilket resulterer i en begrænset spredning mellem de ekstrapolerede kurver og dermed lav usikkerhed forbundet med ekstrapolering og valg af funktion. For amivantamab er der flere patienter der ikke er progredieret, hvilket medfører større usikkerhed af ekstrapoleringen af disse data. Dog er data så modent, at de ekstrapolerede kurver stadig ligger relativt tæt og usikkerheden vurderes at være af mindre betydning for resultaterne. Derfor vurderer Medicinerådet, at ansøgers valg af fordeling til ekstrapolering af PFS-data er rimelig og afspejler den kliniske forventning til amivantamab + kemoterapi og kemoterapi alene. Medicinerådet anvender derfor ansøgers gammafordeling i sin hovedanalyse.

2.3.5 Livskvalitet målt med EORTC-QLQ-C30 og EQ-VAS

I PAPILLON blev helbredsrelateret livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30, som er et kræftspecifikt spørgeskema samt det generiske spørgeskema EQ-5D-5L. Desuden blev der indsamlet PRO-data omhandlende patienternes fysiske funktionsniveau med spørgeskemaet PROMIS-PF (*Patient-Reported Outcomes Measurement Information – physical function*), men resultater herfra indgår ikke i vurderingen.

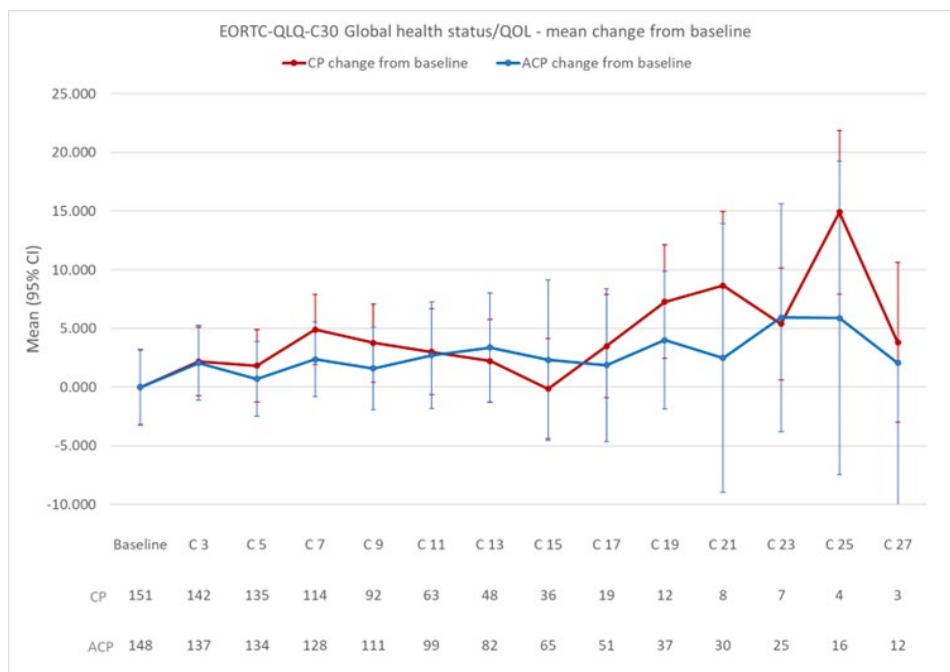
Spørgeskemaerne blev administreret før behandling i serie 1 og derefter ved hver anden serie under behandling (dvs. hver 6. uge). Desuden udfyldte patienterne spørgeskemaerne ca. 30 dage efter behandlingsophør og derefter hver 12. uge. Data er fra data-cut off i maj 2023 med en median opfølgning på 14,9 mdr.



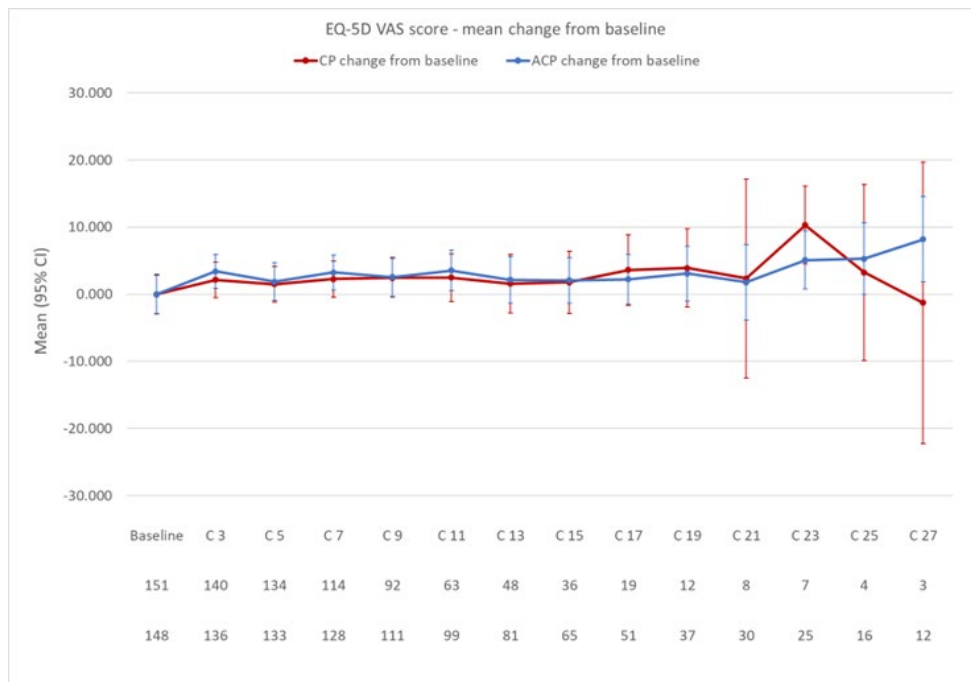
Resultaterne vedrørende helbredsrelateret livskvalitet er baseret på alle patienter som modtog mindst én dosis af studiebehandlingen og som havde udfyldt et spørgeskema ved baseline og et ved mindst én opfølgning.

Der var et begrænset og symmetrisk frafald i andelen af patienter der besvarede EQ-5D-5L og EORTC-QLQ-C30, under behandling med enten amivantamab + kemoterapi eller kemoterapi alene. Ved baseline havde 97 % af patienterne i amivantamab + kemoterapi-gruppen udfyldt EQ-5D-5L, hvilket var nede på 86 % efter 19 serier (andele er ud af mulige besvarelser). Til sammenligning udfyldte 97 % af patienterne i kemoterapi-gruppen EQ-5D-5L ved baseline, og efter 19 serier var andelen fortsat på 92 %. Se yderligere i afsnit 3.3 og i bilag 8.3.

I Figur 11 og Figur 12 vises resultaterne fra henholdsvis EORTC-QLQ-C30 domænet 'Global health status' og EQ-5D-5L 'EQ-VAS'.



Figur 11. Ændring i EORTC-QLQ-C30 'Global health status' fra baseline – PAPILLON. Blå = amivantamab + kemoterapi; Rød = kemoterapi.



Figur 12. Ændring i EQ-5D-5L 'EQ-VAS' fra baseline – PAPILLON. Blå = amivantamab + kemoterapi; Rød = kemoterapi.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Målinger af livskvalitet via spørgeskemaerne EORTC QLQ-C30 'Global health status' og EQ-VAS var stabile over tid i begge behandlingsarme. Der er ikke noget, som indikerer en klinisk relevant forskel på helbredsrelateret livskvalitet hos patienter behandlet med amivantamab + kemoterapi versus kemoterapi alene.

Der er et mindre frafald i løbet af opfølgningstiden mht. andelen af besvarelser i begge grupper. Det kan give ophav til bias, hvis det primært er patienter med uønskede hændelser, som undlod at udfylde spørgeskemaerne. Desuden indgår der ikke data fra progredierede patienter i resultaterne i Figur 11 og Figur 12. Dette er sandsynligvis medvirkende til, at der ikke ses nogen tendens til aftagende livskvalitet over tid til trods for patienternes uheldelige og fremadskridende kræftsygdom.

2.4 Sammenligning af sikkerhed

Resultater for sikkerhed er baseret på data for den del af populationen, som modtog behandling, hvilket i alt var 306 patienter. Data er fra data-cut off i maj 2023 med median opfølgning på 14,9 mdr. Der er inddraget data fra EPAR [13] i gennemgangen af sikkerhed.

I Tabel 6 ses andelen med hhv. uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser, grad ≥ 3 uønskede hændelser samt andelen der dosisreduceres og ophører med behandling grundet uønskede hændelser.



Tabel 6. Overblik over sikkerhedshændelser i PAPILLON

	Amivantamab + kemoterapi (N = 151)	Kemoterapi (N = 155)	Forskel, %-point (95 % CI)
Uønskede hændelser, n (%)	151 (100)	152 (98)	2 (-0,2; 4,2)
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	56 (37)	48 (31)	6 (-4,6; 16,6)
Grad \geq 3 uønskede hændelser, n (%)	114 (75)	83 (54)	21 (10,6; 31,5)
Dosisreduktion pga. uønskede hændelser, n (%)	73 (48)	35 (23)	25 (14,6; 35,4)
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser, n (%)	36 (24)	16 (10)	14 (5,7; 22,3)

Hændelser er graderet med CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 5.0. Uønskede hændelser blev registreret frem til 30 dage efter sidste dosis behandling og også herefter for hændelser som blev vurderet som værende relateret til behandlingen.

De hyppigste uønskede hændelser uanset grad ved behandling med amivantamab + kemoterapi var neutropeni (58,9 %), paronychion (56,3 %), udslæt (53,6 %), anæmi (50,3 %) og infusionsreaktioner (41,7 %). De samme hændelser optrådte hos hhv. 45,2 %, 0 %, 7,7 %, 54,8 % og 1,3 % af patienterne behandlet med kemoterapi alene.

Tabel 7. Uønskede hændelser uanset grad og grad \geq 3 i PAPILLON

Uønsket hændelse	Amivantamab + kemoterapi (N = 151)		Kemoterapi (N = 155)	
	Alle	Grad \geq 3	Alle	Grad \geq 3
Udslæt, n (%)	81 (54)	17 (11)	12 (8)	0
Acneiform dermatitis, n (%)	47 (31)	6 (4)	5 (3)	0
Neutropeni, n (%)	89 (59)	50 (33)	70 (45)	35 (23)
Paronychion, n (%)	85 (56)	10 (7)	0	0
Anæmi, n (%)	76 (50)	16 (11)	85 (55)	19 (12)
Infusionsreaktioner, n (%)	63 (42)	2 (1)	2 (1)	0
Hypoalbuminæmi, n (%)	62 (41)	6 (4)	15 (10)	0
Forstoppelse, n (%)	60 (40)	0	47 (30)	1 (1)
Leukopeni, n (%)	57 (38)	17 (11)	50 (32)	5 (3)
Kvalme, n (%)	55 (36)	1 (1)	65 (42)	0



Trombocytopeni, n (%)	55 (36)	15 (10)	46 (30)	16 (10)
Nedsat appetit, n (%)	54 (36)	4 (3)	43 (28)	2 (1)
Øget ALAT, n (%)	50 (33)	6 (4)	56 (36)	2 (1)
Øget ASAT, n (%)	47 (31)	1 (1)	51 (33)	1 (1)
Perifert ødem, n (%)	45 (30)	2 (1)	16 (10)	0
Stomatitis, n (%)	38 (25)	2 (1)	9 (6)	0
Hypokaliæmi, n (%)	32 (21)	13 (9)	13 (8)	2 (1)
Asteni, n (%)	30 (20)	8 (5)	29 (19)	4 (3)

ALAT = alanin aminotransferase; ASAT = aspartat aminotransferase. Tabellen viser hændelser uanset årsag som forekom hos mindst 25 % af patienterne i en af de to arme uanset grad eller hos mindst 5 % for hændelser grad ≥ 3 .

I alt døde 7 (4,6 %) og 4 (2,6 %) patienter af uønskede hændelser ved behandling med hhv. amivantamab + kemoterapi og kemoterapi alene. Ud af disse dødsfald blev det vurderet, at 3 dødsfald i interventionsarmen (COVID-19, sepsis og hjertestop) og 2 dødsfald i kontrolarmen var relateret til behandlingen (sepsis og en hændelse uden nærmere beskrivelse) [13].

De hyppigste årsager til AE-relateret behandlingsophør var i begge arme knoglemarvsrelaterede hændelser (neutropeni, anæmi mm.). I amivantamab-armen var der desuden hhv. 4 (2,6 %), 3 (2 %) og 3 (2 %) patienter der ophørte med behandlingen grundet pneumonitis, infusionsreaktion og forringet appetit.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Tillæg af amivantamab øger risikoen for svære og/eller alvorlige uønskede hændelser sammenholdt med kemoterapi alene. Udslæt og paronychion er velkendte bivirkninger ved behandling med EGFR-hæmmere, mens neutropeni, anæmi og asteni er velkendte bivirkninger ved platinbaseret kemoterapi. De uønskede hændelser som er forbundet med EGFR-hæmmere kan ofte håndteres ved dosisreduktion og/eller pausering.

CHMP konkluderer i EPAR, at sikkerhedsprofilen ved tillæg af amivantamab til platinbaseret kemoterapi er i overensstemmelse med det sikkerhedsdata der findes for amivantamab som monoterapi.

Langt flere patienter i kontrolarmen havde progression og modtog efterfølgende behandling. Uønskede hændelser ved den efterfølgende behandling i senere linjer er sandsynligvis ikke fyldestgørende afspejlet i data fra PAPILLON, hvor der, fraset behandlingsrelaterede hændelser, kun blev registreret uønskede hændelser op til 30 dage efter behandlingsophør af studiebehandlingen. Ved progression, efter platinbaseret kemoterapi i første linje, tilbydes patienter med EGFR exon 20ins i Danmark som udgangspunkt docetaxel eller pemetrexed (forudsat fravær af andre forandringer som tillader mere målrettet behandling). Dette svarer ikke til den efterfølgende behandling for patienter i kontrolarmen i PAPILLON, hvor overkrydsning til amivantamab



monoterapi var muligt, og hvor kun ganske få patienter fik efterfølgende behandling med kemo- eller immunterapi.

2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Studiet er *open label*, hvilket indebærer en risiko for bias i forhold til afvigelser fra de behandlinger patienterne blev randomiseret til. Frafaldet af patienter undervejs i PAPHILLON var dog overordnet symmetrisk i de to behandlingsarme. At studiet er open label kan også give anledning til bias særligt mht. de subjektivt evaluerede effektmål, herunder livskvalitet. Der ses en lille reduktion i andelen af HRQoL-besvarelser i løbet af studiet. Det kan introducere yderligere bias, fx hvis det overvejende er patienter med bivirkninger og/eller progressiv sygdom, som undlader at udfylde spørgeskemaerne (overestimering af livskvaliteten).

Der er tre centrale årsager til usikkerhed vedrørende overførbareheden af resultaterne fra PAPHILLON:

- Opfølgningstiden for overlevelse er forholdsvis kort relativt til patienternes prognose. Kun 30 % af de mulige OS-hændelser er registreret ved seneste opfølgning. At der ikke har været flere events ved seneste opfølgningstidspunkt medfører strukturel usikkerhed i den sundhedsøkonomiske analyse, hvor den samlede restlevetid skal estimeres (se afsnit 2.3.3).
- 50 % af patienterne i kemoterapi-armen skifter til behandling med amivantamab monoterapi efter progression. Denne behandling er ikke anbefalet af Medicinrådet og er således ikke standardbehandling i anden linje i Danmark, hvor man i stedet ofte anvender docetaxel. Resultaterne fra ITT-analysen af overlevelse i PAPHILLON er derfor sandsynligvis ikke retvisende ift. en potentiel dansk ibrugtagning. Der er anvendt forskellige metoder, som beror på forskellige antagelser, for at justere for behandlingsskift i kontrolarmen. Det er usikkert, hvilken af disse som er mest retvisende for den forventede effekt af amivantamab + kemoterapi i Danmark (se afsnit 2.3.1 og 2.3.3) og om metoderne i det hele taget er i stand til at justere tilstrækkeligt for overkrydsningen.
- Der findes ikke opgørelser af karakteristika for danske patienter med EGFR exon 20ins. Det betyder, at det er vanskeligt at vurdere, om studiepopulationen i PAPHILLON er repræsentativ for danske patienter (se afsnit 2.2.1).

Det er ikke muligt at vurdere, om de ovenstående usikkerheder resulterer i en over- eller underestimering af effekten i PAPHILLON relativt til den forventede effekt for en dansk patientpopulation. Usikkerheden om overlevelsen på lang sigt og behandlingsskift i kontrolarmen er belyst i den sundhedsøkonomiske analyse.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med amivantamab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene til voksne patienter med lokal avanceret eller metastatisk NSCLC med EGFR exon 20-insertionsmutationer.

Analysen er baseret på PAPILLON-studiet. Der anvendes således PFS- og OS-data som beskrevet i afsnit 2.3.3 og 2.3.4.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 30 år. Ansøger argumenterer for, at 30 år er en lang nok tidshorisont til, at alle væsentlige forskelle i sundhedsmæssige gevinster og omkostninger vil blive inkluderet i analysen. Ansøger antager en gennemsnitsalder på 59,6 år ved behandlingsstart.

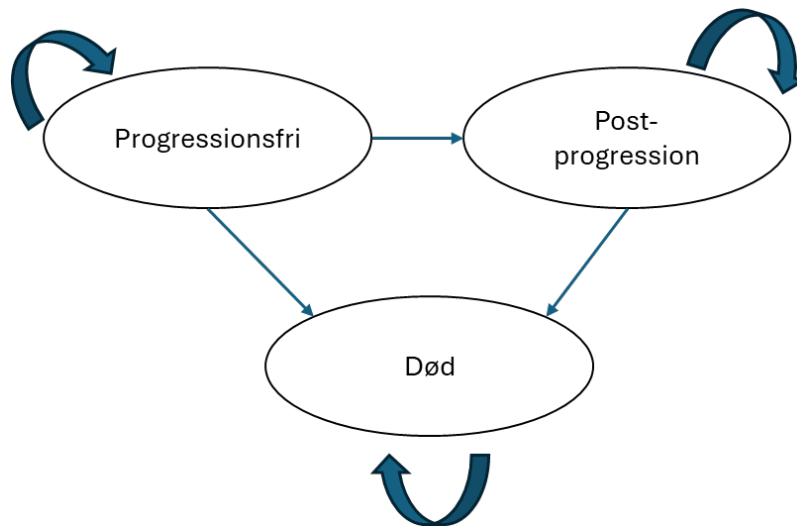
Omkostninger og effekter, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender ansøgers tidshorisont, som er så lang, at alle væsentlige forskelle i effekter og omkostninger mellem amivantamab + kemoterapi og kemoterapi alene er opfanget. Det indebærer, at forlængelse af tidshorisonten ikke vil påvirke resultaterne i betydelig grad. Medicinrådet anvender samme analyseperspektiv og diskontering som ansøger.

3.2 Model

Ansøger anvender en partitioned survival-model, der består af tre sygdomsstadier, som patienterne bevæger sig igennem, i takt med sygdommens progression. Modellen indeholder sygdomsstadierne: progressionsfri (PF), post-progression (PD) og død, se Figur 13.



Figur 13. Beskrivelse af modelstruktur

Alle patienter starter i stadiet PF hvor de modtager behandling med enten amivantamab + kemoterapi eller kemoterapi alene. Herefter bestemmes deres bevægelse gennem modellen ud fra ekstrapolerede forløbsdata fra PAPILLON-studiet. Tiden i PF bestemmes ud fra PFS-data, og patienterne antages at modtage aktiv behandling, med intervention eller komparator, så længe de er i PF-stadiet. Tiden i PD estimeres som forskellen mellem OS og PFS, da dette estimerer andelen af patienter, der er i live, men ikke er progressionsfrie. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret på baggrund af OS-data. Ansøger har også inkluderet muligheden for at basere behandlingens længde på ToT-data fra PAPILLON.

Modellen har en cykluslængde på én uge, og ansøger har anvendt half-cycle correction.

Da opfølgningstiden i PAPILLON-studiet er kortere end den anvendte tidshorisont, er det nødvendigt at ekstrapolere forløbsdata, hvilket er beskrevet i afsnit 2.3.4 for PFS og 2.3.3 for OS. Resultaterne fremgår i Tabel 8.

Tabel 8. Modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed, tid i stadiet progressionsfri sygdom og tid til død (OS) i ansøgers analyse, samt medianer fra PAPILLON, ikke diskonterede tal

	Behandlings- varighed (gennemsnit)	PFS (gennemsnit)	PFS (median)	OS (gennemsnit)	OS (median)
Amivantamab + kemoterapi	1,26 år	1,26 år	0,95 år	4,64 år	N/A
Kemoterapi	0,64 år	0,64 år	0,56 år	2,05 år	2,38 år

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS).

Medicinerådets vurdering af model

Jf. afsnit 2.3.3 anvender Medicinerådet resultater baseret på TSE-metoden til at justere for overkrydsning i egen hovedanalyse og vælger alternative fordelinger til fremskrivning



af OS. Medicinrådet vælger også at anvende ToT-data fra PAPILLON til at estimere den gennemsnitlige behandlingslængde, da det giver det mest reelle billede på hvordan behandlingen er anvendt i praksis. Baseret på Medicinrådets ændringer bliver den gennemsnitlige tid i modellens stadier som anført i Tabel 9.

Tabel 9. Modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed, tid i stadiet progressionsfri sygdom og tid til død (OS) i Medicinrådets hovedanalyse, samt medianer fra PAPILLON, ikke diskonterede tal

	Behandlings- varighed (gennemsnit)	PFS (gennemsnit)	PFS (median)	OS (gennemsnit)	OS (median)
Amivantamab + kemoterapi	1,37 år	1,25 år	0,95 år	3,06 år	N/A
Kemoterapi	0,74 år	0,64 år	0,56 år	2,12 år	2,38 år

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS).

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I PAPILLON blev data for helbredsrelateret livskvalitet indsamlet vha. EQ-5D-5L, på dag 1, første dag ved hver af de efterfølgende cyklusser (± 3 dage), 30 dage efter sidste dosis (± 7 dage) og hver 12. uge (± 14 dage) under studieopfølgning i 1 år. Besvarelsene er konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte. Nytteværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, således at nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

Ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier for stadierne PF og PD. En samlet kohorte er anvendt til at beregne gennemsnitlige nytteværdier for helbredsstadierne. For at sikre, at de estimerede nytteværdier for patienter, der progredierede før en cyklus, ikke påvirkede de estimerede nytteværdier for den pågældende cyklus, blev der udført cyklus-specifikke MMRM-analyser. De estimerede nytteværdier er vist i Tabel 10.

Tabel 10. Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)

HRQoL	95 % CI	Instrument	Præferencevægte
PF	0,885 [0,878; 0,892]	EQ-5D-5L	Danske vægte [22]
PD	0,826 [0,782; 0,866]	EQ-5D-5L	Danske vægte [22]

Ansøger inkluderer fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af uønskede hændelser. Ansøger inkluderer uønskede hændelser af grad 3-4 fra PAPILLON.

Varigheden af de uønskede hændelser er blev beregnet ud fra PAPILLON-studiet, baseret på start- og slutdatoer for de registrerede episoder. For episoder med manglende slutdatoer blev varigheden estimeret som gennemsnittet af episoder med kendte



slutdatoer. Fald i nytteværdi som følge af uønskede hændelser blev ikke eksplicit opfanget i PAPHILLON-studiet og ansøger har derfor identificeret en række studier til formålet. For hver uønsket hændelse blev det associerede fald ganget med den tilsvarende frekvens og gennemsnitlige varighed, der tilskrives som et engangsfald i modellens første cyklus.

Forværring i patienternes livskvalitet som følge af bivirkninger bliver opgjort separat for intervention og komparator baseret på \geq grad 3 bivirkninger. Til at opgøre fald i livskvalitet som følge af uønskede hændelser benytter ansøger estimater fra litteraturen, se Tabel 11.

Tabel 11. Fald i nytteværdier som følge af \geq grad 3 bivirkninger

Uønsket hændelse	Fald i nytte
Anæmi	-0,073
Paronychia	-0,032
Hypokaliæmi	-0,050
Træthed	-0,073
Neutropeni	-0,090
Leukopeni	-0,090
Udslæt	-0,032
Trombocytopeni	-0,108

Ansøger baserer varigheden af \geq grad 3 bivirkninger, patienterne oplever, på start og slutdato for uønskede hændelser i PAPHILLON, til at beregne en gennemsnitlig varighed af uønskede hændelser. For hver uønsket hændelse er faldet i nytte ganget med den gennemsnitlige varighed og så tilskrevet som et engangsfald i nytte ved baseline for hver behandling.

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

De estimerede nytteværdier i analysen, vurderes at være høje, sammenlignet med den danske baggrundsbefolkning. Samtidig er det også usandsynligt, at livskvaliteten for denne patientgruppe estimeres at være højere end for patienter med de klassiske mutationer, som behandles med osimertinib. Da estimeringen af livskvalitet baserer sig på data fra PAPHILLON og der anvendes stadiespecifikke nytteværdier, anvender Medicinerådet ansøgers tilgang i egen hovedanalyse, men udfører en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdierne nedjusteres med 10 %.

Ansøgers tilgang til estimering af fald i nytte er baseret på en række forskellige datakilder og baserer sig ikke på en systematisk søgning. Til sammenligning med tidligere vurderinger af samme lægemiddel, er faldet i nytte ved anæmi væsentligt anderledes. De



estimerede fald i nytte vurderes at være forbundet med usikkerhed, men forventes at have minimal indflydelse på analysens resultat, da de kun tilskrives i modellens første cyklus. Medicinrådets foretage derfor ingen ændringer i forbindelse med det estimerede fald i nytte.

3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne ved behandling med amivantamab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger til håndtering af bivirkninger, efterfølgende behandling samt patient- og transportomkostninger.

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 amivantamab og kemoterapi som beskrevet i hhv. afsnit 2.2.2 og 2.2.3.

Ansøger antager, på baggrund af data fra PAPILLON-studiet, en gennemsnitlig vægt på 65,8 kg pr. patient samt at 84 % af patienterne vil veje mindre end 80 kg.

Ansøger antager en relativ dosisintensitet (RDI) for amivantamab på 93,7 % og 93,45 % for hhv. patienter der vejer ≥ 80 kg og < 80 kg. For carboplatin antages en RDI på 97,96 % og for pemetrexed anvendes en RDI på 94,93 %. I ansøgers model er der inkluderet spild, hvilket vil sige, at ansøger antager, at det ikke er muligt at dele hætteglas.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Den estimerede gennemsnitsvægt, BSA og andel af patienter med en vægt på over 80 kg, vurderer Medicinrådet at være for lav, baseret på data fra sundhedsplatformen.

Medicinrådet ændrer i egen hovedanalyse, den gennemsnitlige vægt til 74,2 kg, andelen af patienter der vejer over 80 kg til at være 35 %, og den gennemsnitlige BSA til at være 1,9 m². Medicinrådet udskifter priserne på lægemidlerne fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 12.

Medicinrådet anvender ansøgers øvrige tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger.

Tabel 12. Anvendte lægemiddelpriser SAIP (december 2024)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris	Kilde
Amivantamab	350 mg	1 stk.	■	Medicinpriser.dk
Carboplatin	450 mg	1 stk.	■	Medicinpriser.dk
Pemetrexed	500 mg	1 stk.	■	Medicinpriser.dk



3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af intravenøs behandling på hospitalet i form af DRG-taksten 09MA98 fra 2024: 1-dagsgruppe, patienter på mindst 7 år. Ansøger antager, at der ikke er nogen omkostninger forbundet med oral administration.

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 regelmæssig opfølgning på behandling og CT-scanninger. Ansøgers antagelser vedr. frekvens for monitorering er baseret på udsagn fra en dansk klinisk ekspert. Der er anvendt DRG-takster 2024 til at estimere omkostninger, se Tabel 13.

Tabel 13. Omkostninger til monitorering anvendt i Medicinerådets/ansøgers hovedanalyse

	Frekvens i PF- og PD-stadiet	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Ambulant besøg	Hver tredje måned	1.311	DRG 2024: 04MA98, MDC04 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år]
Sygdomsmonitorering	Hver tredje måned	1.421	DRG 2024: 23MA04, Kontrolundersøgelse
CT-scanning (bryst)	Hver tredje måned	3.468	DRG 2024: 30PR05, CT-scanning af hjertet med angiografi
CT-scanning (andet)	Hver tredje måned	2.585	DRG 2024: 30PR07, CT-scanning, ukompliceret

Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet vurderer, at der i ansøgers analyse sker en dobbelttælling af omkostninger ved CT-scanning, da der ikke udføres to forskellige typer af CT-scanning hver tredje måned, men i stedet én scanning. Derfor ekskluderes CT-scanning (andet) fra Medicinerådets hovedanalyse. Baseret på klinisk erfaring, forventes der at blive taget blodprøver forud for administration af amivantamab i de første uger, samt at patienterne vil blive monitoreret hver tredje uge i de første måneders behandling. I Medicinerådets hovedanalyse tillægges der derfor en omkostning til et ambulant besøg forud for administration af amivantamab i behandlingsuge 1, 2 og 4. Derudover antages monitoreringen at ske hver tredje uge de første tre måneder af amivantamab-behandlingen.



3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med henholdsvis amivantamab + kemoterapi og kemoterapi alene. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for bivirkninger af grad 3-4 fra PAPILLON-studiet med incidens 5 %, se afsnit 2.4, Tabel 7. Omkostningerne til bivirkninger tilskrives som en engangsomkostning i modellens første cyklus.

Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster. De anvendte takster er vist i Tabel 14.

Tabel 14. Omkostninger forbundet med håndtering af bivirkninger

Bivirkninger	DRG-kode	Omkostning [DKK]
Anæmi	16MA98, MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	2.111
Paronychion	09MA98, MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	1.625
Hypokaliæmi	10MA98, MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	1.847
Astenia	01MA98, MDC01 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	1.941
Neutropeni	16MA98, MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	2.111
Leukopeni	16MA98, MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	2.111
Udslæt	09MA98, MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	1.625
Trombocytopeni	16MA98, MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	2.111

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Baseret på klinisk erfaring, forventer Medicinerådet, at de uønskede hypokaliæmi, paronychia og neutropeni vil kræve behandling ambulant. De øvrige uønskede hændelser forventes at blive håndteret ved eksisterende hospitalsbesøg og medfører derfor ikke yderligere omkostninger. Medicinerådets hovedanalyse vil blive baseret på disse antagelser.

3.4.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger har antaget, at patienter der progredierer, vil modtage efterfølgende behandling. Ansøger at lige mange patienter vil modtage efterfølgende behandling i interventions- og komparator-armen. Efterfølgende behandling modelleres som en



engangsomkostning når patienterne progredierer fra 1. linjebehandling. Ansøger har inkluderet omkostninger til både 2. og 3. linjebehandling. Antagelser vedr. andele af patienterne der modtager efterfølgende behandling, er vist i Tabel 15. De patienter der ikke modtager efterfølgende behandling, antages at modtage BSC, der i ansøgers analyse antages ikke at være forbundet med omkostninger.

Tabel 15. Andel af patienter, der modtager efterfølgende behandlingslinjer efter 1. linje

	2. linje	3. linje
Amivantamab + kemoterapi	55%	27,5 %
Kemoterapi	55%	27,5 %

Andelen der modtager efterfølgende behandling samt typen af efterfølgende behandling er baseret på udsagn fra en konsulteret kliniker. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed er baseret på median PFS fra flere forskellige studier [10,23,24].

Tabel 16. Efterfølgende behandling anvendt i ansøgers hovedanalyse

Efterfølgende behandling	Fordeling mellem behandlingerne (2L og 3L)	Gennemsnitlig behandlingsvarighed i 2. linje	Gennemsnitlig behandlingsvarighed i 3. linje
Ikke-platinbaseret kemoterapi (docetaxel)	80 %	18,7 uger	10,9 uger
TKI (osimertinib)	10 %	10,9 uger	12,6 uger
Immunterapi (pembrolizumab + kemoterapi)	10 %	10,0 uger	18,3 uger

De anvendte doser for lægemidlerne anvendt i efterfølgende behandling er vist i Tabel 17.

Tabel 17. Doser for lægemidler anvendt i efterfølgende behandling

Lægemiddel	Dosis	Dosis frekvens pr. uge	Gennemsnitlig dosis	RDI
Docetaxel	75 mg/m ²	0.33	128 mg	100 %
Osimertinib	80 mg	7.00	80 mg	100 %
Pembrolizumab	200 mg	0.33	200 mg	100 %
Pemetrexed	500 mg/m ²	0.33	855 mg	96,9 %



Cisplatin	75 mg/m ²	0.33	128 mg	99,1 %
Carboplatin	AUC 5	0.33	550 mg†	99,1 %

Udover lægemidler omkostninger til efterfølgende behandling, inkluderer ansøger også administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger og omkostninger til håndtering af uønskede hændelser, se ansøgers ansøgning for yderligere detaljer.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet justerer antagelserne vedr. efterfølgende behandling således, at fordelingen mellem de forskellige behandlingsalternativer afspejler dansk klinisk praksis. Samtidig ændres IO behandling til at bestå af atezolizumab i stedet for pembrolizumab + kemoterapi. Den estimerede gennemsnitlige behandlingsslængde i 2. og 3. linje justeres også, så behandlingsslængden i 3. linje ikke overstiger den i 2. linje for samme behandling. Antagelserne anvendt i Medicinrådets hovedanalyse er vist i Tabel 18.

Tabel 18. Efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Efterfølgende behandling	Fordeling mellem behandlingerne (2L og 3L)	Gennemsnitlig behandlingsvarighed i 2. linje	Gennemsnitlig behandlingsvarighed i 3. linje
Ikke-platinbaseret kemoterapi (docetaxel)	80 %	18 uger	18 uger
TKI (osimertinib)	10 %	12 uger	12 uger
Immunterapi (atezolizumab)	20 %	12 uger	12 uger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. dosis for lægemidlerne i efterfølgende behandling.

3.4.6 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af tiden, patienterne bruger på administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg. Ansøger antager, at administration af behandling medfører et tidsforbrug for patienten på 4 timer.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.



3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af [henvisning til nedenstående tabel].

Tabel 19. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Metode til justering for overkrydsning	IPCW	TSE	Afsnit 2.3.3
Monitoreringsomkostninger	To typer CT-scanning inkluderet	En CT-scanning inkluderet	Afsnit 3.4.3
Behandlingslængder			Afsnit 3.4.1
Intervention:	PFS-data	ToT-data	
Komparator:	PFS-data	ToT-data	
Parametriske funktioner for OS			Afsnit 2.3.3
Intervention:	Gamma	Generaliseret gamma	
Komparator:	Gamma	Weibull	

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til at være 0,7 QALY, mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [redacted] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 1.1 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 1,5 mio. DKK pr. vundet QALY. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 20.

Tabel 20. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Amivantamab + kemoterapi	Kemoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administrationsomkostninger	28.822	14.989	13.833
Co-medicineringsomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]



	Amivantamab + kemoterapi	Kemoterapi	Forskel
Monitoreringsomkostninger	95.510	67.546	27.963
Bivirkningsomkostninger	1.699	837	862
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	21.595	12.610	8.986
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	2,9	2,1	0,9
Totale QALY	2,5	1,7	0,7

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.265.098
	Beregnet med SAIP: ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.461.952
	Beregnet med SAIP: ■

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekt af variation i forskellige parametre undersøges. Medicinrådet præsenterer resultaterne af en række deterministiske følsomhedsanalyser i Tabel 21.



Tabel 21. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

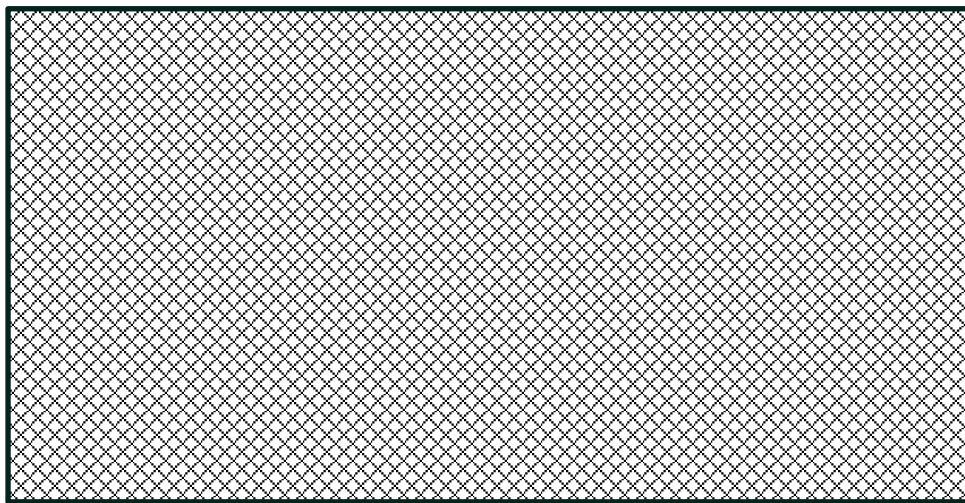
Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen		0,7	■	■
Ekstrapolering af OS, amivantamab + kemoterapi	Weibull-fordeling	1,5	■	■
Justering for overkrydsning	IPCW	0,9	■	■
Justering for overkrydsning	RPSFTM	0,5	■	■
Behandlingsvarighed	PFS-data	0,7	■	■
Nedjustering af nytteværdierne	10 %	0,7	■	■



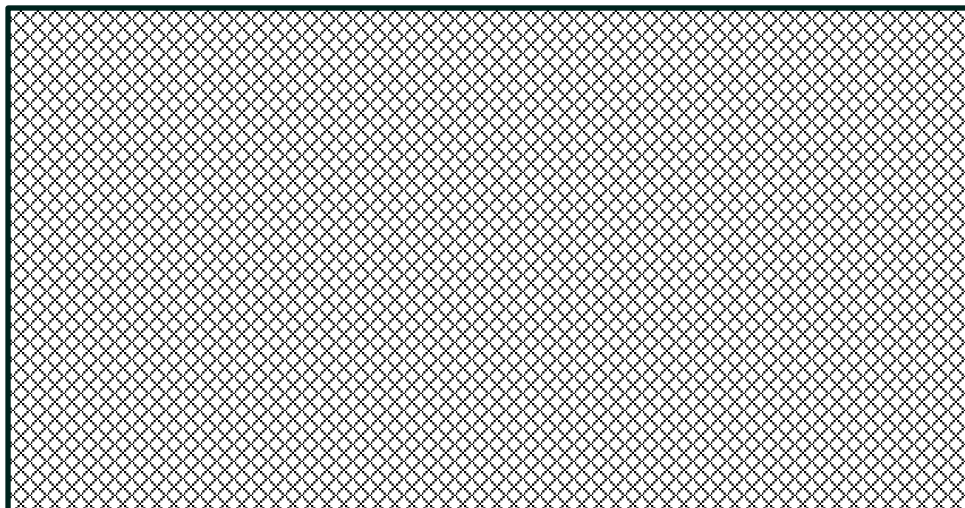
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre OS og PFS.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 14. Figur 15 præsenterer sandsynligheden for, at amivantamab vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 14.



Figur 14. Probabilistisk følsomhedsanalyse vedr. amivantamab



Figur 15. Cost Effectiveness Acceptability Curve for amivantamab

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså



ikke usikkerheder som valg af parametriske fordeling til ekstrapolering. Da det er en antagelse der har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 16 patienter, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med amivantamab + kemoterapi om året. Ansøger antager et markedsoptag på 80 % i alle år.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at 10-16 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med amivantamab + kemoterapi til den pågældende indikation. Dog vil der være 1-2 patienter årligt, der ikke vil blive tilbudt behandlingen, da den vil være for toksisk for de pågældende patienter i forhold til deres almen tilstand.

Tabel 22. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Amivantamab + kemoterapi	15	15	15	15	15
kemoterapi	1	1	1	1	1
Anbefales ikke					
Amivantamab + kemoterapi	0	0	0	0	0
kemoterapi	16	16	16	16	16

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet har ændret markedsoptaget i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse, så det nu antages at være 90 % af de patienter der er kandidat til pågældende indikation, der vil modtage den.

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af amivantamab + kemoterapi vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 23.



Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 16 mio. DKK i år 5.

Tabel 23. 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. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. amivantamab til behandling af EGFR exon 20ins-positiv ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2023. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/2lhm2lho/medicinr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-amivantamab-til-egfr-exon20ins-nscl-2-linje-vers-1-0x.pdf>
2. DLCG. Pallierende onkologisk behandling af onkogen-dreven ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2024. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/globalassets/generel-overflytning/dmcg/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlcg/dlcg_pal_onkogen_dreven_nscl_v.1_admgodk_010724.pdf
3. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2023;34(4):339–57.
4. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge. 2020;
5. 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(July):V1–27.
6. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2021. 2021;
7. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register National årsrapport 2019-2020 [internet]. 2021. s. 1–182. Tilgængelig fra: https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2021/10/Årsrapport-20192020_netudgave.pdf
8. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Translational Lung Cancer Research*. 2016;5(3):288–300.
9. Burnett H, Emich H, Carroll C, Stapleton N, Mahadevia P, Li T. Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review. *Kancha RK, red. PLOS ONE*. 2021;16(3):e0247620.
10. Bazhenova L, Minchom A, Viteri S, Bauml JM, Ou S-HI, Gadgeel SM, et al. Comparative clinical outcomes for patients with advanced NSCLC harboring EGFR exon 20 insertion mutations and common EGFR mutations. *Lung Cancer*. 2021;162:154–61.
11. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. nivolumab i kombination med kemoterapi til neoadjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2023. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/okll5ota/medicinr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-nivolumab-i-komb-med-kemoterapi-til-neoadjuverende-behandling-af-nscls-vers-1-0x.pdf>



12. Zhou C, Tang K-J, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. *N Engl J Med*. 2023;389(22):2039–51.
13. CHMP. Assessment report (EPAR) - Rybrevant (amivantamab) - variation 0010 [internet]. 2024. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rybrevant-h-c-005454-ii-0010-epar-assessment-report_en.pdf
14. Evans M, O’Sullivan B, Smith M, Hughes F, Mullis T, Trim N, et al. Large-Scale EGFR Mutation Testing in Clinical Practice: Analysis of a Series of 18,920 Non-Small Cell Lung Cancer Cases. *Pathol Oncol Res*. 2019;25(4):1401–9.
15. 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.
16. Horita N, Nagashima A, Nakashima K, Shibata Y, Ito K, Goto A, et al. The best platinum regimens for chemo-naïve incurable non-small cell lung cancer: network meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):13185.
17. Latimer NR, Abrams KR. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 16: ADJUSTING SURVIVAL TIME ESTIMATES IN THE PRESENCE OF TREATMENT SWITCHING - REPORT BY THE DECISION SUPPORT UNIT. 2014.
18. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, *EGFR* -Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41–50.
19. Woodford RG, Zhou DD -X., Kok P, Lord SJ, Friedlander M, Marschner IC, et al. The validity of progression-free survival 2 as a surrogate trial end point for overall survival. *Cancer*. 2022;128(7):1449–57.
20. Matulonis UA, Oza AM, Ho TW, Ledermann JA. Intermediate clinical endpoints: A bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials. *Cancer*. 2015;121(11):1737–46.
21. CHMP. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man [internet]. 2017. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf
22. 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.
23. Park K, Bennouna J, Boyer M, Hida T, Hirsh V, Kato T, et al. Sequencing of therapy following first-line afatinib in patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019;132:126–31.
24. Migliorino MR, Santo A, Romano G, Cortinovis D, Galetta D, Alabiso O, et al. Economic burden of patients affected by non-small cell lung cancer (NSCLC): the LIFE study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(5):783–91.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Forperson

Lotte Holm Land
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for
Klinisk Onkologi (repræsenterer også Region
Syddanmark)

Medlemmer

Anja Pagh
Afdelingslæge

Region Nordjylland

Hjørdis Hjalting Schmidt
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Irina Lodina
Afdelingslæge

Region Sjælland

Svetlana Borissova
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Annie Lorenzen
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Sidsel Arnsfang Pedersen
Læge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Niels Christensen
Afdelingslæge, klinisk lektor

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Steen Riisgaard de Blanck
(næstforperson)
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Kasper Simonsen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. marts 2025	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag 1

8.1 Efterfølgende behandling i PAPILLON

Therapy — no. of patients (%)	Amivantamab- chemotherapy (n=153)	Chemotherapy (n=155)
Any first subsequent therapy	43 (28)	94 (61)
EGFR-targeted or TKI-based regimen	12 (8)	82 (53)
Amivantamab	1 (1)	71 (46)*
EGFR TKI monotherapy	9 (6)	7 (5)
Alflutinib	4 (3)	2 (1)
Mobocertinib	2 (1)	4 (3)
Afatinib	1 (1)	1 (1)
Osimertinib	2 (1)	0
EGFR TKI combination	2 (1)	4 (3)
Afatinib + bevacizumab + docetaxel	0	1 (1)
Bevacizumab + osimertinib	1 (1)	0
Carboplatin + catequentinib + gemcitabine	0	1 (1)
Catequentinib + paclitaxel + sintilimab	0	1 (1)
Docetaxel + nintedanib	1 (1)	0
Other EGFR TKI	0	1 (1)
Chemotherapy or immunotherapy- based regimens	23 (15)	11 (7)
Chemotherapy alone	13 (8)	2 (1)
Pemetrexed	6 (4)	0
Docetaxel	3 (2)	0
Carboplatin + paclitaxel	2 (1)	0
Carboplatin + pemetrexed	0	1 (1)
Cisplatin + gemcitabine	1 (1)	0
Paclitaxel	1 (1)	0
Vinorelbine	0	1 (1)
Chemotherapy plus VEGF inhibitors	6 (4)	3 (2)
Docetaxel + ramucirumab	3 (2)	1 (1)
Bevacizumab + paclitaxel	3 (2)	0
Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	0	2 (1)
Chemotherapy combined with VEGF inhibitors and immunotherapy	1 (1)	3 (2)
Atezolizumab + bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	1 (1)	1 (1)
Bevacizumab + paclitaxel + sintilimab	0	1 (1)
Bevacizumab + pemetrexed + sintilimab	0	1 (1)
Chemotherapy plus immunotherapy	2 (1)	1 (1)
Carboplatin + pembrolizumab + pemetrexed	1 (1)	0
Docetaxel + nivolumab	1 (1)	0
Docetaxel + tislelizumab	0	1 (1)
Immunotherapy only	1 (1)	2 (1)
Atezolizumab	1 (1)	0
PD-1/PD-L1 inhibitors	0	1 (1)
Pembrolizumab	0	1 (1)
Antineoplastic agents†	8 (5)	1 (1)

EGFR, epidermal growth factor receptor; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed death-ligand 1; TKI, tyrosine kinase inhibitor; VEGF, vascular endothelial growth factor.

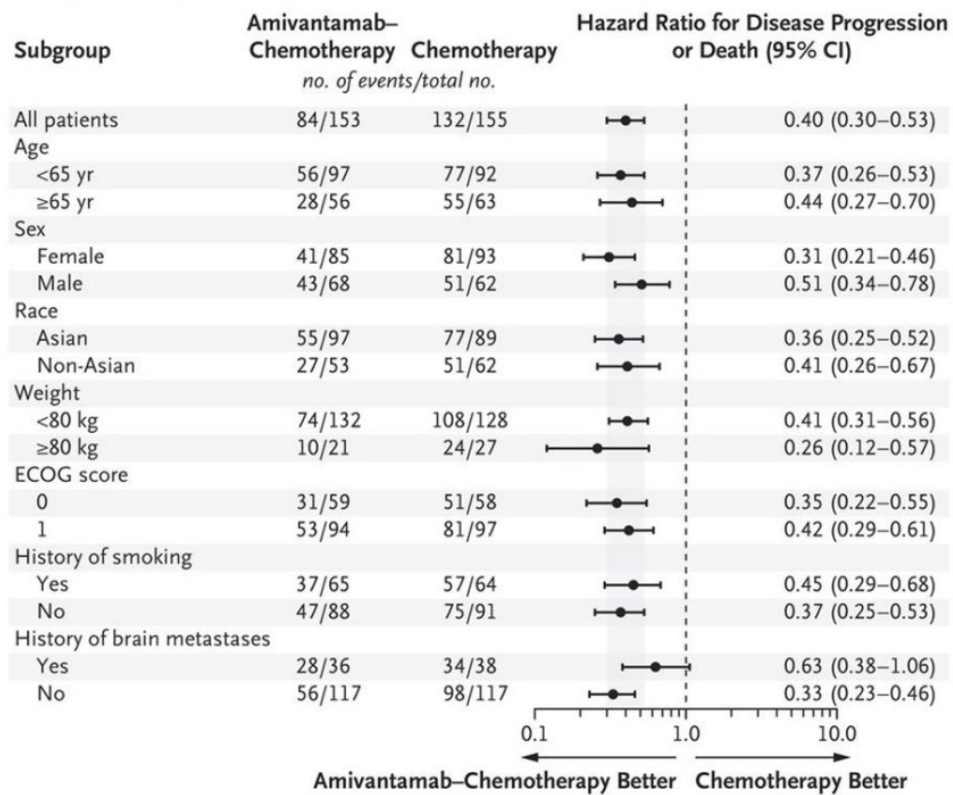
*A total of 65 patients in the chemotherapy arm crossed over to receive amivantamab monotherapy.

†Some may be investigational.

Tabel 24. Efterfølgende behandlinger i PAPILLON. Bemærk at opgørelsen er baseret på data cut-off pr. 3 maj 2023. Ansøger har oplyst at 50 % af patienterne i kontrolarmen havde modtaget amivantamab efter progression ved det senere cut-off 31. oktober 2023.



8.2 Subgruppeanalyser – PFS



Figur 16. Subgruppeanalyser for PFS fra PAPILLON – ITT-population.

8.3 Opgørelser over indsamlede EQ-5D-5L-besvarelser i PAPILLON

Tabel 25. EQ-5D-5L-besvarelser i PAPILLON i amivantamab + kemoterapi-armen.

Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
	Number of patients at randomization	Number of patients for whom data is missing (% of patients at randomization)	Number of patients “at risk” at time point X	Number of patients who completed (% of patients expected to complete)
Baseline	151	4 (3%)	151	147 (97%)
3	151	14 (9%)	141	137 (97%)
5	151	18 (12%)	138	133 (96%)



Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
7	151	23 (15%)	131	128 (98%)
9	151	40 (26%)	118	111(94%)
11	151	52 (34%)	105	99(94%)
13	151	70 (46%)	89	81(91%)
15	151	86 (57%)	71	65 (92%)
17	151	100 (66%)	54	51 (94%)
19	151	114 (75%)	43	37 (86%)
21	151	121 (80%)	35	30 (86%)
23	151	126 (83%)	26	25 (96%)
25	151	135 (89%)	17	16 (94%)
27	151	139 (92%)	14	12 (86%)

Tabel 26. EQ-5D-5L-besvarelser i PAPILLON i kemoterapi-armen.

Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
	Number of patients at randomization	Number of patients for whom data is missing (% of patients at randomization)	Number of patients "at risk" at time point X	Number of patients who completed (% of patients expected to complete)
Baseline	155	4 (3%)	155	151 (97%)
3	155	10 (6%)	151	141 (93%)
5	155	16 (10%)	138	135 (98%)
7	155	37 (24%)	119	114 (96%)
9	155	59 (38%)	100	92 (92%)



Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
11	155	88 (57%)	71	63 (89%)
13	155	103 (66%)	52	48 (92%)
15	155	115 (74%)	37	36 (97%)
17	155	132 (85%)	21	19 (90%)
19	155	139 (90%)	13	12 (92%)
21	155	143 (92%)	9	8 (89%)
23	155	144(93%)	7	7 (100%)
25	155	147 (95%)	4	4 (100%)
27	155	148 (95%)	3	3 (100%)

Tabel 27. EORTC-QLQ-C30-besvarelser i PAPILLON i amivantamab + kemoterapi-armen.

Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
	Number of patients at randomization	Number of patients for whom data is missing (% of patients at randomization)	Number of patients "at risk" at time point X	Number of patients who completed (% of patients expected to complete)
Baseline	151	4 (3%)	151	147 (97%)
3	151	14 (9%)	141	137 (97%)
5	151	17 (11%)	138	134 (97%)
7	151	23 (15%)	131	128 (98%)
9	151	40 (26%)	118	111 (94%)
11	151	52 (34%)	105	99 (94%)
13	151	69 (46%)	89	82 (92%)



15	151	86 (57%)	71	65 (92%)
17	151	100 (66%)	54	51 (94%)
19	151	114 (75%)	43	37 (86%)
21	151	121 (80%)	35	30 (86%)
23	151	126 (83%)	26	25 (96%)
25	151	135 (89%)	17	16 (94%)
27	151	139 (92%)	14	12 (86%)

Tabel 28. Tabel 29. EORTC-QLQ-C30-besvarelser i PAPILLON i kemoterapi-armen.

Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
	Number of patients at randomization	Number of patients for whom data is missing (% of patients at randomization)	Number of patients "at risk" at time point X	Number of patients who completed (% of patients expected to complete)
Baseline	155	4 (3%)	155	151 (97%)
3	155	9 (6%)	151	142 (94%)
5	155	16 (10%)	138	135 (98%)
7	155	37 (24%)	119	114 (96%)
9	155	59 (38%)	100	92 (92%)
11	155	88 (57%)	71	63 (89%)
13	155	103 (66%)	52	48 (92%)
15	155	115 (74%)	37	36 (97%)
17	155	132 (85%)	21	19 (90%)
19	155	139 (90%)	13	12 (92%)
21	155	143 (92%)	9	8 (89%)
23	155	144 (93%)	7	7 (100%)



25	155	147 (95%)	4	4 (100%)
27	155	148 (95%)	3	3 (100%)

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk