

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

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



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 26. oktober 2022

**Dokumentnummer** 137012

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Osimertinib (Tagrisso)

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

**Lægemiddelfirma** AstraZeneca

**ATC-kode** L01EB04

### Sagsbehandling

**Anmodning modtaget fra ansøger** 3. maj 2021

**Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)** 2. maj 2022

**Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden** 16. september 2022

**Rådets anbefaling** 26. oktober 2022

**Sagsbehandlingstid** 177 dage

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende lungekræft



## Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** osimertinib som adjuverende behandling af patienter med EGFR-muteret ikke-småcellet lungekræft efter operation. Formålet med adjuverende behandling med osimertinib er at forhindre eller forsinke tilbagefald af sygdommen efter operation, med henblik på at forlænge overlevelsen.

Adjuverende osimertinib kan forsinke sygdommens tilbagefald, men giver også bivirkninger. Der er dog ikke tilstrækkelig lang opfølgning til at kunne vurdere, om adjuverende osimertinib kan forlænge patienternes liv i forhold til den behandlingsfrie monitorering, de får i dag. Samtidig er osimertinib dyrere.

På grund af usikkerheden i datagrundlaget kan Medicinrådet ikke vurdere omkostningseffektiviteten af osimertinib som adjuverende behandling.

©Medicinrådet, 2022  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 27. oktober 2022



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

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

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

## Tidlig ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutation

Ca. 4.800 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft [1,2], heraf har ca. 85-90 % ikke-småcellet lungekræft (*non-small-cell lung cancer* (NSCLC)) [3]. Lungekræft er inddelt i stadier afhængigt af udbredelsesgrad, hvor sygdom i stadie I-IIIa betegnes som tidlig (*early stage*) NSCLC. Omkring 30 % af nydiagnosticerede patienter i Danmark har tidlig NSCLC [4]. 1- og 5-årsoverlevelsesraten i Danmark for patienter med stadium I-sygdom ligger på hhv. ca. 90 % og ca. 50 %, mens patienter med stadium IIIa har en 1- og 5-årsoverlevelsesrate på hhv. ca. 72 % og 24 % [4].

Aktiverende mutationer i epidermal vækstoffor receptor (*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)) findes overvejende i patienter med ikke-planocellulær NSCLC, med en frekvens på omkring 8 % af danske patienter med stadium IB-IIIa NSCLC [5]. Median overlevelse hos EGFR-muterede patienter, som er blevet opereret for stadium IB-IIIa-sygdom, ligger på 5,2 år, baseret på danske tal [6].

## Osimertinib

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

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

Osimertinib er standardbehandling i Danmark til patienter med uhelbredelig (stadium IV), EGFR-muteret NSCLC.

## Nuværende behandling i Danmark

Målet med behandling af tidlig NSCLC er at mindske risikoen for tilbagefald.

Patienter med stadium IB-IIIa NSCLC behandles som udgangspunkt kurativt ved kirurgisk fjernelse af tumoren. Nogle patienter får supplerende adjuverende onkologisk behandling i form af platinbaseret kemoterapi (fire serier cisplatin og vinorelbin) [8] eller



strålebehandling. Efter endt behandling betragtes patienterne som raske, men med risiko for tilbagefald, som er højest de første 24 måneder efter endt behandling.

Det anbefales, at patienter går til kontrol hver tredje måned i to år og herefter hvert halve år til samlet 5-års kontrolforløb [8]. Hvis der ikke opleves tilbagefald indenfor 5 år efter operation, betragtes patienten som helbredt.

### Effekt og sikkerhed

Medicinerådets vurdering af osimertinib er baseret på en direkte sammenligning med aktiv monitorering, som er nuværende standardbehandling af patienter med tidlig NSCLC. Det underliggende studie, ADAURA, er et dobbeltblindet, randomiseret klinisk studie, der undersøger effekten og sikkerheden af osimertinib sammenlignet med placebo eller aktiv monitorering. Patienterne i studiet var tidligere blevet opereret med kurativt sigte og havde stadium IB-, II- eller IIIA-sygdom og exon 19-deletion eller exon 21 (L858R)-mutation i EGFR.

ADAURA-studiet viste, at færre patienter med stadium IB-IIIa oplevede tilbagefald i osimertinibarmen sammenlignet med placeboarmen under studiets opfølgningstid på 22,1 måneder (for sygdomsfri overlevelse (DFS) i osimertinibarmen), jf. nedenstående tabel. Der er meget få dødsfald i begge behandlingsarme med en frekvens på under 10 %.

Studie	ADAURA – ITT (stadium IB-IIIa)	
	Osimertinib	Placebo
Intervention		
N	339	343
	<b>DFS</b>	
Hændelser*, n (%)	37 (10,9)	159 (46,4)
Median DFS, måneder (95 % CI)	NR (NC; NC)	27,5 (22,0; 35,0)
<b>HR (95 % CI)</b>	<b>0,20 (0,15-0,27)</b>	
DFS-rate, 3 år	78,9 %	40 %
	<b>OS</b>	
Hændelser, n (%)	9 (2,7)	20 (5,8)
Median OS, måneder (95 % CI)	NR (NC; NC)	48,2 (48,2; NC)
<b>HR (95 % CI)</b>	<b>0,48 (0,23-1,02)</b>	
OS-rate, 3 år	93,9 %	91,8 %

\*Lokalt/regionalt, distant eller død.

NR = ikke opnået; NC = kan ikke udregnes.



Data fra ADAURA-studiet viste, at patienternes livskvalitet ikke blev påvirket af adjuverende behandling med osimertinib, og at der ikke var forskel i livskvalitet mellem osimertinib og aktiv monitorering.

Behandling med osimertinib er forbundet med bivirkninger, både fra milde grad 1-2 bivirkninger, der dog kan være belastende (f.eks. diarré) til mere alvorlige bivirkninger som pneumonitis. Disse bliver ikke afspejlet i de tilgængelige livskvalitetsmålinger. De observerede bivirkninger i ADAURA er kendte for osimertinib.

Medicinerådet understreger, at vurderingen er behæftet med usikkerhed pga. studiets opfølgningstid på lidt over to år, som er kort set i lyset af patienternes relativt gode prognose. Data tillader ikke en vurdering af, om adjuverende osimertinib forsinker eller forhindrer tilbagefald på lang sigt, og om behandlingen vil forlænge patienternes liv i forhold til nuværende standardbehandling. Derudover er det uklart, hvilken konsekvens den adjuverende behandling med osimertinib vil have for efterfølgende behandling, da osimertinib er nuværende standardbehandling til patienter med uhelbredelig (stadium IV) EGFR-muteret NSCLC.

#### **Omkostningseffektivitet**

Ansøger har indsendt en *cost-utility* analyse baseret på en 5-stadie semi-Markov-model, der estimerer omkostningseffektiviteten af osimertinib til adjuverende behandling af post-operative patienter med stadium IB-IIIa-sygdom og mutation i EGFR sammenlignet med aktiv monitorering.

Medicinerådets hovedanalyse har til formål at estimere omkostningseffektiviteten i det scenarie, der afspejler det mest sandsynlige behandlingsforløb i dansk klinisk praksis. Medicinerådet vurderer, at data fra ADAURA er for umodne (> 90 % er i live ved data-cut) til at præsentere en hovedanalyse, der estimerer omkostningseffektiviteten af osimertinib sammenlignet med aktiv monitorering.

Medicinerådet præsenterer i stedet resultaterne af to scenarier, som et spændt, hvor den mest plausible omkostningseffektivitet kan befinde sig indenfor. Scenarie 1, som er ansøgers hovedanalyse, repræsenterer det mest optimistiske resultat af spændet med en ICER på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY, se Tabel 1-1. I scenarie 2 antages der, at der ikke er en forskel i effekt mellem adjuverende osimertinib og aktiv monitorering, dvs. risikoen for tilbagefald er ens mellem de to arme i disse bevægelser i modellen. Dette repræsenterer det mest pessimistiske resultat af spændet, se Tabel 1-2. I dette scenarie bliver osimertinib domineret af aktiv monitorering, da osimertinib har både lavere effekt og er omkostningsmæssigt dyrere end komparator. På baggrund af det sparsomme data er det ikke muligt at vurdere, hvor i dette spænd, den mest plausible omkostningseffektivitet findes.

Medicinerådet understreger, at resultaterne skal tolkes med stor forsigtighed. Som det fremgår tidligere i opsummeringen, er der usikkerhed forbundet ved analysen pga. den korte opfølgningstid og betydningen for efterfølgende behandlingslinjer, hvis osimertinib anbefales. Dette har betydning for ekstrapolering af data og dermed analysernes resultater.



**Tabel 1-1. Resultatet af scenarie 1, det mest optimistiske resultat, diskonterede tal**

	Osimertinib	Aktiv monitorering	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	11,57	8,24	3,33
Totale QALY	9,22	6,51	2,72
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 107.849 DKK Beregnet med SAIP: ■ DKK	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 132.256 DKK Beregnet med SAIP: ■ DKK	

**Tabel 1-2. Resultatet af scenarie 2, det mest pessimistiske resultat, diskonterede tal**

	Osimertinib	Aktiv monitorering	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	11,57	11,71	-0,14
Totale QALY	9,22	9,36	-0,14
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: Domineret* Beregnet med SAIP: ■	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: Domineret* Beregnet med SAIP: ■	

\*Osimertinib har både lavere effekt og er omkostningsmæssigt dyrere end komparator.

### Budgetkonsekvenser

Medicinerådet har valgt ikke at udarbejde en budgetkonsekvensanalyse, da det på baggrund af det foreliggende data ikke er muligt at estimere omkostningerne og effekten af et behandlingsforløb med osimertinib i dansk klinisk praksis.



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund</b> .....	<b>11</b>
1.1	Om vurderingen .....	11
1.2	Tidlig ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutation .....	11
1.3	Osimertinib .....	12
1.4	Nuværende behandling .....	12
<b>2.</b>	<b>Effekt og sikkerhed</b> .....	<b>13</b>
2.1	Litteratursøgning.....	13
2.2	Kliniske studier.....	14
2.2.1	ADAURA [15] .....	15
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	16
2.3.1	Population.....	17
2.3.2	Intervention .....	20
2.3.3	Komparator .....	20
2.3.4	Effektmål .....	21
2.4	Sammenligning af effekt .....	21
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	21
2.4.2	Oversigt over effektestimater .....	22
2.4.3	Sygdomsfri overlevelse ( <i>Disease-free survival</i> (DFS)) .....	23
2.4.4	Samlet overlevelse ( <i>Overall Survival</i> (OS)) .....	26
2.4.5	Livskvalitet ved SF-36 .....	28
2.5	Sammenligning af sikkerhed .....	30
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	33
<b>3.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk analyse</b> .....	<b>35</b>
3.1	Analyseperspektiv .....	35
3.2	Model.....	36
3.2.1	Bevægelser i modellen.....	37
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	46
3.4	Omkostninger .....	47
3.4.1	Lægemiddelomkostninger .....	47
3.4.2	Hospitalsomkostninger .....	48
3.4.3	Efterfølgende behandlinger .....	50
3.4.4	Patientomkostninger .....	51
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	51
3.6	Resultater.....	51
3.6.1	Resultat af scenarieanalyserne .....	51
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	53
<b>4.</b>	<b>Budgetkonsekvenser</b> .....	<b>53</b>





<b>5.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>53</b>
<b>6.</b>	<b>Referencer</b> .....	<b>55</b>
<b>7.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg</b> .....	<b>57</b>
<b>8.</b>	<b>Versionslog</b> .....	<b>59</b>
<b>9.</b>	<b>Bilag 1</b> .....	<b>60</b>
9.1	OS KM-kurve hos danske patienter, der er opereret/ikke-opereret for tidlig NSCLC (stadium IB-IIIa) [5].....	60
	60	
<b>10.</b>	<b>Bilag 2</b> .....	<b>61</b>
10.1	DFS-data hos patienter med stadium II-IIIa-sygdom .....	61
10.2	OS-data hos patienter med stadium II-IIIa-sygdom.....	62
<b>11.</b>	<b>Bilag 3</b> .....	<b>64</b>
11.1	DFS-subgruppeanalyser fra ADAURA [15].....	64
<b>12.</b>	<b>Bilag 4</b> .....	<b>65</b>
12.1	DFS-kurve hos patienter, der har modtaget/ikke-modtaget tidligere behandling med adjuverende kemoterapi fra ADAURA [15] .....	65
<b>13.</b>	<b>Bilag 5</b> .....	<b>66</b>
13.1	DFS KM-kurve hos danske patienter, der er opereret/ikke-opereret for tidlig NSCLC (stadium IB-III) [6] .....	66
<b>14.</b>	<b>Bilag 6</b> .....	<b>67</b>
14.1	Efterfølgende 1. og 2. linjebehandling i ADAURA-studiet [15] .....	67
<b>15.</b>	<b>Bilag 7</b> .....	<b>68</b>
15.1	Patienternes baselinekarakteristika fra CancerLinQ.....	68



### Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlige og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk).

Se fagudvalgets sammensætning på side 57.



# Begreber og forkortelser

<b>DFS:</b>	Sygdomsfri overlevelse ( <i>Disease-free Survival</i> )
<b>EGFR:</b>	Epidermal vækstfaktorreceptor ( <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>EQ-5D</b>	<i>European Quality of Life 5-Dimensions</i>
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>LY:</b>	Leveår ( <i>Life Year</i> )
<b>NSCLC:</b>	Ikke-småcellet lungekræft ( <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> )
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>OS:</b>	Samlet overlevelse ( <i>Overall Survival</i> )
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>PS:</b>	Performance status
<b>QALY:</b>	Kvalitetsjusterede leveår ( <i>Quality Adjusted Life Year</i> )
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SF-36:</b>	<i>Short Form 36</i>
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>TKI:</b>	Tyrosinkinasehæmmer ( <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i> )
<b>TTD:</b>	Tid til død
<b>WHO:</b>	<i>World Health Organization</i>



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

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

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

AstraZeneca fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 21. maj 2021.

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 Tidlig ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutation

Ca. 4.800 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [1,2]. Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % NSCLC [3]. NSCLC inddeles i planocellulære (ca. 25 % af patienterne) og ikke-planocellulære tumorer (ca. 75 % af patienterne). Langt de fleste ikke-planocellulære tumorer er adenokarcinomer.

Symptomer på lungekræft kan være hoste, åndenød og smerter i brystkassen. Hvis kræften spreder sig til andre organer (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.

Lungekræft er inddelt i stadier afhængigt af udbredelsesgrad, jf. *International Association for the Study of Lung Cancer (IASCL) Tumor, Node, Metastasis (TNM)*-klassifikation for lungekræft. I dansk klinisk praksis anvender man i dag TNM-version 8, men ofte er tidligere epidemiologiske data relateret til version 7. Sygdom i stadie I-IIIa betegnes som tidlig (*early stage*) NSCLC, hvor kræften ikke er spredt til andre organer. Ifølge den seneste årsrapport for danske patienter med lungekræft har omkring 30 % af nydiagnosticerede patienter tidlig NSCLC [4]. 1- og 5-årsoverlevelsesraten i Danmark for patienter med stadium I-sygdom ligger på hhv. ca. 90,0 % og ca. 50,0 %. Mens patienter med stadium IIIa har en 1- og 5-årsoverlevelsesrate på hhv. ca. 72,0 % og 24,0 % [4].

En af de hyppigste onkogene mutationer i NSCLC er aktiverende mutationer i epidermal vækstofforreceptor (*Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)*), såsom exon 19-deletion eller exon 21 (L858R)-mutation. De findes overordnet i patienter med ikke-planocellulær NSCLC, med en frekvens på omkring 12,0 % af alle nydiagnosticerede



tilfælde i Danmark [4] og omkring 8 % af danske patienter med stadium IB-IIIa NSCLC [5]. NSCLC med aktiverende mutationer i EGFR findes primært i yngre kvinder, der ikke har røget tidligere [9,10], hvilket også er tilfældet for danske patienter [5]. Median overlevelse hos patienter, som er blevet opereret for stadium IB-IIIa-sygdom, ligger på 5,2 år, baseret på overlevelsesdata fra 2013-2018 på danske patienter fra Aarhus Universitetshospital [6].

### 1.3 Osimertinib

Osimertinib (Tagrisso) som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling efter komplet tumorresektion hos voksne patienter med stadium IB-IIIa NSCLC, hvis tumorer har EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-substitutionsmutationer. Der diagnosticeres årligt omkring 280 patienter med EGFR-mutert NSCLC [4], hvoraf de fleste har lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet. Det estimeres, at omkring 25-30 patienter har tidlig NSCLC og vil være kandidater til adjuverende behandling med osimertinib.

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

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

Udover adjuverende behandling er osimertinib monoterapi også godkendt som 1. linjebehandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (stadium IIIB eller IV) med aktiverende EGFR-mutationer (anbefalet i Medicinrådet i april 2019 [11]) eller behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk EGFR T790M-mutationspositiv NSCLC.

### 1.4 Nuværende behandling

Målet med behandling af tidlig NSCLC er at nedsætte risikoen for tilbagefald og dermed øge patienternes mulighed for at blive helbredt. Patienter, der vurderes potentielt kurable, skal udredes grundigt for at udelukke metastatisk sygdom. Patienter med tidlig NSCLC modtager kurativ intenderet behandling enten i form af resektion eller strålebehandling.

Op mod 40 % af opererede NSCLC-patienter oplever tilbagefald af sygdommen [12]. Risiko for tilbagefald er lavest i de lavere stadier, og jf. danske tal fra Aarhus Universitetshospital oplever [redacted] og [redacted] af patienter med hhv. stadium IB, II eller III sygdomstilbagefald [6]. 1- og 5-års overlevelsesraten i Danmark for post-operative patienter med stadium IB-sygdom ligger på hhv. ca. 94,0 % og ca. 62,0 %, mens post-operative patienter med stadium IIIa-sygdom har en 1- og 5-års overlevelsesrate på hhv. ca. 83,0 % og 46,0 % [4]. Data på danske patienter viser desuden, at post-operative



patienter med stadium IB-IIIa-sygdom og en EGFR-mutation har en bedre overlevelse end patienter uden en EGFR-mutation [5], se Bilag 1. Risikoen for tilbagefald er også højest de første 2-3 år efter operation, hvorefter den falder og når et vist plateau efter 5-6 år [10,13].

Ifølge danske kliniske retningslinjer bør post-operative patienter med stadium II-III sygdom vurderes med henblik på adjuverende behandling med platinbaseret kemoterapi [8] for at forhindre tilbagefald og spredning af sygdommen og dermed forbedre langtidsoverlevelsen. På basis af en metaanalyse fra 2015, hvor der blev påvist en overlevelsesgevinst ved adjuverende cisplatinbaseret kemoterapi med en absolut forskel på 4 % (fra 60 % til 64 %) efter 5 år [14], er der general konsensus om, at adjuverende platinbaseret kemoterapi forbedrer overlevelsen hos post-operative patienter med stadium II-III-sygdom [8]. For patienter med stadium IB med tumor diameter > 4 cm kan det overvejes, om de skal tilbydes adjuverende platinbaseret kemoterapi. Ved stillingtagen til indikation for adjuverende behandling bør patientens almentilstand samt komorbiditet indgå [8].

Adjuverende platinbaseret kemoterapi består af fire serier cisplatin eller carboplatin og vinorelbin. Det anbefales, at patienter går til kontrol hver tredje måned i to år og herefter hvert halve år til et samlet 5-års kontrolforløb [8]. Hvis der ikke opleves tilbagefald indenfor 5 år efter operation, betragtes patienten som helbredt og kontrolforløbet stopper.

## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Hvad angår effekt og sikkerhed af interventionen, har ansøger ikke udført en litteratursøgning, da der kun foreligger én direkte sammenligning af osimertinib mod placebo/aktiv monitorering, som er nuværende standardbehandling til post-operative patienter med stadium IB-IIIa-sygdom.



## 2.2 Kliniske studier

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

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



### 2.2.1 ADAURA [15]

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

Patienterne skulle være i WHO (*World Health Organization*) performance status 0-1 og kunne tidligere have modtaget adjuverende kemoterapi. 682 patienter blev randomiseret 1:1 til at modtage osimertinib 80 mg én gang dagligt (n = 339) eller placebo (n = 343) i maksimum 3 år eller indtil tilbagefald, eller hvis et kriterium for behandlingsophør var opfyldt. Randomisering blev stratificeret efter sygdomsstadie (stadium IB, II eller IIIa), mutationstype (Ex19del eller L858R) og etnicitet (asiatisk eller ikke-asiatisk). Efter randomisering blev patienter vurderet ved uge 12 og 24 og derefter hver 24. uge op til år 5 og derefter hvert år.

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

En uafhængig datamonitoreringskomité anbefalede på baggrund af den observerede effekt, at studiet blev afblændet to år før planlagt. Ved data-cut (17. januar 2020), modtog 205/337 (60,8 %) af patienterne i osimertinibarmen og 136/343 (39,7 %) af patienterne i placeboarmen stadigvæk behandling. 40/337 (11,9 %) af patienterne i osimertinibarmen havde modtaget behandling i 3 år sammenlignet med 33/343 (9,6 %) i placeboarmen.

Medianopfølgningstid for DFS hos ITT-populationen ved data-cut var 22,1 mdr. i osimertinibarmen og 16,6 mdr. i placeboarmen. For OS var medianopfølgningstiden 26,1 måneder i osimertinibarmen og 25,9 måneder i placeboarmen for samme patientpopulation.

92/337 (27,3 %) af patienterne i osimertinibarmen stoppede med behandling sammenlignet med 174/343 (50,7 %) i placeboarmen. Uønskede hændelser var den hyppigste årsag til behandlingsophør i osimertinibarmen (36/337 (10,7 %) vs. 10/343 (2,9 %) i placeboarmen), mens i placeboarmen var tilbagefald den hyppigste årsag til behandlingsophør (148/343 (43,1 %) vs. 24/337 (7,1 %) i osimertinibarmen).





## 2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2-1. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
<b>Population</b>	Post-operative patienter med stadie IB-IIIA-sygdom og ex19del eller L858R EGFR-mutation.	Medicinrådet vurderer, at studiets patientpopulation er sammenlignelig nok med den forventede patientpopulation i dansk klinisk praksis, til at den kan ligge til grund for vurderingen. Se yderligere i afsnit 2.3.1.	ITT-populationen fra ADAURA anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse.
<b>Intervention</b>	Osimertinib  80 mg én gang dagligt (40 mg ved dosisreduktion).  Osimertinib gives maksimum i 3 år eller indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.	Medicinrådet vurderer, at ved anbefaling af osimertinib vil dosering i dansk klinisk praksis svare til dosering angivet i produktresuméet til adjuverende behandling.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme dosis som i produktresuméet:  Osimertinib 80 mg tablet (40 mg ved dosisreduktion), én gang dagligt i maksimum 3 år.
<b>Komparator</b>	Observation (placebo)	Medicinrådet vurderer, at komparator svarer til dansk klinisk praksis.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes placebo som komparator, hvilket svarer til komparator i ADAURA-studiet.
<b>Effektmål</b>	DFS  OS  Livskvalitet	Medicinrådet vil inddrage data på DFS, OS og livskvalitet.	Effektmålene DFS og OS benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse og SF-36 besvarelser, der er konverteret til EQ-5D-5L, benyttes desuden til at estimere helbredsrelateret livskvalitet anvendt til at udregne QALY.
<b>Sikkerhed</b>	Bivirkninger $\geq$ grad 3	Medicinrådet vil inddrage data på uønskede hændelser/bivirkninger $\geq$ grad 3, alvorlige uønskede hændelser/bivirkninger og	Studiedata for uønskede hændelser/bivirkninger $\geq$ grad 3 inkluderes i den



Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Alvorlige bivirkninger  Behandlingsophør grundet bivirkninger	behandlingsophør grundet uønskede hændelser/bivirkninger i vurderingen.  Medicinrådet har suppleret med data fra produktresumé og EPAR i en kvalitativ gennemgang af lægemidlets bivirkningsprofil.	sundhedsøkonomiske analyse.

### 2.3.1 Population

Tabel 2-2 viser baselinekarakteristika for osimertinib- og placeboarmen i ADAURA.

**Tabel 2-2. Baselinekarakteristika og median behandlingstid fra ADAURA\***

	Osimertinib (n = 339)	Placebo (n = 343)
<b>Alder, år</b>		
Median	64 (30-86)	62 (31-82)
<b>Køn, %</b>		
Mænd	32 %	28 %
Kvinder	68 %	72 %
<b>Etnicitet, %</b>		
Asiatisk	64 %	64 %
Ikke-asiatisk	36 %	36 %
<b>WHO-performancestatus, %</b>		
0	64 %	64 %
1	36 %	36 %
<b>Rygning, %</b>		
Aldrig	68 %	75 %



	Osimertinib (n = 339)	Placebo (n = 343)
Tidligere	31 %	24 %
Nuværende	1 %	1 %
<b>AJCC-stadium, %</b>		
IB	32 %	32 %
II	34 %	34 %
IIIA	35 %	34 %
<b>Histologi, %</b>		
Adenokarcinom	96 %	97 %
Ikke-adenokarcinom	4 %	3 %
<b>Regionale lymfeknuder, %</b>		
N0	41 %	42 %
N1	29 %	28 %
N2	31 %	30 %
<b>EGFR-mutation ved randomisering**, %</b>		
Ex19del	55 %	55 %
L858R	45 %	45 %
p.Thr790Met	1 %	1 %
<b>Adjuverende kemoterapi, %</b>		
Ja	60 %	60 %
IB	25 %	28 %
II	70 %	73 %
IIIA	81 %	78 %



	Osimertinib (n = 339)	Placebo (n = 343)
Nej	40 %	40 %
IB	75 %	72 %
II	30 %	27 %
IIIA	19 %	22 %
<b>Median behandlingstid, mdr.</b>	<b>22,5 (0-38)</b>	<b>18,7 (0-36)</b>

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

ADAURA-studiet randomiserede patienter med stadium IB-III A NSCLC, som tidligere er blevet opereret med kurativt sigte og har exon 19-deletion (ex19del) eller exon 21 (L858R)-mutation i EGFR. Ca. 2/3 af patienterne havde stadium II-III A-sygdom og 60 % af patienterne havde tidligere modtaget adjuverende kemoterapi. Andelen af patienter, der modtog adjuverende kemoterapi, var lavest hos patienter i stadium IB (25-28 %) og højest hos patienter i stadium III A (78-81 %). Patienterne i studiet var karakteristiske for EGFR-patienter, dvs. primært yngre kvinder, der ikke tidligere har røget. Baselinekarakteristika var velbalancerede mellem de to arme.

#### Medicinrådets vurdering af population

Der er flere asiatiske patienter i studiet, end der er i dansk klinisk praksis, men der ses ikke forskel i effekt på baggrund af etnicitet, hvorfor dette ikke er af betydning for tolkningen af studieresultater. Medicinrådet noterer, at årsagen til manglende adjuverende kemoterapi hos 40 % af studiepopulationen, som jf. inklusionskriterier er i god performance status (PS 0-1), ikke er opgjort. Det kan muligvis skyldes patienternes alder og/eller komorbiditet. I studiet ses der ikke forskel i effekt af osimertinib på baggrund af tidligere behandling med adjuverende kemoterapi, se Bilag 4.

Medicinrådet vurderer, at ved anbefaling vil adjuverende osimertinib tilbydes post-operative patienter i stadium IB-III A, hvilket svarer til ITT-populationen i ADAURA-studiet. Patientpopulationen vil være heterogen, hvad angår tidligere behandling med adjuverende kemoterapi. Nogle patienter, der pga. kontraindikationer ikke har modtaget adjuverende kemoterapi, vil muligvis være kandidater til adjuverende osimertinib. I dansk klinisk praksis modtager få patienter med stadium IB adjuverende kemoterapi, da gevinsten af kemoterapi er lav hos disse patienter. Dette afviger fra ADAURA-studiet, hvor 25-28 % af patienterne med stadium IB-sygdom har modtaget adjuverende kemoterapi.

Medicinrådet bemærker, at ADAURA-studiet afviger på en række parametre fra dansk klinisk praksis, som er af betydning for tolkning af data. 1/3 af patienterne i ADAURA havde N2-sygdom. I Danmark vil hovedparten af disse patienter få tilbudt kemo-



strålebehandling fremfor kirurgisk fjernelse af tumor. I visse lande bliver flere patienter med mere avanceret stadium opereret, hvilket ikke er særligt repræsentativt for dansk klinisk praksis. Derudover noterer Medicinrådet, at stadiet-klassificering muligvis er suboptimal i ADAURA-studiet, da PET-skanning inden operation ikke var et inklusionskrav, hvilket afviger fra dansk klinisk praksis. Derfor er der en risiko for, at nogle patienter havde mere avanceret sygdom, muligvis stadium IV/metastatisk sygdom, end det fremgår af studiets baselinekarakteristika. Dette kan resultere i overestimering af effekten af osimertinib, da det er veldokumenteret i FLAURA-studiet, at osimertinib har en effekt på patienter med avanceret sygdom [16]. Endvidere stadietinddeles man i Danmark patienter efter AJCC 8. edition fremfor AJCC 7. edition, som i ADAURA. For patienter i stadium IB og II er denne forskel ikke af betydning. Men nogle patienter i stadium IIIA i AJCC 7. edition vil stadietinddeles som stadium IIIB med AJCC 8. edition. 1/3 af patienterne i ADAURA havde stadium IIIA-sygdom, hvor nogle af disse ikke vil være kandidater til behandlingen, jf. den godkendte indikation (stadium IB-III A), da de vil stadietinddeles som stadium IIIB med AJCC 8. edition.

### 2.3.2 Intervention

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

Adjuverende osimertinib er godkendt i samme dosis som ved 1. linjebehandling af uhelbredelig sygdom. Det anvendes til denne indikation og i denne dosering i dansk klinisk praksis.

I ansøgningen er der anvendt dosering af adjuverende osimertinib, der stemmer overens med produktresuméet, jf. ovenfor, og en stopregel på 3 år.

Dosisafbrydelser, dosisjusteringer og behandlingsophør pga. bivirkninger stammer fra ADAURA-studiet.

#### Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet vurderer, at den valgte dosering, jf. osimertinibs produktresumé, vil svare til den anvendte dosering i dansk klinisk praksis. Derudover vurderer Medicinrådet, at ansøgers antagelse om stopregel på 3 år, samt at nogle patienter vil blive dosisjusteret, og andre vil stoppe i behandling med osimertinib pga. uacceptable bivirkninger, vil svare til dansk klinisk praksis.

Se afsnit 2.3.1 ovenfor vedr. afvigelse i studiepopulationen og de danske patienter, der vil være kandidater til adjuverende osimertinib.

### 2.3.3 Komparator

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



### **Medicinerådets vurdering af komparator**

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

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

### **2.3.4 Effektmål**

Ansøger har indsendt data for sygdomsfri overlevelse (DFS) og samlet overlevelse (OS) i ITT-populationen og hos patienter med stadium II-IIIa-sygdom, lokation af tilbagefald (lokalt/regionalt eller fjernt), tid til første og anden efterfølgende behandling, CNS-tilbagefald, progressionsfri overlevelse (PFS), livskvalitet og sikkerhed.

### **Medicinerådets vurdering af effektmål**

Medicinerådet vurderer, at ansøger har inkluderet de relevante effekt- og sikkerhedsmål. Medicinerådet vælger at se bort fra data på CNS-tilbagefald, tid til første og anden efterfølgende behandling samt PFS. Det skyldes, at der for disse effektmål er få hændelser i ADAURA-studiet, og fordi data ikke bliver anvendt i den indsendte sundhedsøkonomiske model.

## **2.4 Sammenligning af effekt**

### **2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt**

#### **Ansøgers valg af analysemetode**

Ansøger har indsendt en direkte sammenligning af adjuverende osimertinib med placebo/aktiv monitorering på baggrund af ADAURA-studiet [15]. Der foreligger data på både ITT-populationen samt patienter med stadium II-IIIa-sygdom.

I analysen har ansøger anvendt resultaterne fra data cut-off i januar 2020, hvor medianopfølgningstiden for DFS hos ITT-populationen var 22,1 måneder i osimertinibarmen og 16,6 måneder i placeboarmen. Den mediane behandlingstid i osimertinibarmen var 22,5 (0-38) måneder og 18,7 (0-36) måneder i placeboarmen [15].

#### **Medicinerådets vurdering af analysemetode**

Medicinerådet vurderer, at ADAURA-studiet kan ligge til grund for vurderingen, da studiepopulationen og komparator svarer til dansk klinisk praksis, og at der anvendes standardanalysemetoder for tid-til-hændelse data.

Der foreligger effektdata både for ITT-populationen samt for patienter med stadium II-IIIa-sygdom (2/3 dele af ITT-populationen). Jf. afsnit 2.3.1, vurderer Medicinerådet, at adjuverende osimertinib vil være en relevant behandling til post-operative patienter i stadium IB-IIIa, som er i god nok almentilstand (PS 0-1), og som vurderes at være kandidater til adjuverende behandling. Derfor vil data på ITT-populationen ligge til grund



for vurderingen, mens effektdata på subpopulationen af patienter med stadium II-IIIa-sygdom fremgår af Bilag 2.

#### 2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 2-3 giver en oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata fra ADAURA-studiet [15].

**Tabel 2-3. Oversigt over effektestimater og sikkerhed fra ADAURA-studiet [15]**

Effektmål	Osimertinib	Placebo	Resultat
	ITT: n = 339	ITT: n = 343	
DFS-ITT-population, mdr.	Median (95 % CI): NR (NC; NC)	Median (95 % CI): 27,5 (22,0; 35,0)	HR (95 % CI): 0,20 (0,15; 0,27)
	1-års rate: 97,4 %	1-års rate: 68,5 %	
	3-års rate: 78,9 %	3-års rate: 40 %	
OS-ITT-population, mdr.	Median (95 % CI): NR (NC; NC)	Median (95 % CI): 48,2 (48,2; NC)	HR (95 % CI): 0,48 (0,23; 1,02)
	2-års rate: 99,6 %	2-års rate: 94,7 %	
	3-års rate: 93,9 %	3-års rate: 91,8 %	
Ændring fra baseline i SF-36 – PCS* – patienter med stadium II-IIIa	1,13 (0,54; 1,72)	2,31 (1,70; 2,91)	Forskel: -1,18 (-2,02; -0,34)
Ændring fra baseline i SF-36 – MCS* – patienter med stadium II-IIIa	1,34 (0,60; 2,08)	2,68 (1,92; 3,44)	Forskel: -1,34 (-2,40; -0,28)
Tid til forværring – PCS	-	-	HR (95 % CI): 1,17 (0,82; 1,67)
Tid til forværring – MCS			HR (95 % CI): 0,98 (0,70; 1,39)
Bivirkninger ≥ grad 3, n (%)**	32 (9,5)	8 (2,3)	
Alvorlige bivirkninger, n (%)**	8 (2,4)	2 (0,6)	
Behandlingsophør grundet bivirkninger, n (%)**	31 (9,2)	5 (1,5)	

\*MMRM justeret LS-gennemsnit ændring fra baseline (95 % CI) \*\*Vurderet af investigator.  
NR = ikke opnået; NC = kan ikke udregnes; MMRM = *mixed model of repeated measures*; LS = *least squares*.



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

Sygdomsfri overlevelse defineres som tiden fra randomisering til første dokumentation af tilbagefald eller dødsfald. Effektmålet bliver hyppigst anvendt i kliniske studier, der undersøger adjuverende behandlinger efter operation eller strålebehandling.

Tabel 2-4 viser DFS-data for patienter med IB-IIIa-sygdom fra ADAURA-studiet [15].

**Tabel 2-4. DFS-data for patienter med IB-IIIa-sygdom fra ADAURA-studiet [15]**

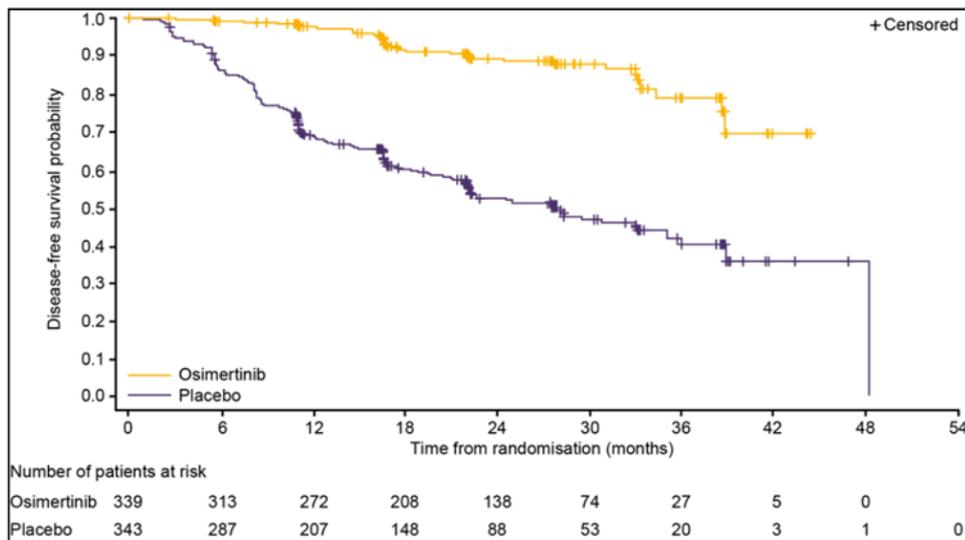
Studie	ADAURA – ITT (stadium IB-IIIa)	
	Osimertinib	Placebo
Intervention		
N	339	343
	DFS	
Hændelser*, n (%)	37 (10,9)	159 (46,4)
Median DFS, måneder (95 % CI)	NR (NC; NC)	27,5 (22,0; 35,0)
HR (95 % CI)	0,20 (0,15-0,27)	
DFS-rate, 1 år	97,4 %	68,5 %
DFS-rate, 2 år	89,1 %	52,4 %
DFS-rate, 3 år	78,9 %	40 %

\*Lokalt/regionalt, distant eller død.

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

Tabel 2-4 viser, at 10,9 % af patienterne i osimertinibarmen oplevede tilbagefald sammenlignet med 46,4 % af patienterne i placeboarmen. Median DFS er dermed ikke opnået i osimertinibarmen og ligger på 27,5 (22,0; 35,0) måneder i placeboarmen. Den relative forskel er en HR på 0,20 (95 % CI 0,15; 0,27). De opgjorte DFS-rater ved 1, 2 og 3 år er aflæst på Kaplan-Meier (KM)-kurvene, som kan ses i Figur 2-1 nedenfor.





**Figur 2-1. DFS-kurve for patienter med stadium IB-IIIa-sygdom fra ADAURA-studiet [15]**

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

Der foreligger subgruppeanalyser, som viser, at effekten er størst i patienter med sygdom i stadium IIIa (HR 0,12 (95 % CI 0,07; 0,20)) og II (HR 0,17 (95 % CI 0,08; 0,31)) sammenlignet med IB (HR 0,39 (95 % CI 0,18; 0,76)), se Bilag 3. Derudover viser subgruppeanalyserne, at effekten hos patienter, der tidligere har modtaget adjuverende kemoterapi, er sammenlignelig med effekten hos patienter uden tidligere behandling med adjuverende kemoterapi (HR 0,16 (95 % CI 0,10; 0,26) vs. 0,23 (95 % CI 0,13; 0,40)), se Bilag 4.

Patienter, der modtog osimertinib, oplevede primært lokalt eller regionalt tilbagefald, mens patienter i placeboarmen havde hyppigere tilbagefald som fjerne metastaser, se Tabel 2-5.

**Tabel 2-5. Oversigt over lokation af tilbagefald hos patienter med stadium IB-IIIa-sygdom i ADAURA-studiet [15]**

Studie	ADAURA – ITT (stadium IB-IIIa)	
	Osimertinib	Placebo
N	339	343
Tilbagefald, n (%)	37 (10,9)	157 (45,8)
Lokalt/regionalt	23 (6,8)	61 (17,8)
Fjernt	10 (2,9)	78 (22,7)
Lokalt/regionalt og fjerne metastaser	4 (1,2)	18 (5,2)



Studie	ADAURA – ITT (stadium IB-IIIa)	
Dødsfald*, n (%)	0	2 (0,6)

\*Dødsfald uden tilbagefald.

### Medicinrådets vurdering af DFS

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

Resultaterne skal tolkes forsigtigt på nuværende tidspunkt. Det skyldes hovedsageligt studiets korte opfølgningstid, i forhold til hvilken prognose patienter med tidlig EGFR-muteret NSCLC har. Der er sket meget få tilbagefald i osimertinibarmen (10,9 %), kun 11,9 % af patienterne har modtaget behandling med osimertinib i hele den godkendte behandlingslængde på 3 år, og ved data-cut var 60,8 % af patienterne stadigvæk i behandling med osimertinib. Data er derfor stadigvæk umodne, og det er uklart, hvad der vil ske, når flere patienter stopper i behandling med osimertinib, og om den adjuverende behandling forhindrer eller blot forsinker tilbagefald.

Den observerede median og rate i placeboarmen er lavere, end hvad man vil forvente for patienter i aktiv monitorering efter operation, hvilket kan medføre, at den observerede effektforskel er overestimeret. Hos patienter med stadium IB-IIIa-sygdom var median DFS 27,5 mdr. og 3-års DFS-raten lå på 40 % i placeboarmen [15]. Til sammenligning viser danske tal fra Aarhus hospital, at median DFS hos post-operative patienter med stadium IB-III-sygdom ligger på 37,8 mdr., og 3-års DFS-raten ligger over 50 % [6], se Bilag 5. ANITA-studiet, som undersøgte effekten af adjuverende kemoterapi hos NSCLC-patienter, viste også en median på 36,3 mdr. i kemoterapiarmen og en 3-års DFS-rate over 50 % [17]. De danske tal er ikke direkte sammenlignelige med ADAURA-studiet, da det ikke vides, hvad stadiefordelingen er bag de danske tal. Et andet kohortestudie, hvis formål var at undersøge patient- og tilbagefaldskarakteristika hos post-operative EGFR-muterede patienter med tidlig NSCLC, dvs. en ADAURA-lignende population, har ligeledes indikeret, at effekten af placeboarmen i ADAURA-studiet er lavere, end hvad man ser i klinisk praksis [10]. 2-års DFS-rate hos patienter med stadium IB-, II- og IIIa-sygdom lå på hhv. 78,4 %, 57,1 % og 46,6 % [10], mens i ADAURA lå den på hhv. 66-74 %, 47-59 % og 27-33 % [18].

Hvad angår den forskel, der er rapporteret i ADAURA, omkring lokation af tilbagefald, hvor der primært ses lokalt/regionalt tilbagefald i osimertinibarmen men hyppigere fjerne metastaser i placeboarmen, understreger Medicinrådet, at data skal tolkes med forbehold pga. meget få hændelser i osimertinibarmen. Det kan skyldes, at osimertinib er et cytostatisk lægemiddel, der vil holde sygdommen nede og forhindre spredning.

DFS-data fra ADAURA-studiet indgår i den sundhedsøkonomiske analyse, der bliver redegjort i afsnit 3.2.



#### 2.4.4 Samlet overlevelse (Overall Survival (OS))

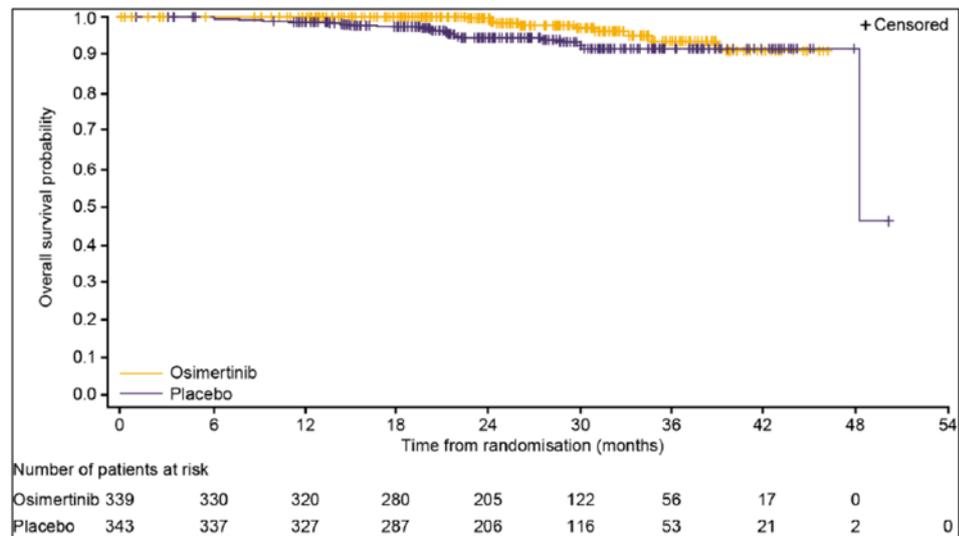
Tabel 2-6 viser OS-data for patienter med IB-IIIa-sygdom fra ADAURA-studiet [15].

**Tabel 2-6. OS-data for patienter med IB-IIIa-sygdom fra ADAURA-studiet [15]**

Studie	ADAURA – ITT (stadium IB-IIIa)	
	Osimertinib	Placebo
Intervention		
N	339	343
	<b>OS</b>	
Hændelser, n (%)	9 (2,7)	20 (5,8)
Median OS, måneder (95 % CI)	NR (NC; NC)	48,2 (48,2; NC)
<b>HR (95 % CI)</b>	<b>0,48 (0,23-1,02)</b>	
OS-rate, 2 år	99,6 %	94,7 %
OS-rate, 3 år	93,9 %	91,8 %

NR = ikke opnået; NC = kan ikke udregnes.

Tabel 2-6 viser, at efter en median opfølgningstid på lidt over 2 år, er der sket meget få hændelser i begge behandlingsarme med en frekvens på under 10 %. Estimatet på median OS i placeboarmen er usikkert grundet mange censureringer. De opgjorte OS-rater ved 2 og 3 år er aflæst på KM-kurvenerne, som kan ses i Figur 2-2 nedenfor.



Figur 2-2. OS-kurve for patienter med stadium IB-IIIa-sygdom fra ADAURA-studiet [15]

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

For vurderingen af overlevelsesdata er det vigtigt at medtage efterfølgende behandling, da patienter i placeboarmen bliver tilbudt en aktiv behandling ved tilbagefald. I dansk klinisk praksis vil det være osimertinib. I ADAURA-studiet modtog 31/37 (83,8 %) og 9/37 (24,3 %) af patienterne, der fik tilbagefald i osimertinibarmen, hhv. efterfølgende 1. linje- og 2. linjebehandling sammenlignet med 125/159 (78,6 %) og 42/159 (26,4 %) af patienterne i placeboarmen, se Bilag 6. De fleste patienter blev behandlet med en proteinkinasehæmmer ved tilbagefald; 17/31 (54,8 %) og 94/125 (75,2 %) af patienterne i hhv. osimertinib- og placeboarmen. Der foreligger dog ikke information om, hvilken proteinkinasehæmmer patienterne modtog.

#### Medicinerådets vurdering af OS

Medicinerådet vurderer, at det ikke er muligt at konkludere, hvilken effekt osimertinib har på den samlede overlevelse sammenlignet med placebo, pga. få hændelser i ADAURA. Overlevelseskurvene viser ingen adskillelse af de to arme, hvilket er forventeligt set i lyset af patienternes relativt gode prognose med nuværende standardbehandling (se afsnit 1.4) og studiets korte opfølgningstid.

I nuværende praksis betragtes patienterne som værende raske efter operation, som muligvis har været efterfulgt af adjuverende kemoterapi. I Danmark oplever omkring 40 % af post-operative patienter tilbagefald [12], men ikke desto mindre er en stor andel af patienterne stadigvæk sygdomsfrie 5 år efter operation med nuværende standardbehandling og uden nogen form for targeteret adjuverende behandling. Det viser både tal fra danske patienter (over 40 % af patienterne var sygdomsfrie ved år 5, se Bilag 1) samt et nyligt kohortestudie på en ADAURA-lignende patientpopulation (ca. 37 %



af patienterne var sygdomsfrie ved år 5) [10]. Da omkring 40 % af patienterne uanset behandling ikke får tilbagefald indenfor 5 år med nuværende standardbehandling, er det afgørende, at adjuverende behandling med osimertinib resulterer i forbedret overlevelse sammenlignet med nuværende standardbehandling. Når der endnu ikke foreligger pålidelige overlevelsedata fra ADAURA-studiet, er det på nuværende tidspunkt ikke muligt at vurdere, om det vil være tilfældet.

Medicinerådet bemærker også, at kun ca. 75 % (94/125) af patienterne i placeboarmen får behandling med en proteinkinasehæmmer ved tilbagefald, hvor frekvensen i Danmark vil ligge tættere på 100 %. Dette kan muligvis skyldes geografiske forskelle i de tilgængelige behandlingsmuligheder. Det fremgår heller ikke af studiet, hvilken proteinkinasehæmmer, patienterne har modtaget ved tilbagefald, hvilket vil være osimertinib i dansk klinisk praksis. Derudover er det uklart, hvorvidt man kommer til at stå uden en effektiv behandling i metastatisk sammenhæng, hvor osimertinib i dag er standardbehandling pga. adjuverende behandling med osimertinib.

OS-data fra ADAURA-studiet indgår i den sundhedsøkonomiske analyse, der bliver redegjort for i afsnit 3.2.

#### 2.4.5 Livskvalitet ved SF-36

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

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

Over 90 % af patienterne i begge behandlingsarme besvarede spørgeskemaet fra baseline til uge 144, mens frekvensen faldt til 87,2 % og 84,8 % i hhv. osimertinib- og placeboarmen ved uge 156. Baselineværdier var sammenlignelige i de to behandlingsarme og viste, at studiepopulationen var i god fysisk og psykisk almen tilstand.

Tabel 2-7 giver en oversigt over tilgængelige livskvalitetsdata fra ADAURA-studiet [20]. Der foreligger kun data på patienter med stadium II-IIIa-sygdom. Tid til forværring stammer fra ansøgers *data-on-file* og blev defineret som tiden fra randomisering til:

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



Over 75 % af patienterne med stadium II-IIIa-sygdom oplevede ikke en klinisk relevant forværring eller dødsfald i hverken PCS (75,1 og 83,5 % af patienter i hhv. osimertinib- og placeboarmen) eller MCS (77,7 og 78,1 % af patienter i hhv. osimertinib- og placeboarmen).

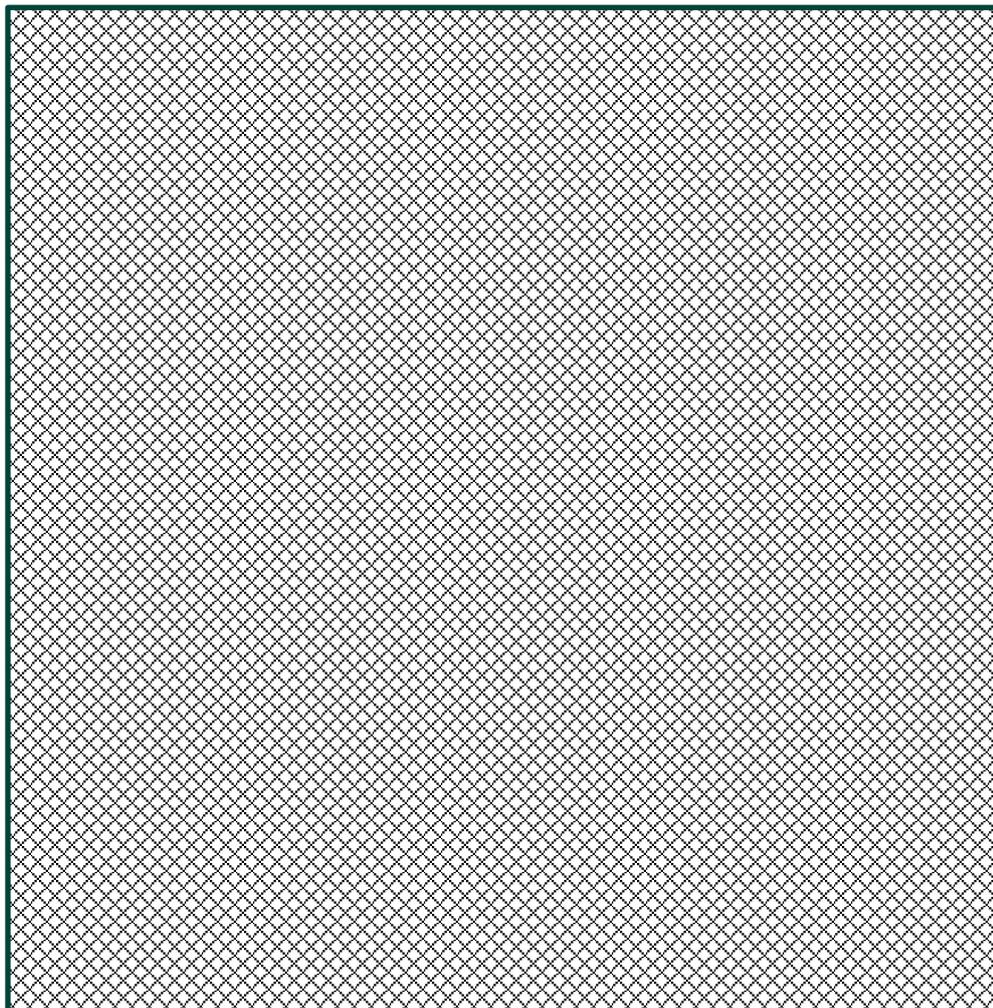
**Tabel 2-7. Ændring i points fra baseline til uge 96 i SF-36-PCS og SF-36-MCS [20] samt tid til forværring**

Studie	ADAURA – patienter med stadium II-IIIa-sygdom		
	Osimertinib	Placebo	Forskel
N	233	237	
	<b>PCS</b>		
Ændring i points fra baseline til uge 96*	1,13 (0,54; 1,72)	2,31 (1,70; 2,91)	-1,18 (-2,02; -0,34)**
	<b>MCS</b>		
Ændring i points fra baseline til uge 96*	1,34 (0,60; 2,08)	2,68 (1,92; 3,44)	-1,34 (-2,40; -0,28) <sup>†</sup>
	<b>PCS</b>		
Klinisk relevant forværring, n (%)	57 (24,5)	37 (15,6)	-
Dødsfald, n (%)	1 (0,4)	2 (0,8)	-
<b>HR (95 % CI)</b>	<b>1,43 (0,96; 2,13)</b>		
	<b>MCS</b>		
Klinisk relevant forværring, n (%)	51 (21,9)	49 (20,7)	-
Dødsfald, n (%)	1 (0,4)	3 (1,3)	-
<b>HR (95 % CI)</b>	<b>0,90 (0,61; 1,33)</b>		

\*MMRM justeret LS-gennemsnit ændring fra baseline (95% CI) \*\* klinisk relevant forskel er  $\pm 2$  point <sup>†</sup> klinisk relevant forskel er  $\pm 3$  point.

PCS = *physical component summary*; MCS = *mental component summary*; MMRM = *mixed model of repeated measures*; LS = *least squares*.

Gennemsnitlig ændring over tid i SF-36-PCS og -MCS er illustreret i Figur 2-3 [20].



**Figur 2-3. Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 96 i (A) SF-36-PCS (B) SF-36-MCS [20]**

#### **Medicinerådets vurdering af SF-36**

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

Pga. studiets korte opfølgningsperiode, foreligger der begrænset livskvalitetsdata på patienter, der har modtaget behandling med osimertinib i 3 år. Medicinerådet bemærker også, at behandling med osimertinib er forbundet med bivirkninger, både fra milde grad 1-2-bivirkninger, der dog kan være belastende (f.eks. diarré), til mere alvorlige bivirkninger som pneumonitis. Disse bliver ikke afspejlet i de tilgængelige livskvalitetsmålinger.

## **2.5 Sammenligning af sikkerhed**

Til sammenligning af sikkerhed, har ansøger indsendt data fra den direkte sammenligning af osimertinib med aktiv monitorering fra ADAURA-studiet. Ansøger har ikke udført en formel statistisk analyse. Bivirkningerne rapporteret i ADAURA-studiet for osimertinib var



konsistente med de tidligere rapporterede bivirkninger for osimertinib fra andre kliniske studier [7].

**Tabel 2-8. Oversigt over sikkerhedsdata fra ADAURA**

	Osimertinib (n = 337) n (%)	Placebo (n = 343) n (%)
AE, alle grader	329 (97,6)	306/343 (89,2)
AE ≥ grad 3	68 (20,2)	46 (13,4)
Alvorlige AE (SAE)	54 (16,0)	42 (12,2)
Dødsfald relateret til NSCLC og AE	0	1 (0,3)
Dødsfald relateret kun til AE	0	0
Dosisjusteringer grundet AE	80 (23,7)	37 (10,8)
Dosisreduktion grundet AE	29 (8,6)	3 (0,9)
Behandlingsophør grundet AE	37 (11,0)	10 (2,9)
Behandlingsrelaterede AE, alle grader	305 (90,5)	192 (56)
Behandlingsrelaterede AE ≥ grad 3	32 (9,5)	8 (2,3)
Alvorlige behandlingsrelaterede AE (SAR)	8 (2,4)	2 (0,6)
Behandlingsophør grundet behandlingsrelaterede AE	31 (9,2)	5 (1,5)

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

De hyppigst rapporterede uønskede hændelser i ADAURA-studiet ved behandling med osimertinib er diarré (46,3 %), negleinflammation (paronychia) (25,2 %), tør hud (23,4 %), kløe (19,3 %), hoste (18,4 %) og betændelse i munden (stomatitis) (17,5 %). I placeboarmen var diarré (19,8 %) og hoste (16,6 %) de hyppigst rapporterede uønskede hændelser.

Tabel 2-9 og Tabel 2-10 giver en oversigt over hhv. uønskede hændelser ≥ grad 3 og alvorlige uønskede hændelser (SAE), rapporteret i flere end 2 patienter, fra ADAURA.





Tabel 2-9. Oversigt over AE  $\geq$  grad 3 rapporteret i flere end 2 patienter i ADAURA

	Osimertinib (n = 337) n (%)	Placebo (n = 343) n (%)
Alle AE $\geq$ grad 3	68 (20,2)	46 (13,4)
Diarré	8 (2,4)	1 (0,3)
Mundbetændelse (stomatitis)	6 (1,8)	0
Lungebetændelse	4 (1,2)	4 (1,2)
Neglebetændelse (paronychia)	3 (0,9)	0
Hypertension	3 (0,9)	4 (1,2)
Forlænget QT-interval	3 (0,9)	1 (0,3)
Akut mavetarminfektion (gastroenteritis)	2 (0,6)	0
Øvre luftvejsinfektion	2 (0,6)	0
Virusinfektion i øvre luftveje	2 (0,6)	0
Nedsat appetit	2 (0,6)	0
Grå stær	2 (0,6)	0
Lårbensbrud	2 (0,6)	1 (0,3)
Slidgigt (osteoarthritis)	0	2 (0,6)

Tabel 2-10. Oversigt over SAE rapporteret i flere end 2 patienter i ADAURA

	Osimertinib (n = 337) n (%)	Placebo (n = 343) n (%)
Alle SAE	54 (16,0)	42 (12,2)
Lungebetændelse	5 (1,5)	4 (1,2)
Grå stær	3 (0,9)	0
Diarré	2 (0,6)	0
Akut nyreskade	2 (0,6)	0



	Osimertinib (n = 337) n (%)	Placebo (n = 343) n (%)
Nyresten i urinlederne (ureterolithiasis)	2 (0,6)	0
Lårbensbrud	2 (0,6)	1 (0,3)

Behandling med osimertinib er også forbundet med risiko for nogle bivirkninger af særlig interesse, som også blev rapporteret i ADAURA-studiet, bl.a. interstitiel lungesygdom (2,4 % vs. 0 % for placebo), pneumonitis (0,6 % vs. 0 % for placebo), hjertestop (0,3 % vs. 0 % for placebo), lungeødem (0,3 % vs. 0 % for placebo) og kardiomyopati (0,6 % vs. 0 % for placebo) [21].

#### Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet finder, at behandling med osimertinib er forbundet med bivirkninger, både fra milde grad 1-2 bivirkninger, der dog kan være belastende (f.eks. diarré) til mere alvorlige bivirkninger som pneumonitis. Under studiets opfølgningstid blev der dog ikke observeret nogle dødelige bivirkninger. De rapporterede bivirkninger i ADAURA-studiet er kendte for osimertinib, og klinisk erfaring viser, at osimertinib kun sjældent giver livstruende bivirkninger.

Medicinerådet fremhæver, at adjuverende behandling med osimertinib for en væsentlig andel af patienterne kun vil give øget risiko for bivirkninger uden nogen klinisk gevinst.

## 2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

De væsentligste usikkerheder forbundet med vurderingen er studiets korte opfølgningstid og særligt de meget få hændelser i overlevelsedata.

Post-operative patienter med stadium IB-IIIa-sygdom betragtes som raske, dog med høj risiko for tilbagefald. Dette ses på patienternes mediane overlevelse på ca. 5,2 år, baseret på overlevelsedata fra 2013-2018 på danske patienter fra Aarhus Universitetshospital [6]. Median DFS hos post-operative patienter med stadium IB-III (både EGFR-muteret og EGFR-wiltype) ligger på 37,8 måneder baseret på danske patienter fra Aarhus Universitetshospital [6]. Studiets opfølgningstid på knap to år er derfor kort i betragtning af patienternes relativt gode prognose. Derudover vurderer Medicinerådet også, at effekten i placeboarmen er lavere, end hvad man vil forvente for patienter i aktiv monitorering efter operation, hvilket kan betyde, at den observerede effektforskel er overestimeret.

Der foreligger ikke tiltrækkeligt overlevelsedata fra studiet til at foretage en vurdering af osimertinibs effekt på overlevelse. Under 10 % af patienterne døde under studiets opfølgningstid. Det er også uklart, hvilken proteinkinasehæmmer patienterne i placeboarmen har modtaget, hvilket er af væsentlig betydning for tolkning af overlevelsedata. Studiet viser, at adjuverende behandling med osimertinib forlænger



patienternes sygdomsfrie overlevelse sammenlignet med aktiv monitorering. Men på nuværende tidspunkt vides det ikke, om behandlingen forsinker eller forhindrer tilbagefald, og om effekten på DFS udmønter sig i en overlevelsesgevinst. Derudover er det uklart, hvilken konsekvens den adjuverende behandling med osimertinib vil have for efterfølgende behandling, da osimertinib er den nuværende standardbehandling til patienter med uhelebredelig EGFR-muteret NSCLC.

Overordnet er der på nuværende tidspunkt begrænset evidens for, at forlænget sygdomsfri overlevelse vil resultere i, at patienterne lever længere, hvorfor enhver modellering af effekten er usikker.

Derudover har Medicinrådet følgende bemærkninger til datagrundlaget:

- Datagrundlaget består kun af ét studie, hvilket gør resultatet usikkert i forhold til behandlingseffekter undersøgt i flere studier.
- DFS korrelerer nødvendigvis ikke med overlevelse ved adjuverende behandling med en EGFR-hæmmer indenfor lungekræft. For eksempel viste en metaanalyse over tilgængelige studier, der undersøgte adjuverende EGFR-hæmmere hos post-operative patienter med EGFR-muteret NSCLC, at der ikke sås en overlevelsesgevinst på trods af en gavnlige effekt på DFS [19].
- Kun 40/337 (11,9 %) af patienterne i osimertinibarmen havde modtaget behandling i 3 år sammenlignet med 33/343 (9,6 %) i placeboarmen. Der er derfor stadigvæk begrænset data på patienter, der har modtaget adjuverende behandling med osimertinib i 3 år.
- Jf. afsnit 2.3.1, har ADAURA-studiet randomiseret post-operative patienter med N2-sygdom, hvilket afviger fra dansk klinisk praksis, hvor disse patienter i udgangspunktet vil blive behandlet med kemo-strålebehandling. Derudover var stadiet klassificering muligvis suboptimal i studiet med risiko for, at nogle patienter havde mere avanceret sygdom, muligvis stadium IV/metastatisk sygdom, end det fremgår af studiets baselinekarakteristika. Overordnet vil dette betyde, at effekten af osimertinib i studiet kan være overestimeret pga. underbehandling i placeboarmen.
- Medicinrådet bemærker, at kun ca. 75 % (94/125) af patienterne i placeboarmen får behandling med en proteinkinasehæmmer ved tilbagefald, hvor frekvensen i Danmark vil ligge tættere på 100 %. Det fremgår heller ikke af studiet, hvilken proteinkinasehæmmer patienterne har modtaget ved tilbagefald, hvilket i Danmark vil være osimertinib. Dette kan muligvis skyldes geografiske forskelle i de tilgængelige behandlingsmuligheder. Igen, vil dette være af betydning for tolkning af data, især overlevelse, hvis patienterne i placeboarmen ikke har modtaget osimertinib ved tilbagefald men en anden mindre effektiv EGFR-hæmmer.
- Der foreligger kun livskvalitetsdata på patienter med stadium II-IIIa-sygdom, hvilket dog ikke vurderes at være af betydning for tolkning af data.



## 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse udgøres af en *cost-utility* analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår ved behandling med adjuverende osimertinib sammenlignet med aktiv monitorering.

Analysen er baseret på data fra ITT-populationen, dvs. patienter med stadium IB-IIIa-sygdom, fra ADAURA-studiet [15], data fra FLAURA-studiet [16] og CancerLinQ databasen. Der anvendes således DFS- og OS-data fra ADAURA-studiet, som er beskrevet i afsnit 2.4. FLAURA-studiet er et randomiseret fase III-studie, der undersøgte effekten af 1. linjebehandling med osimertinib hos patienter med uhelbredelig, EGFR-muteret NSCLC (uden forudgående systemisk behandling af deres avancerede sygdom) sammenlignet med gefitinib eller erlotinib. CancerLinQ er en *real-world* database fra USA, hvor der indgår data fra over 1,4 million patienter med lungekræft.

### Medicinerådets vurdering

Som det fremgår af afsnit 2.6, er der usikkerhed forbundet ved datagrundlaget pga. adskillige forbehold, der ligeledes har betydning for den sundhedsøkonomiske analyse. Det nuværende datagrundlag fra ADAURA er meget umodent, da der er sket meget få tilbagefald i osimertinibarmen (10,9 %), kun 11,9 % af patienterne har modtaget behandling med osimertinib i hele den godkendte behandlingstid på 3 år, og ved data-cut var 60,8 % af patienterne stadigvæk i behandling med osimertinib. Det er derudover uvist, om adjuverende behandling med osimertinib forbedrer patienternes samlede overlevelse. Dette skyldes, at der er ikke nok overlevelsedata fra studiet, da under 10 % af patienterne døde under studiets opfølgningstid.

Medicinerådet vurderer samlet, at det ikke er muligt at bedømme effekten af osimertinib på både risikoen for lokalt/regionalt tilbagefald, fjerne metastaser eller død grundet det meget begrænsede og usikre datagrundlag. Dette er uddybet i afsnit 3.2. Derfor har Medicinerådet heller ikke mulighed for at præsentere en retvisende hovedanalyse som bedst muligt afspejler det mest sandsynlige behandlingsforløb i dansk klinisk praksis. Medicinerådet præsenterer i stedet resultaterne af to scenarier. I scenarie 1 præsenteres effekten af osimertinib jf. ansøgers hovedanalyse, mens scenarie 2 præsenterer resultatet af en analyse, hvor der antages, at der ikke er forskel i effekten af adjuverende osimertinib og aktiv monitorering. Dette er nærmere beskrevet i afsnit 3.2.1.

### 3.1 Analyseperspektiv

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



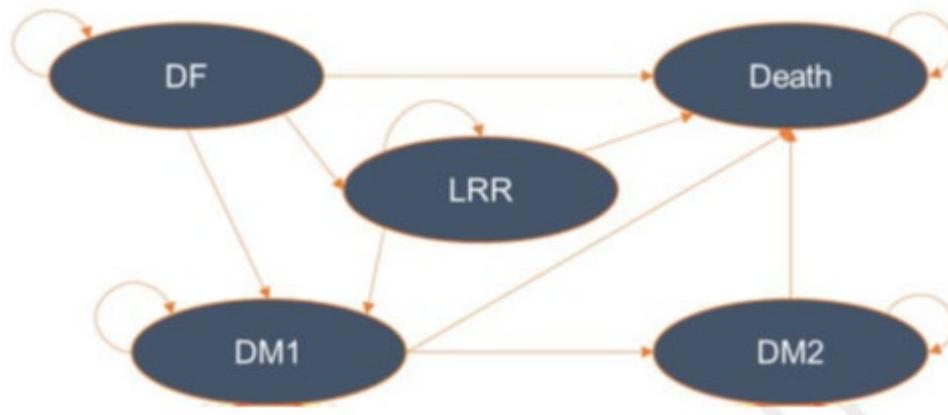
## 3.2 Model

Ansøger har indsendt en semi-Markov-model til at estimere effekten og omkostningerne forbundet med adjuverende osimertinib sammenlignet med aktiv monitorering. I modellen indgår fem sygdomsstadier;

1. Sygdomsfri (*disease-free* (DF))
2. Lokalt/regionalt tilbagefald (*locoregional recurrence* (LRR))
3. 1. linjebehandling af fjernmetastaser (*distant metastasis with 1<sup>st</sup> line treatment* (DM1))
4. 2. linjebehandling af fjernmetastaser (*distant metastasis with 2<sup>st</sup> line treatment* (DM2))
5. Død.

I en Markov-model estimeres patienternes bevægelse mellem de forskellige helbredstilstande ud fra transitionssandsynligheder, hvilket i denne model estimeres baseret på ekstrapoleret forløbsdata.

I modellen starter alle patienter i helbredstilstanden DF, defineret som den sygdomsfrie overlevelse efter operation. I modellen er der otte mulige bevægelser, som er illustreret i Figur 3-1. Modellen har en cykluslængde på én måned, og ansøger benytter *half-cycle correction*.



**Figur 3-1. Helbredstilstande i den sundhedsøkonomiske model. Pilene angiver de mulige bevægelser i modellen**

ADAURA-studiet bliver anvendt til at modellere tre af de otte mulige bevægelser, mens data fra FLAURA-studiet [16] og CancerLinQ databasen anvendes til at modellere de øvrige bevægelser, se Tabel 3-1. I modellen antages patienter, der ikke har oplevet et tilbagefald 5 år efter operation, at være kureret og derfor have en risiko for død, som er sammenlignelig med baggrundsbefolkningen.



**Tabel 3-1. Bevægelser i den sundhedsøkonomiske model**

Bevægelser	Datakilde
DF → LRR	Ekstrapoleret data for sygdomsfri overlevelse fra ADAURA [15] i de første 5 år
DF → DM1	Ekstrapoleret data for fjernmetastasefri overlevelse fra ADAURA [15] i de første 5 år
DF → Død	Ekstrapoleret data for OS fra ADAURA [15] og den generelle befolknings overlevelse fra Danmarks Statistik [22]
LRR → DM1	Ekstrapoleret data for fjernmetastasefri overlevelse fra CancerLinQ
LRR → Død	Ekstrapoleret data fra for OS fra CancerLinQ og den generelle befolknings overlevelse fra Danmarks Statistik [22]
DM1 → DM2	Ekstrapoleret data for tid til behandlingsophør fra FLAURA [16]
DM1 → Død	Ekstrapoleret data for OS fra FLAURA [16] og den generelle befolknings overlevelse fra Danmarks Statistik [22]
DM2 → Død	Ekstrapoleret data for OS fra FLAURA [16] og den generelle befolknings overlevelse fra Danmarks Statistik [22]

### 3.2.1 Bevægelser i modellen

#### Ekstrapolering af tilbagefald (DFS) til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Ud af de otte bevægelser modellerer fire af dem patienternes risiko for tilbagefald og fjernmetastaser. Dette gælder patienternes bevægelse mellem stadiene sygdomsfri (DF), lokalt/regionalt tilbagefald (LRR), 1. linjebehandling af fjernmetastaser (DM1) og 2. linjebehandling af fjernmetastaser (DM2), jf. Tabel 3-1. I den sundhedsøkonomiske model er det nødvendigt at ekstrapolere KM-data for de fire bevægelser, da opfølgningen i ADAURA, FLAURA og CancerLinQ er kortere end den anvendte tidshorisont i modellen.

På baggrund af DFS-data fra ADAURA-studiet estimeres to sæt bevægelser; den ene estimerer bevægelse fra DF til LRR, mens den anden estimerer bevægelse fra DF til DM1.

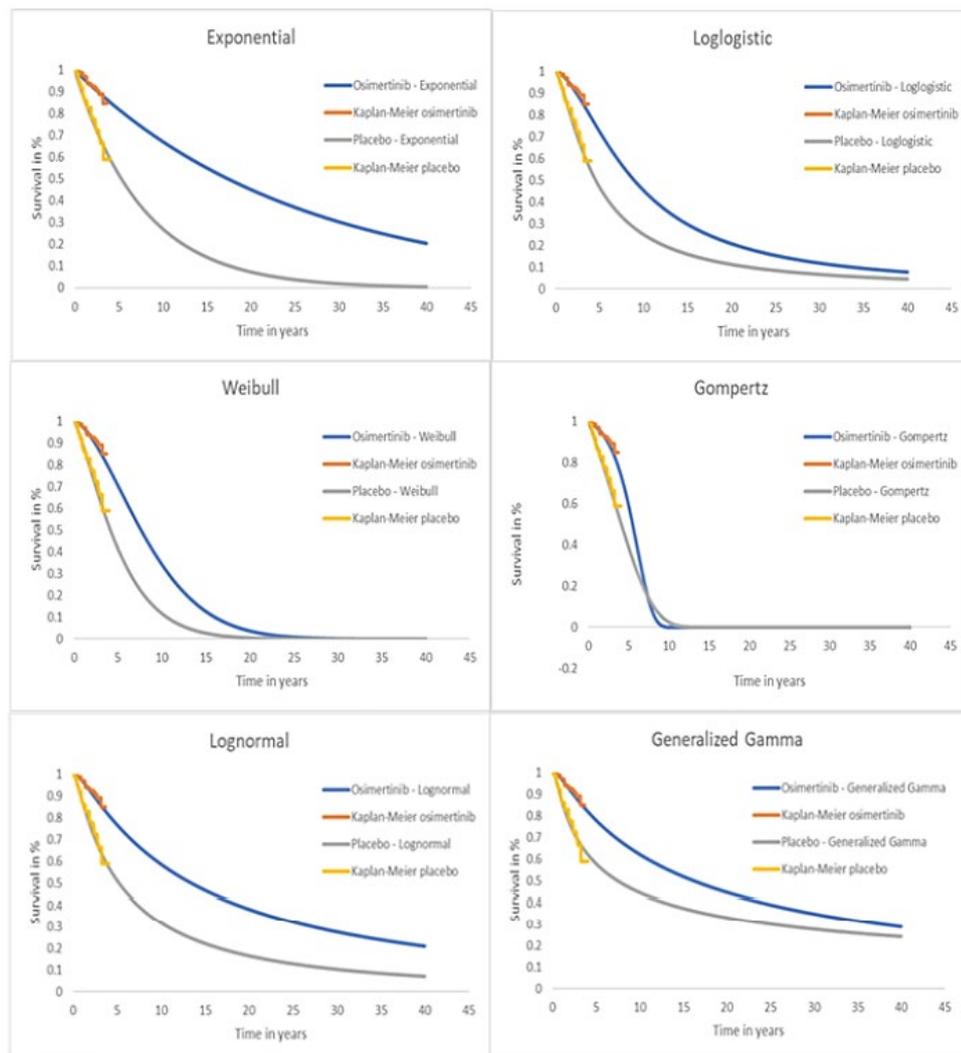
#### Ekstrapolering af bevægelsen DF → LRR - ADAURA

Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots samt Schoenfeld-residualerne, at hazardfunktionerne for DF til LRR for osimertinib og placebo kan antages at være proportionale. Ansøger vurderer dog, at antagelsen om proportional hazard er usikker,



hvorfor ansøger vælger at estimere og ekstrapolere data separat for osimertinib og placebo.

Ansøger anvender en log-normal-fordeling til at ekstrapolere bevægelsen fra DF til LRR for både osimertinib og placebo. Udvælgelse af fordelingen er sket på baggrund af statistisk fit, antagelsen om en andel af patienter, der vurderes kureret efter 5 år, og klinisk plausibilitet. Eksponentiel, Weibull, log-logistik og Gompertz-fordelingerne blev udelukket, da de genererede pessimistiske langsigtede estimater, der var uforenelige med antagelsen om et kureringspunkt. Ansøger vurderede, at en log-normal-fordeling passede bedst til de observerede data samt havde det bedste statistiske fit. De ekstrapolerede kurver for DF til LRR for osimertinib og placebo fremgår af Figur 3-2.



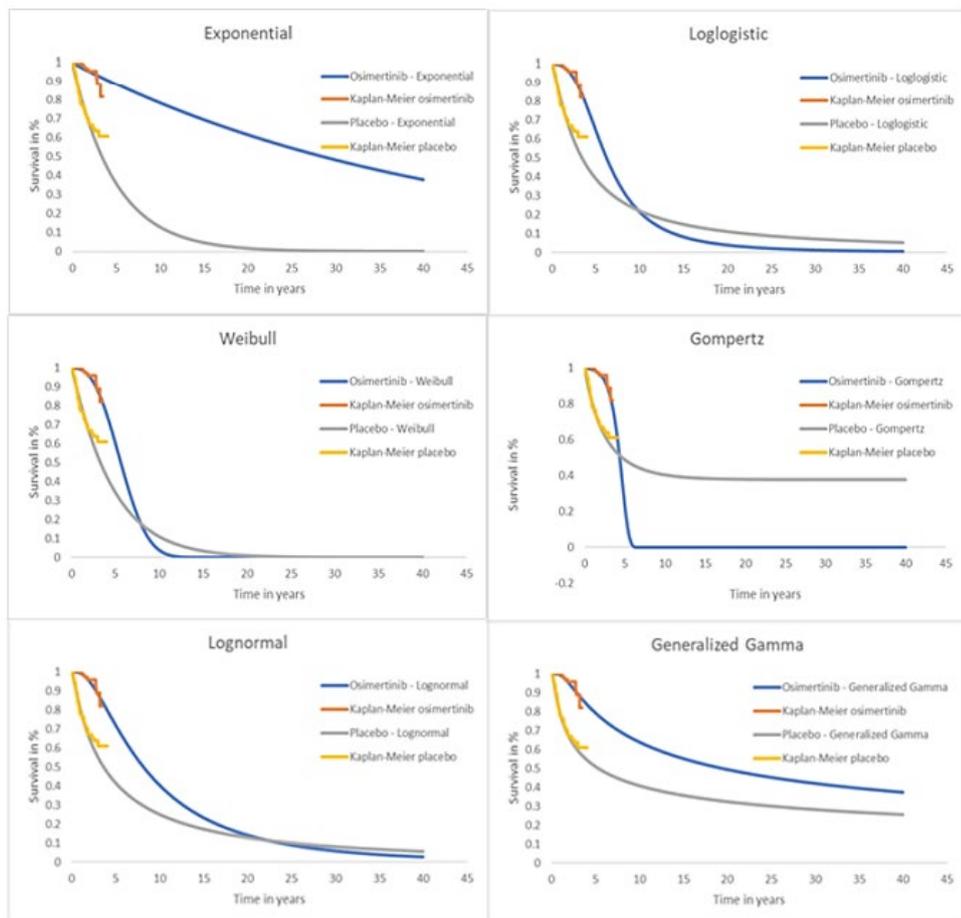
Figur 3-2. Ekstrapoleringer af DF → LRR for osimertinib og placebo (ADAURA)



### Ekstrapolering af bevægelsen DF → DM1 - ADAURA

Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots samt Schoenfeld-residualerne, at hazardfunktionerne for DF til DM1 for osimertinib og placebo ikke kan antages at være proportionale. Ansøger vælger derfor at estimere og ekstrapolere data separat for osimertinib og placebo.

Ansøger anvender generaliseret gammafordelingen til at ekstrapolere bevægelsen fra DF til DM1 for både osimertinib og placebo. Udvælgelse af funktionen er sket på baggrund af statistisk fit, antagelsen om kureringspunkt ved år 5 og klinisk plausibilitet. Den eksponentielle, Weibull, log-logistisk og Gompertz-fordelingerne blev udelukket, da de generede pessimistiske langsigtede estimater, der var uforenelige med antagelsen om et kureringspunkt. Generaliseret gammafordelingen gav et mere klinisk plausibelt estimat og bedre statistisk fit i placeboarmen. Log-normal-fordelingen gav et bedre statistisk fit til KM-kurven for osimertinibarmen, men de to kurver krydser hinanden ved denne fordeling, som ikke vurderes at være klinisk plausibelt. Derfor vælger ansøger at anvende en generaliseret gammafordeling. De ekstrapolerede kurver for DF til DM1 for osimertinib og placebo fremgår af Figur 3-3.



Figur 3-3. Ekstrapoleringer af DF → DM1 for osimertinib og placebo (ADAURA)

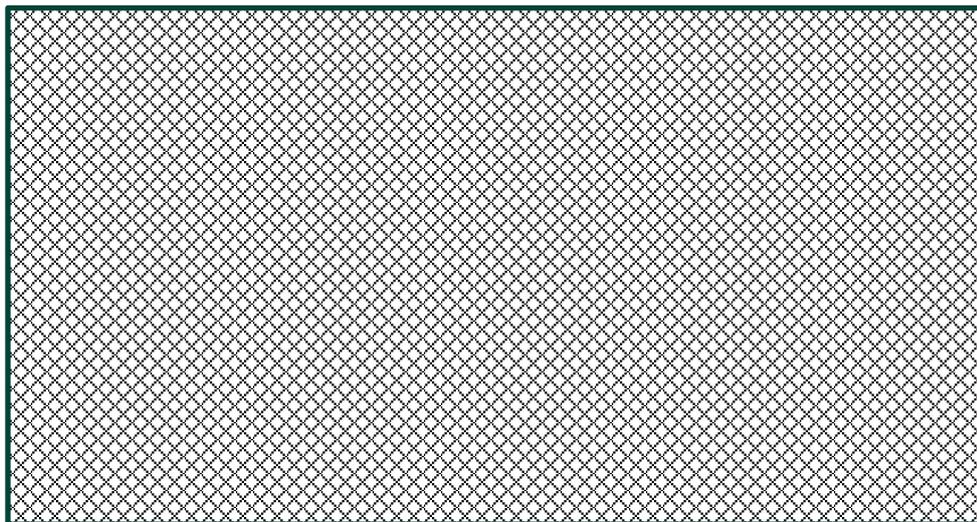




#### Ekstrapolering af bevægelsen LRR → DM1 – CancerLinQ

Til estimering af bevægelsen fra LRR til DM1 for både osimertinib og aktiv monitorering anvendes den eksterne kilde CancerLinQ, da der stadigvæk foreligger begrænset data på patienter efter tilbagefald pga. af ADAURAs korte opfølgningstid. Ansøger har anvendt en ADAURA-lignende population fra CancerLinQ, dvs. post-operative NSCLC-patienter med stadium IB-IIIa-sygdom og EGFR-mutation, der har oplevet et lokalt/regionalt tilbagefald. Patienternes baselinekarakteristika kan ses i afsnit 15.1.

Ansøger anvender log-normal-fordelingen til at ekstrapolere bevægelsen fra LRR til DM1 for både osimertinib og placebo. Udvalgelse af funktionen er sket på baggrund af statistisk fit og klinisk plausibilitet. Eksponentiel og Weibull-fordelingerne blev udelukket, da de generede pessimistiske langsigtede estimater, der var uforenelige med halen af de observerede data. Gompertz og generaliseret gammafordelingen gav derimod en klinisk usandsynlig lang hale. Log-normal og log-logistisk-fordelingerne ser ud til at være ens baseret på visuel inspektion, men AIC- og BIC-værdier indikerer, at den log-normale-fordeling har bedst statistisk fit på det observerede data. Ansøger vælger derfor at anvende en log-normal-fordeling. De ekstrapolerede kurver for LRR til DM1 for både osimertinib og placebo fremgår af Figur 3-4.



**Figur 3-4. Ekstrapoleringer af LRR → DM1 for osimertinib og placebo**

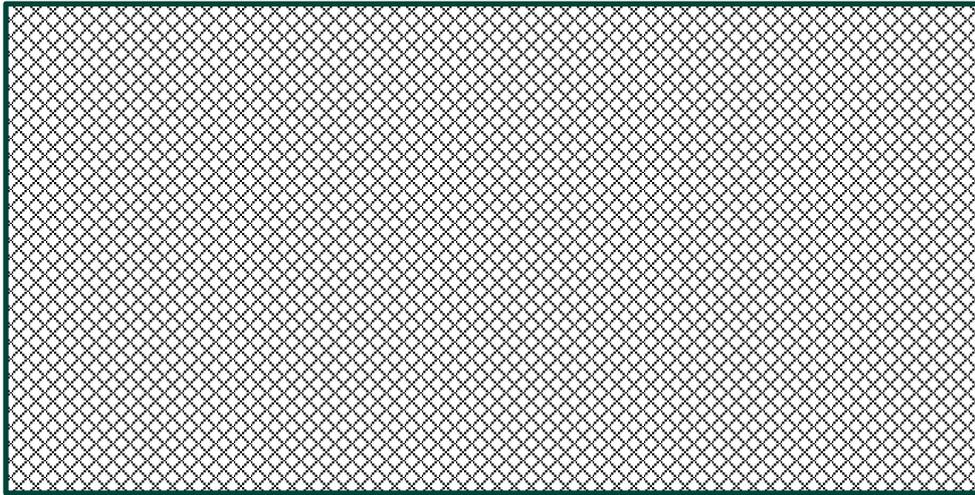
#### Ekstrapolering af bevægelsen DM1 → DM2 – FLAURA

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

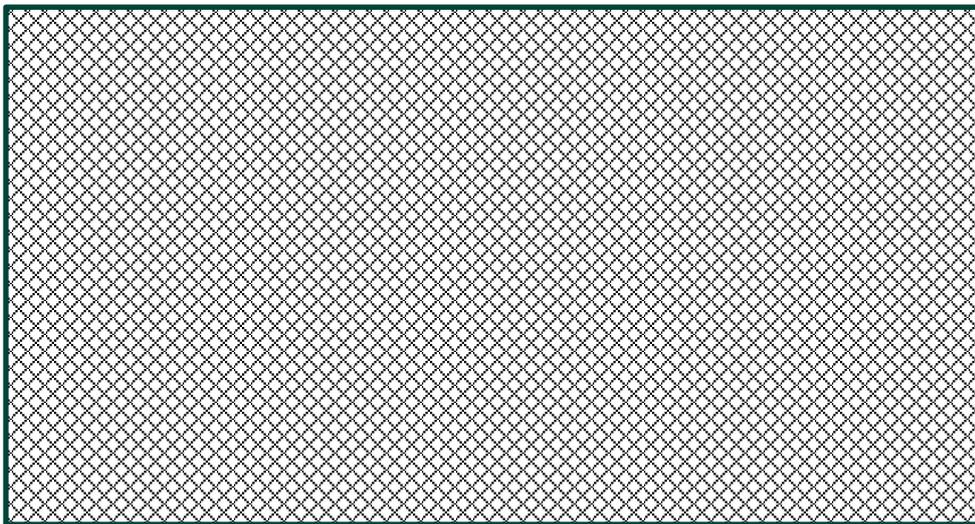
Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots samt Schoenfeld-residualerne, at hazardfunktionerne for DM1 til DM2 for osimertinib og placebo kan antages at være proportionale. Ansøger vurderer dog, at antagelsen om proportional hazard er usikker, hvorfor ansøger vælger at estimere og ekstrapolere data separat for osimertinib og placebo.



Ansøger anvender Weibull-fordelingen til at ekstrapolere bevægelsen fra DM1 til DM2 for både osimertinib og placebo. Udvælgelse af funktionen er sket på baggrund af statistisk fit og klinisk plausibilitet. Log-logistisk- og log-normal-fordelingerne blev udelukket, da de generede for optimistiske estimater, der var uforenelige med halen af de observerede data. Af de resterende klinisk plausible fordelinger havde Weibull-fordelingen bedst statistisk fit på data, jf. AIB og BIC. De ekstrapolerede kurver for DM1 til DM2 for både osimertinib og placebo fremgår af Figur 3-5 og Figur 3-6.



**Figur 3-5. Ekstrapoleringer af DM1 → DM2 for patienter, der ikke har modtaget aktiv adjuverende behandling**



**Figur 3-6. Ekstrapoleringer af DM1 → DM2 for patienter, der har modtaget adjuverende behandling med osimertinib**

**Ekstrapolering af samlet overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse**  
De resterende fire bevægelser modellerer patienternes risiko for død. Dette gælder patienternes bevægelse fra stadierne DF, LRR, DM1 og DM2 til død, jf. Tabel 3-1.



#### Ekstrapolering af bevægelsen DF → død – Den generelle befolknings overlevelse

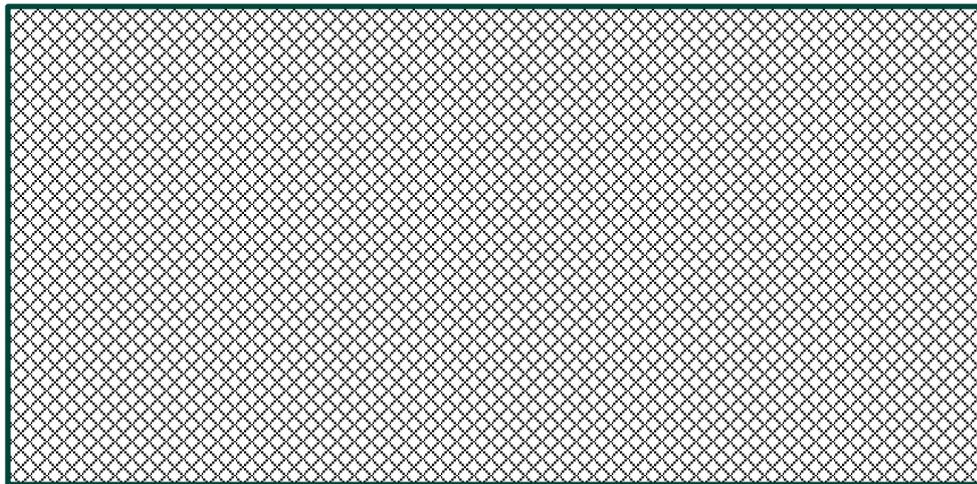
Ved ADAURA-studiets data-cut off var meget få patienter i DF-stadiet døde (0 i osimertinibarmen og 2 i placeboarmen). Derfor var det ikke muligt at ekstrapolere på baggrund af data fra ADAURA. I stedet for har ansøger modelleret bevægelsen ved brug af den generelle befolknings overlevelse fra Danmarks Statistik [22].

#### Ekstrapolering af bevægelsen LRR → død - Den generelle befolknings overlevelse

I CancerLinQ-datasættet blev der kun registreret to dødsfald. Derfor var det ikke muligt at ekstrapolere på baggrund af data fra CancerLinQ. I stedet for har ansøger modelleret bevægelsen ved brug af den generelle befolknings overlevelse fra Danmarks Statistik [22]. Ansøger bemærker dog, at patienter i LRR-tilstanden stadig har højere risiko for død end patienter i DF-tilstanden på grund af den højere sandsynlighed for at udvikle fjerne metastaser og den højere dødelighed forbundet med fjerne metastaser.

#### Ekstrapolering af bevægelsen DM1 → død - FLAURA og den generelle befolknings overlevelse

I FLAURA blev der kun registreret 11 dødsfald på tværs af de to arme. Ansøger anvender derfor poollet data fra begge behandlingsarme til at modellere bevægelsen fra DM1 til død. Alle de parametriske fordelinger genererede for optimistiske overlevelsesestimater, der er højere end overlevelsen for den generelle befolkning. Den eksponentielle fordeling har dog bedst statistisk fit, jf. AIC og BIC, hvorfor denne fordeling anvendes, indtil mortaliteten i baggrundsbefolkningen overstiger det ekstrapolerede, så patienterne ikke kan have lavere mortalitet end baggrundsbefolkningen. Derefter modelleres bevægelsen ved brug af den generelle befolknings overlevelse fra Danmarks Statistik [22]. De ekstrapolerede kurver for DM1 til død for både osimertinib og placebo fremgår af Figur 3-7.



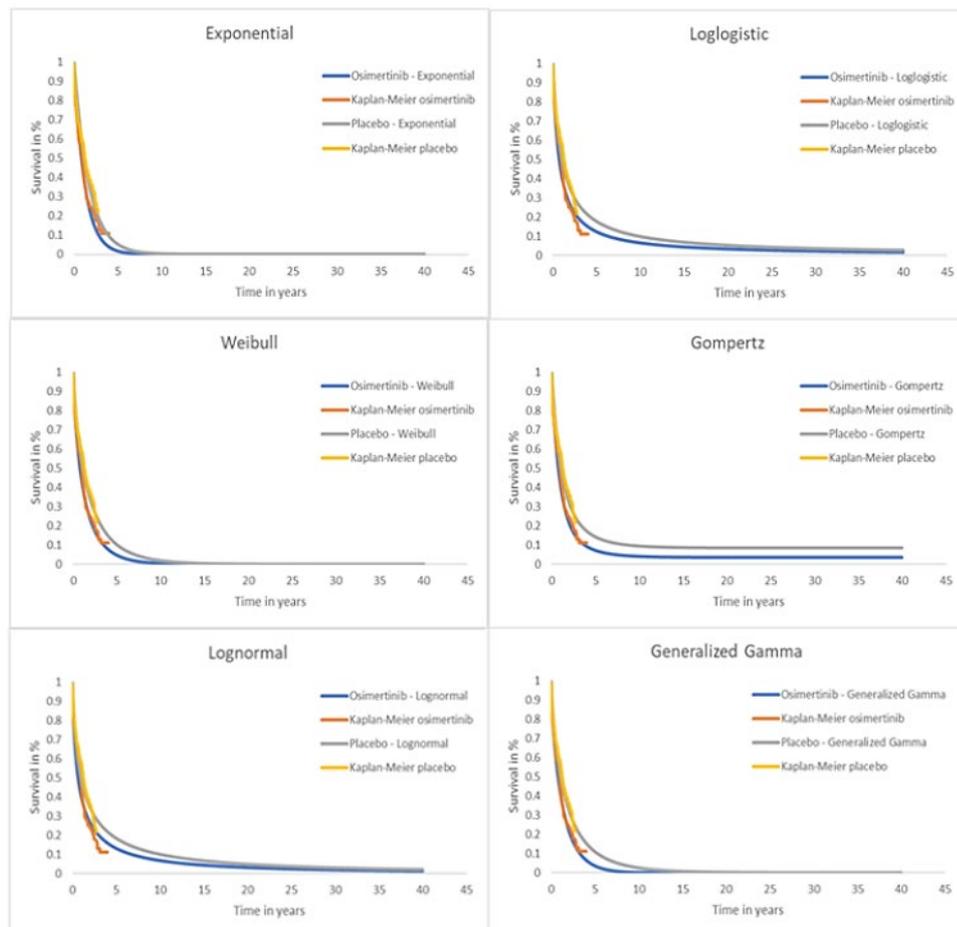
Figur 3-7. Ekstrapoleringer af DM1 → død for osimertinib og placebo



### Ekstrapolering af bevægelsen DM2 → død - FLAURA og den generelle befolknings overlevelse

Til estimering af bevægelsen fra DM2 til død anvendes data fra FLAURA-studiet. Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots samt Schoenfeld-residualerne, at hazardfunktionerne for DM2 til død for osimertinib og placebo kan antages at være proportionale. Ansøger vurderer dog, at antagelsen om proportional hazard er usikker, hvorfor ansøger vælger at estimere og ekstrapolere data separat for osimertinib og placebo.

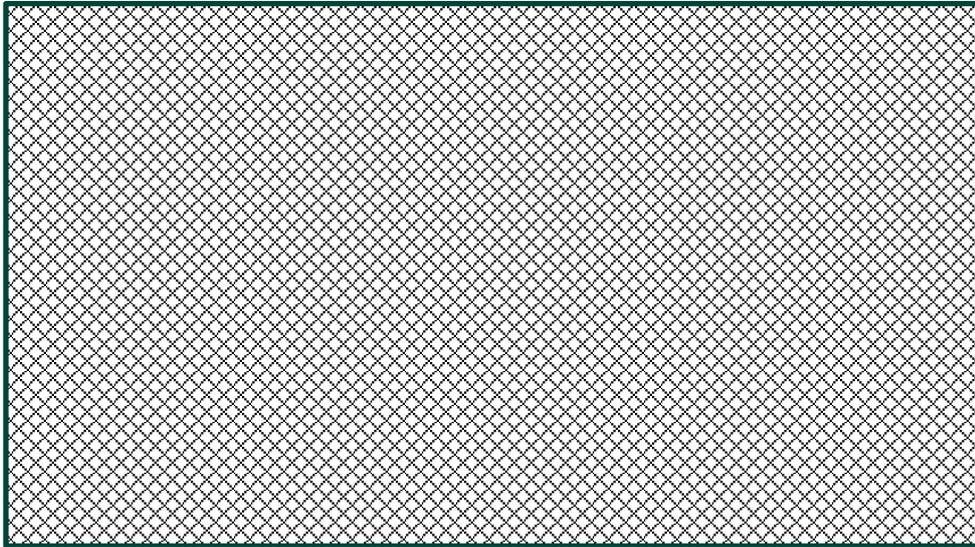
Ansøger anvender Weibull-fordelingen til at ekstrapolere bevægelsen fra DM2 til død for både osimertinib og placebo. Udvælgelse af funktionen er sket på baggrund af statistisk fit og klinisk plausibilitet. Gompertz-, log-logistisk- og log-normal-fordelingerne blev udelukket, da de estimerede overlevelsesestimater, der var uforenelige med halen af det observerede data. Af de resterende fordelinger havde Weibull-fordelingen bedst statistisk fit på data, jf. AIC og BIC, hvorfor denne fordeling anvendes. De ekstrapolerede kurver for DM2 til død for både osimertinib og placebo fremgår af Figur 3-8.



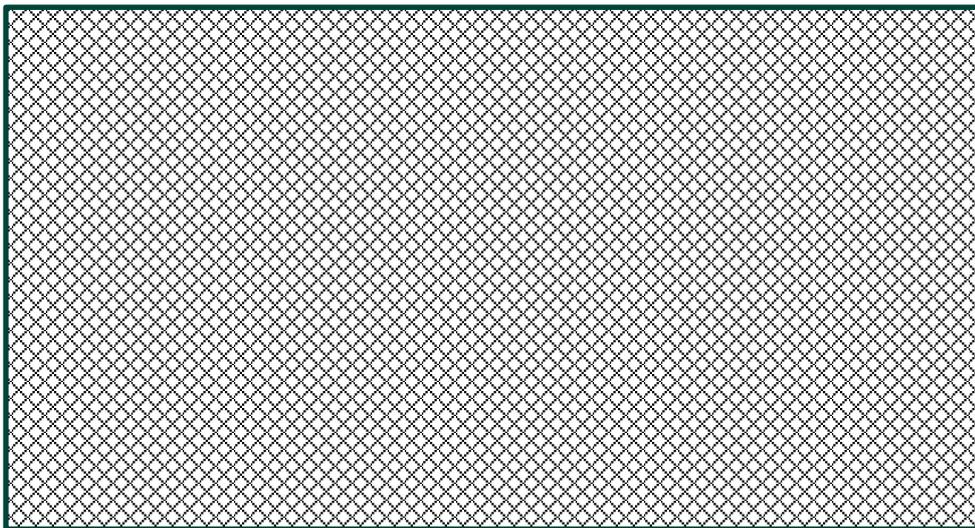
**Figur 3-8. Ekstrapoleringer af DM1 → DM2 for patienter, der ikke har modtaget aktiv adjuverende behandling (osimertinib) og patienter, der har modtaget adjuverende behandling (placebo)**



Figur 3-9 og Figur 3-10 illustrerer patienternes fordeling i modellens stadier over modellens tidshorisont.



**Figur 3-9. Grafisk fremstilling af patienternes fordeling blandt helbredsstadier gennem modellens tidshorisont, osimertinib**



**Figur 3-10. Grafisk fremstilling af patienternes fordeling blandt helbredsstadier gennem modellens tidshorisont, aktiv monitorering**



### Medicinrådets vurdering af model

Som tidligere nævnt i afsnit 2.6 er der usikkerhed forbundet ved analysen pga. adskillige forbehold, der har betydning for modellen og især ekstrapolering af data. Studiets opfølgningstid på knap to år er kort i betragtning af patienternes relativt gode prognose. Det nuværende datagrundlag fra ADAURA er meget umodent, da der er sket meget få tilbagefald i osimertinibarmen (10,9 %), 60,8 % af patienterne modtog stadigvæk osimertinib ved sidste data-cut, og hvor kun 19,5 % af patienterne er fulgt i 3 år. Indenfor studiets opfølgningstid viser data for DFS, at færre patienter i osimertinibarmen får lokalt/regionalt tilbagefald, fjernmetastaser eller dør sammenlignet med placebo. Det er dog umuligt at sige, om denne tendens vil fortsætte efter studiets opfølgningstid. Samtidig bemærker Medicinrådet, at effekten i placeboarmen er lavere, end hvad man vil forvente for patienter i aktiv monitorering i Danmark. Det er derudover uvist, om adjuverende behandling med osimertinib forbedrer patienternes overlevelse. Dette skyldes, at der ikke er nok overlevelsedata fra studiet, da under 10 % af patienterne døde under studiets opfølgningstid. Medicinrådet vurderer også, at der mangler data til at underbygge antagelsen om, at adjuverende osimertinib skulle være kurativt, således at patienter, der ikke har fået tilbagefald indenfor 5 år, kan vurderes kureret.

Osimertinib udgør aktuelt en effektiv behandling af patienter med metastatisk sygdom. Ved ibrugtagning af osimertinib som adjuverende behandling er det uvist om behandlingen fortsat ville være effektiv i metastatisk sammenhæng. Anvendelsen af data fra FLAURA til at estimere forløbet efter tilbagefald er derfor usikkert. Det er usikkert, om komparatorarmen fra FLAURA kan anvendes til at modellere effekten efter tilbagefald for adjuverende osimertinib, da patienterne i FLAURA ikke tidligere har modtaget aktiv adjuverende behandling. Derudover bliver patienterne i kontrolarmen i FLAURA behandlet med 1. generations TKI, som ikke vil afspejle virkeligheden for patienter, der oplever tilbagefald med adjuverende osimertinib. I Danmark vil man enten genbehandle med osimertinib eller give platinbaseret kemoterapi.

Grundet det meget umodne datagrundlag fra ADAURA, ses der stor variation i de forskellige ekstrapolerede kurveforløb for data baseret på ADAURA (Figur 3-2 og Figur 3-3). Valget af parametriske fordeling har derfor stor betydning for analysens resultat. Medicinrådet vurderer, at det ikke er muligt at afgøre, hvilke ekstrapolationer der er mest plausible, men samtidigt kan ekstrapolering med Gompertz ikke betragtes som værende klinisk plausibel, da patienterne progredierer hurtigere end komparator, hvilket ikke er i overensstemmelse med nuværende klinisk erfaring med osimertinib som 1. linjebehandling.

De mest usikre bevægelser i modellen gælder ekstrapolering af bevægelsen fra sygdomsfri til lokalt/regionalt tilbagefald (Figur 3-2) og fra sygdomsfri til 1. linjebehandling af fjernmetastaser (Figur 3-3). Da Medicinrådet ikke har mulighed for at præsentere en hovedanalyse, som bedst muligt afspejler det mest sandsynlige behandlingsforløb i dansk klinisk praksis, præsenterer Medicinrådet i stedet to scenarier. Det ene scenarie er ansøgers hovedanalyse, som Medicinrådet vurderer, at repræsenterer et optimistisk resultat. I det andet scenarie præsenteres der et mere pessimistisk resultat, hvor der antages, at der ikke er en forskel i effekt mellem adjuverende osimertinib og aktiv monitorering, dvs. risikoen for tilbagefald er ens



mellem de to arme i bevægelserne fra sygdomsfri til lokalt/regionalt tilbagefald og fra sygdomsfri til 1. linjebehandling af fjernmetastaser. Således vil Medicinrådets hovedanalyse ikke blive præsenteret som et punkttestimat men som et spændt, hvor punkttestimatet (den mest plausible omkostningseffektivitet) kan befinde sig indenfor.

### 3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I ADAURA blev helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) indsamlet med det generiske instrument SF-36 med det formål at identificere gennemsnitlige værdier i form af HRQoL tildelt sygdomsstadiet sygdomsfri (DF). Data blev indsamlet ved baseline og på dag 1 i cyklus 1 (før dosis), uge 12, uge 14 og derefter hver 24. uge fra randomisering ( $\pm 7$  dage) indtil enten afsluttet behandling (3 år) eller seponering. Ansøger antager, at livskvaliteten i sygdomsstadiet og lokalt/regionalt tilbagefald (LRR) er tilsvarende livskvaliteten i det sygdomsfrie stadie. Til at identificere gennemsnitlige værdier i form af HRQoL tildelt sygdomsstadierne; 1. linjebehandling af fjernmetastaser (DM1) og 2. linjebehandling af fjernmetastaser (DM2) anvendes EORTC QLQ-LC13-data fra FLAURA.

Ansøger har konverteret data fra ADAURA (SF-36) og FLAURA (EORTC QLQ-LC13) til EQ-5D-3L, hvorefter HRQoL-værdierne er korrigeret baseret på engelske præferencevægte. De anvendte værdier er ligeledes aldersjusteret for at tage højde for den øgede morbiditet og funktionsnedsættelse, der generelt er forbundet med stigende alder.

De gennemsnitlige HRQoL-værdier for sygdomsstadierne; sygdomsfri (DF), lokalt/regionalt tilbagefald (LRR), 1. linjebehandling af fjernmetastaser (DM1) og 2. linjebehandling af fjernmetastaser (DM2) er præsenteret i Tabel 3-2.

**Tabel 3-2. Estimeret helbredsrelateret livskvalitet for sygdomsstadierne sygdomsfri (DF), lokalt/regionalt tilbagefald (LRR), 1. linjebehandling af fjernmetastaser (DM1) og 2. linjebehandling af fjernmetastaser (DM2)**

Sygdomsstadie	HRQoL	Reference
DF	0,83	ADAURA
LRR	0,83	Antagelse
DM1	0,79	FLAURA
DM2	0,64	FLAURA

Ansøger har inkluderet fald i patientens HRQoL i forbindelse med behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3+ for at reflektere det midlertidige fald i livskvalitet, som patienten oplever i forbindelse med bivirkninger. Faldene i HRQoL er baseret på et studie af Nafees et al. (2008) [23] og en vurdering af osimertinib fra det engelske prioriteringsinstitut, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), fra 2020 [24]. Nafees et al. (2008) undersøger fald i HRQoL i forbindelse med bivirkninger af grad 3+ målt via beskrivelser af forskellige sundhedstilstande med ikke-småcellet lungekræft, som efterfølgende er vægтет vha. *discrete choice experiment*. Fald i HRQoL brugt i NICES



vurdering af osimertinib blev hentet fra et klinisk forsøg med patienter med EGFR T790M fremskreden NSCLC.

De anvendte estimater for fald i HRQoL kan ses i Tabel 3-3.

**Tabel 3-3. Anvendte fald i HRQoL for behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3+**

	Fald i HRQoL	Reference
Neglebetændelse (paronychia)	0,03	Nafees et al. (2008)
Nedsat appetit	0,05	Vurdering af osimertinib, NICE (2020)
Diarré	0,05	Nafees et al. (2008)
Mundbetændelse (stomatitis)	0,05	Antagelse
Forlænget QT-interval	0	Antagelse

#### **Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet**

Medicinerådet vurderer, at estimering af helbredsrelateret livskvalitet er af minimal betydning for analysens resultat, når de store usikkerheder ved det inkluderede data tages i betragtning. Medicinerådet har derfor ikke foretaget ændringer i ansøgers antagelse.

## **3.4 Omkostninger**

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedrørende omkostningerne ved osimertinib sammenlignet med aktiv monitorering. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger inkl. testomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patient- og transportomkostninger.

#### **Medicinerådets vurdering af omkostninger**

Medicinerådet vurderer, at de inkluderede omkostninger er af minimal betydning for analysens resultat, når de store usikkerheder ved det inkluderede data tages i betragtning. Medicinerådet har derfor ikke foretaget ændringer i ansøgers antagelse.

#### **3.4.1 Lægemiddelomkostninger**

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doseringen for osimertinib er beskrevet i afsnit 2.3.2. Ansøger har på baggrund af data fra FLAURA-studiet antaget en relativ dosisintensitet på 99 % for osimertinib.

Spild af lægemidler er ikke inkluderet, da ansøger antager, at det er muligt at dele hætteglas i dansk klinisk praksis.

Medicinerådet udskifter prisen på osimertinib fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 3-4.





**Tabel 3-4. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (august 2022)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Reference
Osimertinib	60 mg	112 stk.	■	Amgros

### 3.4.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til monitorering af patienterne, testomkostninger og terminale omkostninger.

#### Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til rutinemæssig monitorering i form af 2021-DRG-takster og timeomkostninger for sundhedspersonale.

Ansøger differentierer mellem, hvilket sygdomsstadie patienter befinder sig i. Det anvendte ressourceforbrug i forbindelse med rutinemæssig monitorering inkl. enhedsomkostninger kan ses i Tabel 3-5.

**Tabel 3-5. Monitoreringsfrekvenser for rutinemæssig monitorering pr. år**

	DF	LRR	DM1	DM2	Enhedsomkostning [DKK]
Indlæggelse	0	0	0	0,5	35.784
Konsultation ved onkolog	0	4	4	6	1.320
Konsultation ved kirurg	0	1,5	0	0	453
Konsultation ved lungelæge	4	0	0	0	1.320
Besøg på skadestue	0	0	6	12	3.353
CT-scanning	4	4	4	6	1.835
PET-CT-scanning	0	1,5	1	0	2.319

Udover den rutinemæssige monitorering inkluderer ansøger omkostninger til behandling af CNS-metastaser for patienter i sygdomsstadiet DM1. Ansøger argumenterer for, at FLAURA-studiet viste, at osimertinib forsinker CNS-progression, hvorfor risikoen for at udvikle CNS-metastaser er hhv. 29 % og 34 % for osimertinibarmen og placeboarmen. 50 % antages at blive behandlet med stereotaktisk strålebehandling, mens de resterende 50 % antages at modtage helhjernebestråling. Hertil vil der være yderligere være konsultation ved onkolog og sygeplejerske samt blodprøvetagning og biokemisk testning hver 3. måned.

Det anvendte ressourceforbrug i forbindelse med CNS-metastaser inkl. enhedsomkostninger kan ses i Tabel 3-6.



**Tabel 3-6. Monitoreringsfrekvenser for CNS-metastaser pr. år**

	DM1	Enhedsomkostning [DKK]
Konsultation ved onkolog	4	1.320
Konsultation ved sygeplejerske	4	555
Blodprøve	4	49
Biokemisk test	4	49

#### Testomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med test af EGFR-mutation, hvor alle patienter med EGFR-mutation får foretaget en test. Enhedsomkostningen for test på 68.889 kr. er baseret et estimat anvendt i den sundhedsøkonomiske afrapportering af osimertinib til voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (stadie IIIB-IV) og aktiverende EGFR-mutation, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom fra 2019 [25]. Ansøger har omregnet estimatet fra 2019 til 2021.

#### Terminale omkostninger

Ansøger inkluderer terminale omkostninger for alle patienter for at tage højde for de øgede omkostninger til pleje, som patienterne modtager i forbindelse med den sidste tid inden død. Den terminale omkostning på 68.889 kr. er baseret et estimat anvendt i den sundhedsøkonomiske afrapportering af trastuzumab emtansin (HER2+) til behandling af tidlig HER2+ brystkræft fra 2020 [26]. Ansøger har omregnet estimatet fra 2019 til 2021.

#### Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til behandling af alle *treatment-emergent adverse events* af grad 3-4 i ADAURA for osimertinib og placebo. Ansøger anvender DRG-takster til at estimere omkostninger forbundet med behandlingen af de uønskede hændelser. De inkluderede uønskede hændelser kan ses i Tabel 3-7.

**Tabel 3-7. Rapporterede frekvenser fra ADAURA**

	Osimertinib	Placebo	Enhedsomkostning [DKK] (2022-DRG)
Neglebetændelse (paronychia)	0,9 %	0,0 %	11.157
Nedsat appetit	0,6 %	0,0 %	5.130
Diarré	1,8 %	0,3 %	22.115
Mundbetændelse (stomatitis)	1,5 %	0,0 %	1.186



	Osimertinib	Placebo	Enhedsomkostning [DKK] (2022-DRG)
Forlænget QT-interval	0,9 %	0,3 %	15.488

### 3.4.3 Efterfølgende behandlinger

Ansøger inkluderer omkostninger til efterfølgende behandling. Ansøger antager, at alle patienter, som får tilbagefald, vil modtage efterfølgende behandling, se Tabel 3-8.

**Tabel 3-8. Fordelingen af efterfølgende behandling**

	Osimertinib	Placebo
LRR	Dobbelt platinbaseret kemoterapi (PDC) + strålebehandling	Dobbelt platinbaseret kemoterapi (PDC) + strålebehandling
DM1	< 60 måneder efter tidligere osimertinibbehandling: <ul style="list-style-type: none"><li>• 100 %: dobbelt platinbaseret kemoterapi (PDC)</li></ul> > 60 måneder efter tidligere osimertinibbehandling: <ul style="list-style-type: none"><li>• 50 %: osimertinib</li><li>• 50 %: dobbelt platinbaseret kemoterapi (PDC)</li></ul>	Osimertinib
DM2	Hvis behandling med osimertinib i DM1: <ul style="list-style-type: none"><li>• 100 %: dobbelt platinbaseret kemoterapi (PDC)</li></ul> Hvis ingen behandling med osimertinib i DM1: <ul style="list-style-type: none"><li>• 100 %: docetaxel</li></ul>	Dobbelt platinbaseret kemoterapi (PDC)

Alle anvendte lægemiddelpriser til efterfølgende behandling er i SAIP, se Tabel 3-9.

**Tabel 3-9. Anvendte lægemiddelpriser til efterfølgende behandling, SAIP (august 2022)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Pemetrexed	25 mg/ml	4 ml	■	Amgros
Cisplatin	1 mg/ml	50 ml	■	Amgros
Docetaxel	20 mg/ml	8 ml	■	Amgros



Ansøger anvender en relativ dosisintensitet for den efterfølgende behandling på 99 % for osimertinib fra FLAURA, mens den relative dosisintensitet på platinbaseret kemoterapi og docetaxel antages at være 100 %.

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af de lægemidler, der gives intravenøst, hvilket er gældende for platinbaseret kemoterapi og docetaxel. Ansøger antager, at hver administration af intravenøse lægemidler kræver et ambulante besøg med medicingivning ved intravenøs infusion på hospitalet. Ansøger har valgt en enhedsomkostning for et ambulante besøg svarende til 1.505 DKK baseret på timeomkostninger for sundhedspersonale.

#### **3.4.4 Patientomkostninger**

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af besøg i forbindelse med rutinemæssig monitorering på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet samt transport til og fra hospitalet. Ansøger antager, at hvert besøg varer 4 timer.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 180 DKK pr. time og transportomkostninger på 100 DKK pr. besøg.

### **3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse**

Som beskrevet i afsnit 3.2 vurderer Medicinrådet, at det ikke er muligt at estimere effekten af osimertinib grundet det meget begrænsede datagrundlag. Medicinrådet har derfor heller ikke forholdt sig til ansøgers estimering af helbredsrelateret livskvalitet eller de inkluderede omkostninger, da disse vurderes at have minimal betydning for analysens resultat.

## **3.6 Resultater**

### **3.6.1 Resultat af scenarieanalyserne**

Medicinrådet præsenterer to scenarier for sammenligningen af osimertinib og aktiv monitorering. I scenarie 1 præsenteres effekten af osimertinib jf. ansøgers hovedanalyse, mens scenarie 2 præsenterer resultatet af en analyse, hvor der antages, at der ikke er forskel i effekten af adjuverende osimertinib og aktiv monitorering. Dvs. risikoen for tilbagefald er ens mellem de to arme i bevægelserne fra sygdomsfri til lokalt/regionalt tilbagefald og fra sygdomsfri til 1. linjebehandling af fjernmetastaser. På baggrund af det meget umodne data er det ikke muligt at vurdere, hvilket af de to scenarier, der er mest sandsynligt, og derfor understreger Medicinrådet, at resultaterne af analyserne skal tolkes med forsigtighed.

#### **Scenarie 1**

I scenarie 1 estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af osimertinib til 2,72 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr.



vunden QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 359.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 132.000 DKK. Resultaterne for scenarie 1 er præsenteret i Tabel 3-10.

### Scenarie 2

I scenarie 2 estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af osimertinib til -0,14 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver osimertinib domineret af aktiv monitorering, da osimertinib har både lavere effekt og er omkostningsmæssigt dyrere end komparator. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 823.000 DKK. Resultaterne for scenarie 2 er præsenteret i Tabel 3-11.

**Tabel 3-10. Resultatet af scenarie 1, det mest optimistiske resultat, diskonterede tal**

	Osimertinib	Aktiv monitorering	Forskel
Lægemedielomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	197.940	277.211	-79.271
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	95.163	121.312	-26.150
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	11,57	8,24	3,33
<b>Totale QALY</b>	<b>9,22</b>	<b>6,51</b>	<b>2,72</b>

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 107.849 DKK
	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 132.256 DKK
	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK

**Tabel 3-11. Resultatet af scenarie 2, det mest pessimistiske resultat, diskonterede tal**

	Osimertinib	Aktiv monitorering	Forskel
Lægemedielomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	197.940	187.744	10.196
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	95.163	125.661	-30.499



	Osimertinib	Aktiv monitorering	Forskel
<b>Totale omkostninger</b>	■	■	■
Totale leveår	11,57	11,71	-0,14
<b>Totale QALY</b>	<b>9,22</b>	<b>9,36</b>	<b>-0,14</b>

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

\*Osimertinib har både lavere effekt og er omkostningsmæssigt dyrere end komparator.

### 3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Medicinrådet har ikke foretaget følsomhedsanalyser. Resultaterne af de to scenarieanalyser i afsnit 3.6.1 demonstrerer den væsentlige usikkerhed, der er forbundet med den sundhedsøkonomiske analyse.

## 4. Budgetkonsekvenser

Medicinrådet har ikke udarbejdet en budgetkonsekvensanalyse, da det ikke er muligt at estimere omkostningerne og effekten af et behandlingsforløb med osimertinib i dansk klinisk praksis.

## 5. Diskussion

Medicinrådet har vurderet omkostningseffektiviteten af adjuverende behandling med osimertinib i forhold til aktiv monitorering hos post-operative patienter med stadium IB-III A-sygdom og EGFR-mutation. Patientpopulationen betragtes som rask men med høj risiko for tilbagefald.

Det underliggende studie, ADAURA, viste, at patienter med stadium II-III A-sygdom eller stadium IB-III A oplevede færre tilbagefald i osimertinibarmen sammenlignet med placebo-armen under studiets opfølgningstid på 22,1 måneder, se Tabel 2-4. Der er sket meget få dødsfald i begge behandlingsarme med en frekvens på under 10 %, se Tabel 2-6.

Medicinrådet bemærker også, at behandling med osimertinib er forbundet med bivirkninger, både fra milde grad 1-2-bivirkninger, der kan være belastende (f.eks. diarré)



til mere alvorlige bivirkninger som pneumonitis. De observerede bivirkninger i ADAURA er kendte for osimertinib.

Medicinerådet anerkender, at ADAURA-studiet potentielt vil kunne belyse, om adjuverende behandling med osimertinib er forbundet med klinisk gevinst. Men på nuværende tidspunkt er vurderingen behæftet med usikkerhed pga. studiets opfølgningstid på lidt over to år, som er kort, set i lyset af patienternes relativt gode prognose. Data tillader ikke en vurdering af, om adjuverende osimertinib forsinker eller forhindrer tilbagefald på langt sigt hos en rask patientgruppe, og om behandlingen vil forlænge patienternes liv i forhold til den nuværende standardbehandling. Derudover er det uklart, hvilken konsekvens den adjuverende behandling med osimertinib vil have for efterfølgende behandling, da osimertinib er den nuværende standardbehandling til patienter med uhelbredelig EGFR-muteret NSCLC.

Pga. disse usikkerheder i det tilgængelige datagrundlag har det ikke været muligt for Medicinerådet at give et bud på den forventede effekt og omkostninger af osimertinib eller aktiv monitorering. Medicinerådet kan derfor ikke præsentere en hovedanalyse, som bedst muligt afspejler det mest sandsynlige behandlingsforløb i dansk klinisk praksis. Medicinerådet har derimod valgt at præsentere resultaterne af to scenarier som et spændt, hvor den mest plausible omkostningseffektivitet kan befinde sig indenfor. Medicinerådet vurderer, at ansøgers hovedanalyse repræsenterer et optimistisk resultat mens et scenarie, hvor der antages, at der ikke er en forskel i effekt mellem adjuverende osimertinib og aktiv monitorering (risikoen for tilbagefald er ens mellem de to arme i disse bevægelser i modellen) repræsenterer et mere pessimistisk resultat. Således ligger der ikke et punktestimat til grund for Medicinerådets hovedanalyse, som i stedet for bliver præsenteret som et spændt, hvor punktestimatet (den mest plausible omkostningseffektivitet) kan befinde sig indenfor. I ansøgers hovedanalyse, som repræsenterer det mest optimistiske resultat af spændet bliver resultatet en ICER på [REDACTED] DKK pr. patient. I det scenarie, som repræsenterer det mest pessimistiske resultat af spændet bliver osimertinib domineret af aktiv monitorering, da osimertinib har både lavere effekt og er omkostningsmæssigt dyrere end komparator. Medicinerådet kan ikke vurdere, hvilken af de to scenarier der er mest sandsynlig, og understreger, at resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse skal tolkes med stor forsigtighed.



## 6. Referencer

1. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kraeft-i-tal/de-hyppigste-kræftformer/>
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/91/dk/countries/208/lunge-160-danmark-208.pdf>
3. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(July):V1–27.
4. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register National årsrapport 2019-2020 [internet]. 2021. s. 1–182. Tilgængelig fra: [https://www.lunsecancer.dk/wp-content/uploads/2021/10/Årsrapport-20192020\\_netudgave.pdf](https://www.lunsecancer.dk/wp-content/uploads/2021/10/Årsrapport-20192020_netudgave.pdf)
5. Jakobsen E, Taylor A, Ehrenstein V. 65P EGFR mutation (EGFRm) prevalence and mortality in patients with stage IB–IIIA NSCLC: A cohort study in Denmark. *J Thorac Oncol* [internet]. 2021;16(4):S730–1. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086421019079>
6. Data-on-file. Retrospective cohort of patients with st. Ib-IIIa NSCLC treated from 2010-2020 at Aarhus University Hospital.
7. European Medicines Agency (EMA). Osimertinib - produktresumé. 2022; Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso#product-information-section>
8. Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG). Kliniske retningslinjer - adjuverende behandling af ikke-amåcellet lungekræft [internet]. 2021. Tilgængelig fra: [https://www.lunsecancer.dk/wp-content/uploads/2021/12/DLCG\\_Adj\\_beh\\_ikke\\_småcellet\\_lungekræft\\_v2.1\\_Ad mGodk071221.pdf](https://www.lunsecancer.dk/wp-content/uploads/2021/12/DLCG_Adj_beh_ikke_småcellet_lungekræft_v2.1_Ad mGodk071221.pdf)
9. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [internet]. 2018;29:iv192–237. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419317107>
10. Saw SPL, Zhou S, Chen J, Lai G, Ang M-K, Chua K, et al. Association of Clinicopathologic and Molecular Tumor Features With Recurrence in Resected Early-Stage Epidermal Growth Factor Receptor–Positive Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Netw Open* [internet]. 2021;4(11):e2131892. Tilgængelig fra: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2785908>
11. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende osimertinib som mulig standardbehandling til ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutation. 2019; Tilgængelig fra: [https://medicinraadet.dk/media/chonyxzn/medicinraadets-anbefaling-vedr-osimertinib-til-lunsecancer-vers-1-0\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/chonyxzn/medicinraadets-anbefaling-vedr-osimertinib-til-lunsecancer-vers-1-0_adlegacy.pdf)
12. Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG). Kliniske retningslinjer - Lunsecancer-kirurgisk behandling [internet]. 2020. Tilgængelig fra: [https://www.lunsecancer.dk/wp-content/uploads/2020/05/DLCG\\_Kirurgisk-behandling\\_v.2.0\\_AdmGodk150520.pdf](https://www.lunsecancer.dk/wp-content/uploads/2020/05/DLCG_Kirurgisk-behandling_v.2.0_AdmGodk150520.pdf)
13. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2005;352(25):2589–97. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa043623>





14. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C, et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [internet]. 2015; Tilgængelig fra: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011430>
15. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR -Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2020;383(18):1711–23. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2027071>
16. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR -Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2018;378(2):113–25. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1713137>
17. Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzáles-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2006;7(9):719–27. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147020450670804X>
18. Wu Y-L, John T, Grohe C, Majem M, Goldman JW, Kim S-W, et al. Postoperative Chemotherapy Use and Outcomes From ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy for Resected EGFR-Mutated NSCLC. *J Thorac Oncol* [internet]. 2022;17(3):423–33. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086421032858>
19. Chen R-L, Sun L-L, Cao Y, Chen H-R, Zhou J-X, Gu C-Y, et al. Adjuvant EGFR-TKIs for Patients With Resected EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 1,283 Patients. *Front Oncol* [internet]. 2021;11. Tilgængelig fra: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.629394/full>
20. Majem M, Goldman JW, John T, Grohe C, Laktionov K, Kim S-W, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Resected Epidermal Growth Factor Receptor–Mutated Non–Small Cell Lung Cancer Who Received Adjuvant Osimertinib in the Phase III ADAURA Trial. *Clin Cancer Res* [internet]. 2022; Tilgængelig fra: <http://clincancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1078-0432.CCR-21-3530>
21. AstraZeneca. ADAURA Clinical Study Report. Data-on-file. 2020;
22. Danmarks Statistik. Statistikbanken [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.statistikbanken.dk/10015>
23. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:1–15.
24. NICE appraisal TA653 - Osimertinib for treating EGFR T790M mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. 2020; Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta653>
25. Baggrund for Medicinrådets anbefaling af trastuzumab emtansin til behandling af tidlig HER2+ brystkræft. Tilgængelig fra: [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)
26. Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende risankizumab som mulig standard-behandling til moderat til svær plaque psoriasis. Tilgængelig fra: [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)



## 7. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Halla Skuladottir <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Christa Haugaard Nyhus (vikar for formanden fra 12. august 2022) <i>Overlæge</i>	
Medlemmer	Udpeget af
Anja Pagh <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Hjørdis Hjalting Schmidt <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Lotte Holm Land <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
<i>Udpegning i gang</i>	Region Sjælland
Svetlana Borissova <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Annie Lorenzen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Nina Hannover Bjarnason <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Amal Durakovic <i>Overlæge</i>	Dansk Lungemedicinsk Selskab
Steen Riisgaard de Blanck <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
<i>Selskabet ser sig repræsenteret af øvrige medlemmer og ønsker derfor ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
Nille Behrendt <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab



### Sammensætning af fagudvalg

*Selskabet ser sig repræsenteret af øvrige medlemmer og ønsker derfor ikke at udpege yderligere medlemmer*

Dansk Lunger Cancer Gruppe

*Deltager ikke*

Dansk Sygepleje Selskab

Finn Klausen  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

### Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

### Udpeget af

Jeanette Haar Ehlers  
*Overlæge*

Region Sjælland

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



## 8. Versionslog

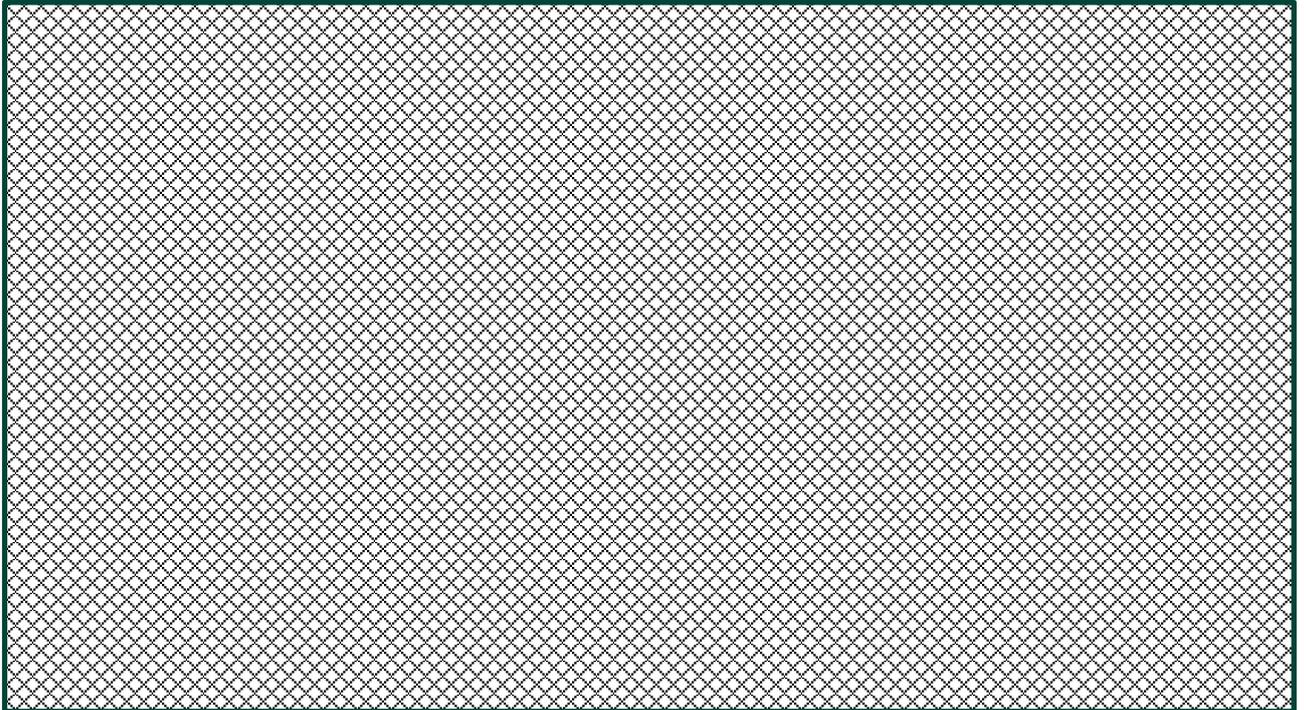
### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. oktober 2022	Godkendt af Medicinrådet.



## 9. Bilag 1

9.1 OS KM-kurve hos danske patienter, der er opereret/ikke-opereret for tidlig NSCLC (stadium IB-III A) [5]



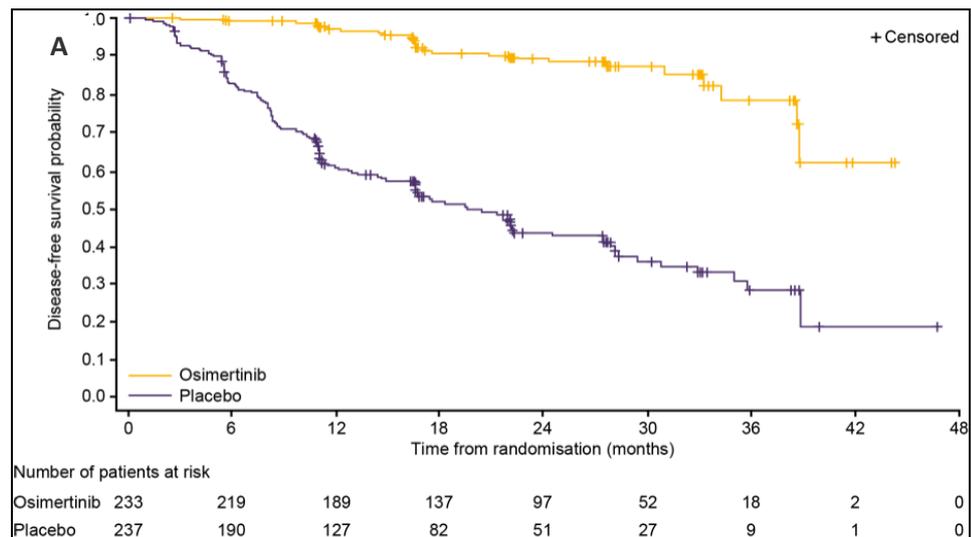


## 10. Bilag 2

### 10.1 DFS-data hos patienter med stadium II-IIIa-sygdom

Tabel 10-1. DFS-data for patienter med II-IIIa-sygdom fra ADAURA-studiet [15]

Studie	ADAURA – patienter med stadium II-IIIa-sygdom	
Intervention	Osimertinib	Placebo
N	233	237
	DFS	
Hændelser*, n (%)	26 (11,2)	130 (54,9)
Median DFS, måneder (95 % CI)	NR (38,8; NC)	19,6 (16,6; 24,5)
HR (99,06 % CI)	0,17 (0,11; 0,26)	
DFS-rate, 1 år	97,2 %	60,8 %
DFS-rate, 2 år	89,5 %	43,6 %
DFS-rate, 3 år	78,3 %	27,9 %



Figur 10-1. DFS-kurve for patienter med stadium II-IIIa-sygdom fra ADAURA-studiet [15]



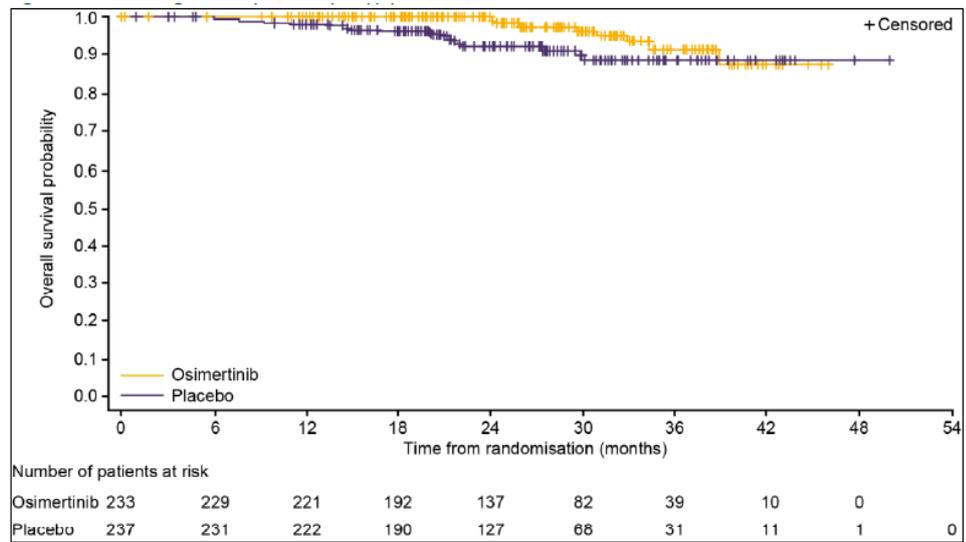
**Tabel 10-2. Oversigt over lokation af tilbagefald hos patienter med stadium II-IIIa-sygdom i ADAURA-studiet [15]**

Studie	ADAURA – patienter med stadium II-IIIa-sygdom	
	Osimertinib	Placebo
N	233	237
Tilbagefald, n (%)	26 (11,2)	129 (54,4)
Lokalt/regionalt	17 (7,3)	48 (20,3)
Fjernt	8 (3,4)	67 (28,3)
Lokalt/regionalt og fjernmetastaser	1 (0,4)	14 (5,9)
Dødsfald*, n (%)	0	1 (0,4)

## 10.2 OS-data hos patienter med stadium II-IIIa-sygdom

**Tabel 10-3. OS-data for patienter med II-IIIa-sygdom fra ADAURA-studiet [15]**

Studie	ADAURA – patienter med stadium II-IIIa-sygdom	
	Osimertinib	Placebo
N	233	237
	<b>OS</b>	
Hændelser, n (%)	8 (3,4)	17 (7,2)
Median OS, måneder (95 % CI)	NR (NC; NC)	NR (NC; NC)
HR (95 % CI)	<b>0,40 (0,18; 0,89)</b>	
HR (99,98 % CI)	<b>0,40 (0,09; 1,83)</b>	
OS-rate, 2 år	100 %	92,6 %
OS-rate, 3 år	91,7 %	89,0 %



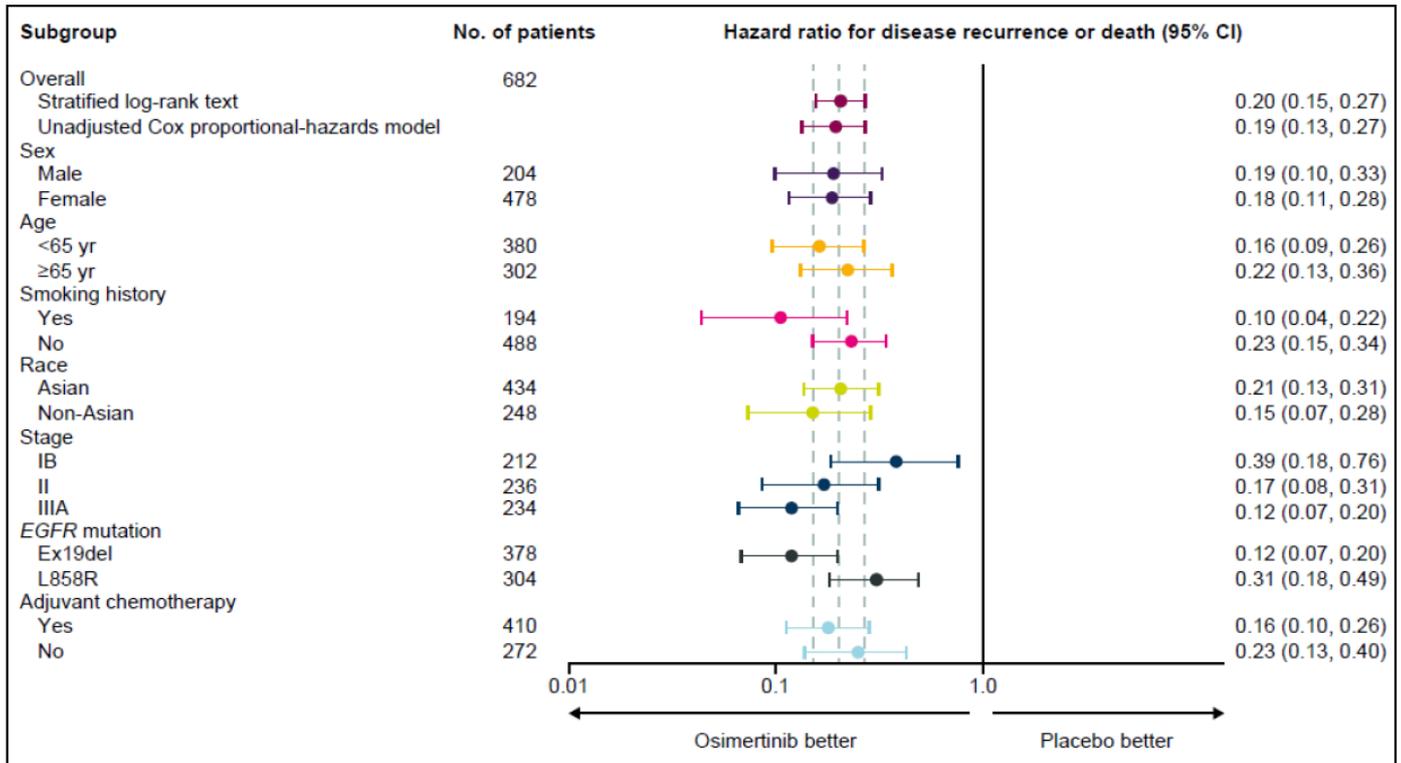
Figur 10-2. OS-kurve for patienter med stadium II-III-sygdom fra ADAURA-studiet [15]





# 11. Bilag 3

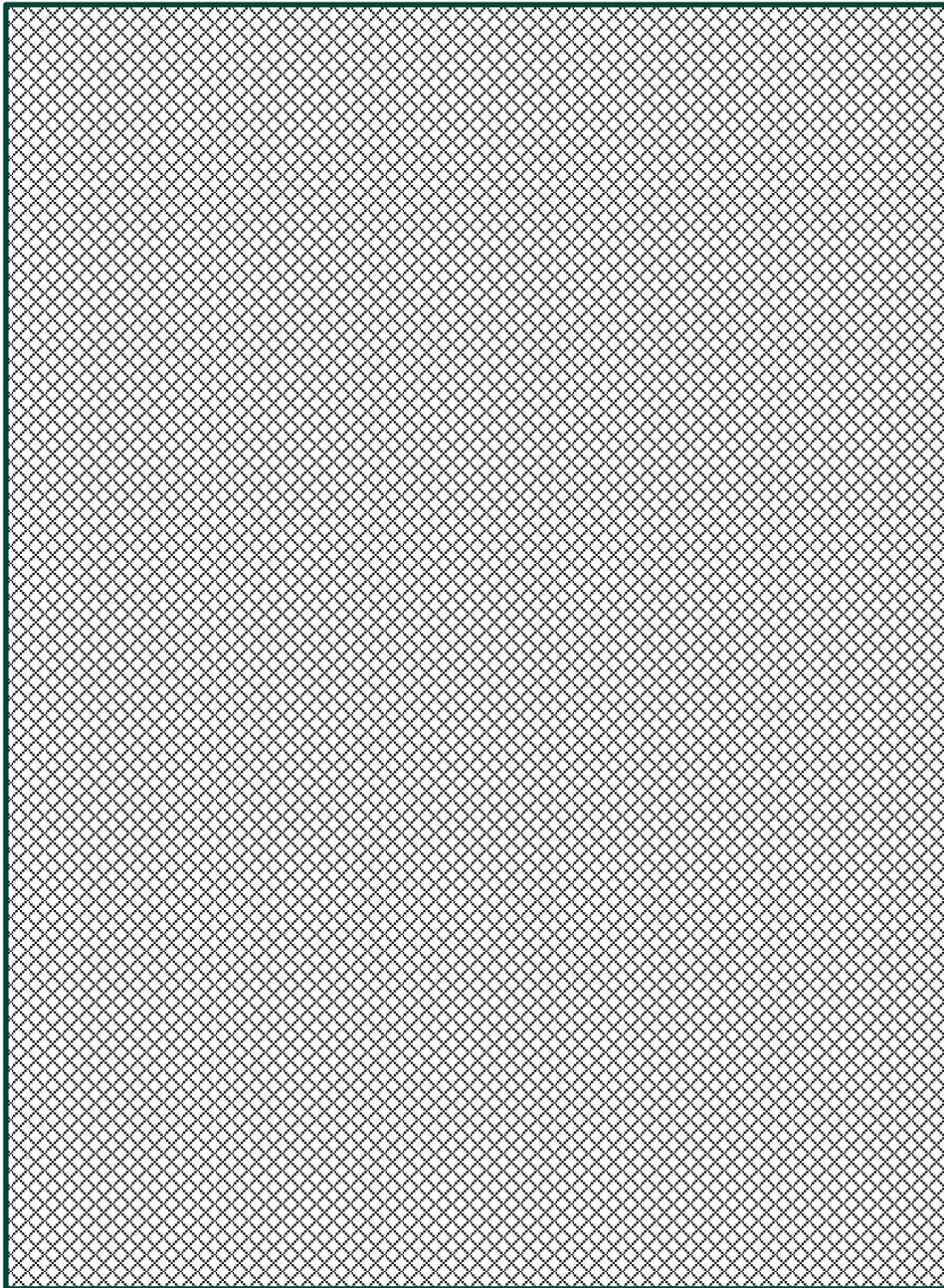
## 11.1 DFS-subgrubeanalyser fra ADAURA [15]





## 12. Bilag 4

12.1 DFS-kurve hos patienter, der har modtaget/ikke-modtaget tidligere behandling med adjuverende kemoterapi fra ADAURA [15]

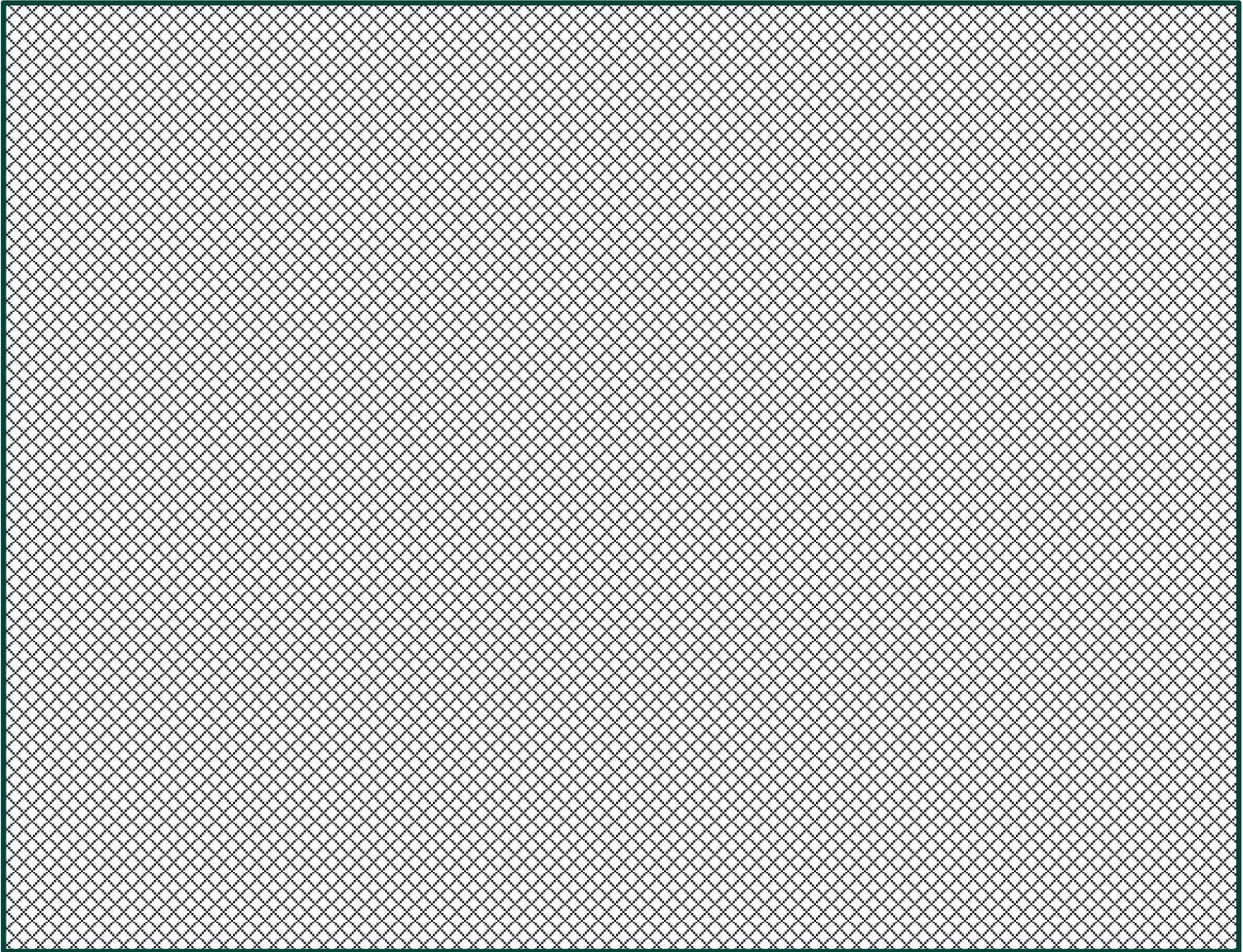


Figur 12-1. DFS-kurve hos (A) patienter, der har tidligere modtaget adjuverende kemoterapi og hos (B) patienter, der ikke har tidligere modtaget adjuverende kemoterapi [15]



## 13. Bilag 5

13.1 DFS KM-kurve hos danske patienter, der er opereret/ikke-opereret for tidlig NSCLC (stadium IB-III) [6]





## 14. Bilag 6

### 14.1 Efterfølgende 1. og 2. linjebehandling i ADAURA-studiet [15]

	Osimertinib (N=339)	Placebo (n=343)
<b>First subsequent anti-cancer therapy</b>		
<b>Patients with first subsequent anti-cancer therapy, n (%)</b>	<b>39 (9.1)</b>	<b>125 (36.4)</b>
All other therapeutic products	0	1 (0.3)
Bisphosphonates	0	1 (0.3)
Detoxifying agents for anti-neoplastic treatment	1 (0.3)	0
Folic acid analogues	5 (1.5)	4 (1.2)
Monoclonal antibodies	3 (0.9)	5 (1.5)
Other plant alkaloids and natural products	1 (0.3)	0
Platinum compounds	9 (2.7)	8 (2.3)
Protein kinase inhibitors	17 (5.0)	94 (27.4)
Pyrimidine analogues	3 (0.9)	1 (0.3)
Taxanes	1 (0.3)	5 (1.5)
Unspecified herbal and traditional medicine	0	2 (0.6)
Vinca alkaloids and analogues	0	1 (0.3)
<b>Second subsequent anti-cancer therapy</b>		
<b>Patients with second subsequent anti-cancer therapy, n (%)</b>	<b>9 (2.7)</b>	<b>42 (12.2)</b>
Folic acid analogues	1 (0.3)	5 (1.5)
Monoclonal antibodies	3 (0.9)	2 (0.6)
Other drugs affecting bone structure and mineralisation	0	1 (0.3)
Platinum compounds	1 (0.3)	9 (2.6)
Podophyllotoxin derivatives	0	1 (0.3)
Protein kinase inhibitors	3 (0.9)	22 (6.4)
Pyrimidine analogues	0	1 (0.3)
Taxanes	1 (0.3)	0
Vinca alkaloids and analogues	1 (0.3)	0



# 15. Bilag 7

## 15.1 Patienternes baselinekarakteristika fra CancerLinQ

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



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



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

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)