

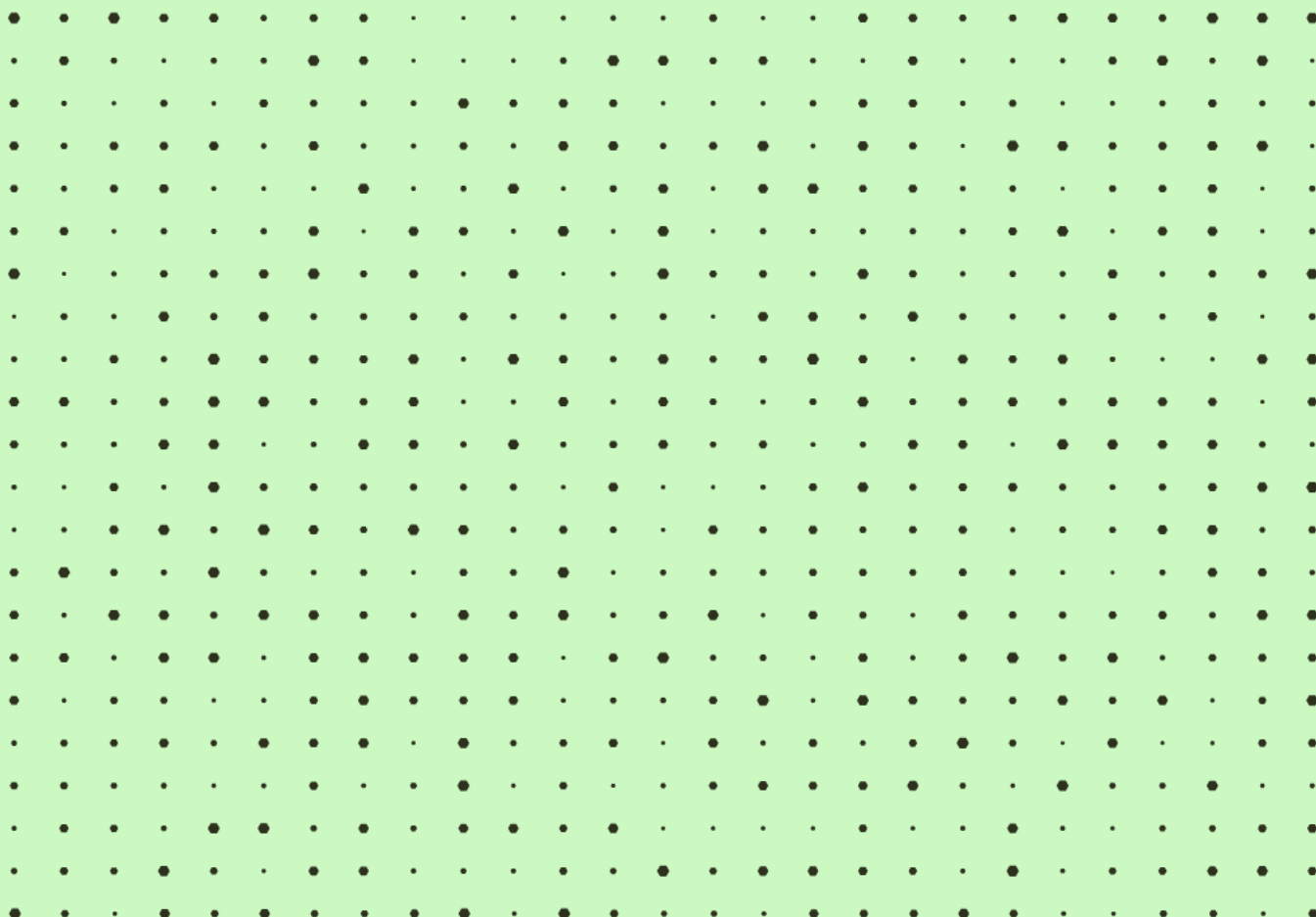
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Amivantamab (Rybrevant) og lazertinib (Lazcluze)

Til førstelinjebehandling av voksne pasienter med
fremskreden ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR
Exon 19-delesjoner eller Exon 21-L858R
substitusjonsmutasjoner.

ID2025_006

16.01.2026



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risikobalansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i

systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemidlene amivantamab (Rybrevant) i kombinasjon med lazertinib (Lazcluze). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at amivantamab i kombinasjon med lazertinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt en indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Johnson & Johnson Innovative Medicines. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av kombinasjonsbehandlingen i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2025_006: Amivantamab (Rybrevant) og lazertinib (Lazcluze). Kombinasjon for førstegangsbehandling av voksne pasienter med fremskreden NSCLC med EGFR exon 19-deleksjoner eller exon 21 L858R-substitusjonsmutasjoner. En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Johnson & Johnson Innovative Medicines (heretter J&J).
Preparat	Rybrevant og Lazcluze.
Virkestoff	Amivantamab og lazertinib.
ATC-kode	L01FX18 og L01EB09
Aktuell indikasjon	Amivantamab i kombinasjon med lazertinib til førstelinjebehandling av voksne pasienter med fremskreden ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR Exon 19-delesjoner eller Exon 21-L858R substitusjonsmutasjoner.
Virkningsmekanisme	Amivantamab er et humant IgG1-basert bispesifikt antistoff som binder seg til både EGFR- og MET-reseptorer, mens lazertinib er en tredjegenasjons EGFR tyrosinkinasehemmer (TKI) som spesifikt blokkerer visse EGFR-mutasjoner (ex19del, exon 21 L858R og resistansmutasjonen T790M) i kreftceller. Sammen virker disse stoffene ved å hemme EGFR- og MET-signalering på tumorcellens overflate. Dette reduserer tumorens vekst og utvikling, samtidig som det gjør kreftcellene mer sårbare for immunsystemet. Immuneffektorceller kan deretter ødelegge kreftcellene gjennom mekanismer som antistoffavhengig cytotoksitet og fagocytose.
Dosering	Lazertinib: En tablett a 240 mg én gang daglig i kombinasjon med:

	Amivantamab 1050 mg (<80kg) eller 1400 mg (≥80kg) intravenøst (i.v.) ukentlig (totalt 4 doser) fra uke 1 til 4: - Uke 1 – delt infusjon på dag 1 og dag 2 - Uke 2 til 4 - infusjon på dag 1 Deretter hver 2. uke med oppstart i uke 5 eller Amivantamab 1600 (<80kg) eller 2240 mg (≥80kg) subkutan (s.c.) ukentlig (første 4 uker) og deretter annenhver uke. Et alternativt doseringsregime er under vurdering hos EMA og beslutning forventes foreligge første kvartal 2026: amivantamab 1600 mg (<80kg) / 2240 mg (≥80kg) administreres s.c. ukentlig (første 4 uker) og deretter 3 520 mg (<80kg) eller 4 640 mg (≥ 80 kg) hver fjerde uke. Behandling gis frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY. Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.
Kommentar	Amivantamab, i den aktuelle indikasjonen, er godkjent med to ulike administrasjonsformer: intravenøs infusjon (i.v.) og subkutan injeksjon (s.c.). Begge administreres annenhver uke (etter en opptrappingsfase), men doseringen er ulik for de to formene. I tillegg er et alternativt s.c. doseringsregime under vurdering av EMA, der behandlingen gis én gang hver fjerde uke (etter en opptrappingsfase). Det forventes en beslutning om markedsføringstillatelse for dette regimet i løpet av første kvartal 2026. I sin grunnanalyse, har J&J valgt å benytte s.c. administrering hver fjerde uke, dvs. doseringsregimet som per nå ikke er godkjent i Europa. Ifølge de medisinske fagekspertene vil s.c. administrering være det foretrukne valget i norsk klinisk praksis. Doseringsintervallet på hver fjerde uke vil bli benyttet dersom det blir godkjent av EMA og innført via Nye Metoder. Basert på dagens godkjenningsstatus har DMP valgt å bruke s.c. regimet som per i dag har markedsføringstillatelse, dvs. administrering annenhver uke, i sin hovedanalyse. Kostnadseffektiviteten ved i.v. administrering og s.c. administrering hver fjerde uke er vurdert gjennom tilleggsanalyser. Det presiseres at det siste regimet (s.c. dosering hver fjerde uke) kun vil være aktuelt dersom det får markedsføringstillatelse.

Sykdom

Førstelinjebehandling av voksne pasienter med fremskreden ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR Exon 19-delesjoner eller Exon 21-L858R substitusjonsmutasjoner.	
Om sykdommen	Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge (1). Pasienter med EGFR-mutasjon er oftere kvinner, ikke-røykere og asiater, sammenlignet med andre lungekreftpasienter. De vanligste EGFR-mutasjonene er ekson 19 delesjoner eller punktmutasjonen L858R i ekson 21, og disse utgjør ca. 85 % av alle EGFR mutasjoner i NSCLC (2). Forventet overlevelse ved start av 1. linjebehandling basert på virkelighetsdata ligger på rundt 25 måneder (3).
Pasientgrunnlag i Norge	J&J anslår, basert på litteratur og klinikerinnspill, at omtrent 62 nye pasienter årlig (i år 5) kan være aktuelle for behandling med amivantamab i kombinasjon med lazertinib. Dette er i tråd med innspill DMP har fått fra de medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget.
Behandling i norsk klinisk praksis	Nasjonalt Handlingsprogram anbefaler testing med nestegenerasjonssekvensering for å avdekke EGFR mutasjoner hos pasienter med NSCLC (4). Hos pasienter med EGFR positiv sykdom anbefales målrettet førstelinjebehandling med bruk av EGFR tyrosinkinasehemmere (TKI), der osimertinib er førstevalg. For pasienter med behov for rask sykdomskontroll og stor sykdomsbyrde kan osimertinib i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi være aktuelt (metodevurdering pågår). Amivantamab i kombinasjon med lazertinib vil kunne erstatte osimertinib alene i første behandlingslinje.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med fremskreden NSCLC med EGFR Exon 19-delesjoner eller Exon 21-L858R substitusjonsmutasjoner.
Intervensjon	Amivantamab i kombinasjon med lazertinib.
Komparator	Osimertinib.
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk.
Hovedkilde til effektdata	En randomisert, kontrollert, åpen fase 3 studie (MARIPOSA).
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv.
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 30 år.

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra J&J og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. DMPs hovedanalyse tar utgangspunkt i s.c. administrasjon annenhver uke. Dette basert på tilbakemelding fra fagekspertene om at

man vil foretrekke subkutan administrering i klinisk praksis, og at dette p.t. er det eneste subkutane doseringsregimet som har markedsføringstillatelse. DMP presenterer også tilleggssanalyser basert på i.v. administrasjon (EMA godkjent, inngikk i MARIPOSA-studien) og s.c. administrasjon hver 4.-uke (under EMA vurdering). Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

Tabell 1. Resultater fra DMPs hovedanalyse basert på s.c. administrasjon annenhver uke.

	Amivantamab + lazertinib	Osimertinib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	5 482 235	1 880 389	3 601 846
Totale QALYs	3,49	2,65	0,84
Totale leveår	4,51	3,38	1,13
Kostnad (NOK) per vunnet QALY	4 311 073		
Kostnad (NOK) per vunnet leveår	3 179 304		

Tabell 2. Resultater fra DMPs tilleggssanalyse basert på s.c. administrasjon hver 4. uke.

	Amivantamab + lazertinib	Osimertinib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	5 193 815	1 880 389	3 313 426
Totale QALYs	3,49	2,65	0,84
Totale leveår	4,51	3,38	1,13
Kostnad (NOK) per vunnet QALY	3 965 861		
Kostnad (NOK) per vunnet leveår	2 924 719		

Tabell 3. Resultater fra DMPs tilleggssanalyse basert på i.v. administrasjon annenhver uke.

	Amivantamab + lazertinib	Osimertinib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	5 022 165	1 880 389	3 141 776
Totale QALYs	3,47	2,66	0,82
Totale leveår	4,51	3,38	1,13
Kostnad (NOK) per vunnet QALY	3 845 967		
Kostnad (NOK) per vunnet leveår	2 773 206		

Analysene er basert på sammenligningen av amivantamab i kombinasjon med lazertinib vs. osimertinib monoterapi, som er den mest relevante komparatoren på tidspunktet for utarbeidelsen av denne metodevurderingen. DMP påpeker imidlertid at osimertinib i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi har markedsføringstillatelse og er under metodevurdering for samme målpopulasjon (førstelinjbehandling av voksne pasienter med avansert NSCLC med EGFR exon 19-

delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner). Godkjenningen av dette regimet er basert på en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring i PFS, dokumentert i FLAURA 2-studien (5).

Osimertinib i kombinasjon med kjemoterapi ble også vurdert som en relevant komparator av NICE (17). På grunn av mangel på direkte sammenlignende data mellom behandlingene, ble det utført indirekte sammenligninger. NICE-komiteen bemerket at det forelå betydelige metodologiske utfordringer knyttet til de indirekte analysene, inkludert usikkerhet rundt langtidsmodellering og sammenligningsmetodene som ble benyttet. På bakgrunn av dette konkluderte komiteen med at den relative effektstørrelsen av amivantamab i kombinasjon med lazertinib sammenlignet med osimertinib i kombinasjon med kjemoterapi forblir usikker.

Osimertinib i kombinasjon med kjemoterapi vil utgjøre et relevant behandlingsalternativ til amivantamab i kombinasjon med lazertinib, dersom de begge blir innført, noe som vil kunne ha implikasjoner for kostnadseffektiviteten av amivantamab + lazertinib sammenlignet med standardbehandling. Med bakgrunn i ovenstående, dvs. at osimertinib + kjemoterapi per i dag ikke er innført samt at det ikke foreligger data for en robust sammenligning av effekten og sikkerheten av de to regimene, har DMP imidlertid valgt å benytte osimertinib monoterapi som komparator i den helseøkonomiske modellen.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av amivantamab (i.v.) i kombinasjon med lazertinib (n=429) sammenlignet med osimertinib (n=429) til førstelinjebehandling av voksne med fremskreden NSCLC med EGFR Exon 19-delesjoner eller Exon 21-L858R substitusjonsmutasjoner, er etablert i den åpne, randomiserte, kontrollerte, fase 3 studien, MARIPOSA.

Studien dokumenterte en signifikant PFS gevinst (primærendepunkt) til fordel for amivantamab i kombinasjon med lazertinib, med en hasard ratio (HR) på 0,70 (95 % konfidensintervall (KI): 0,58, 0,85), og median PFS på henholdsvis 23,7 måneder (95 % KI: 19,1, 27,7) og 16,6 måneder (95% KI: 14,8, 18,5). OS resultater støtter primærendepunktet, med median OS ikke nådd for amivantamab og lazertinib kombinasjonen (96 % KI: 42,9, ikke nådd) og 36,7 måneder (95 % KI: 33,4, 41,0) for osimertinib (HR: 0,75 (95 % KI: 0,61, 0,92).

DMP vurderer at amivantamab gir vesentlig bedre nytte enn dagens behandling med i gjennomsnitt 0,84 flere gode kvalitetsjusterte leveår (QALY) sammenlignet med osimertinib monoterapi. Amivantamab gjør at pasienter forblir progresjonsfri og lever lengre.

Sikkerhetsdata viser en betydelig økning i toksisitet for kombinasjonen sammenlignet med osimertinib monoterapi (Grad ≥ 3 bivirkninger: 75 % vs. 43 % og alvorlige bivirkninger 49 % vs. 33 %). Venøs tromboembolisme (VTE) ble identifisert som en ny bivirkning ved kombinasjonsbehandling (37,3 %), men risikoen reduseres ved profylaktisk antikoagulasjonsbehandling.

Sammenlignet med i.v. administrering var s.c. dosering av amivantamab forbundet med færre infusjonsrelaterte bivirkninger (henholdsvis 65,7 % vs. 13,1 %) og numerisk færre VTE hendelser. Ellers viste s.c. amivantamab konsistent sikkerhet og tolerabilitet sammenlignet med amivantamab i.v. (6).

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med amivantamab (s.c. administrasjon annenhver uke) + lazertinib er om lag NOK 167 000, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med etterfølgende behandling, administrasjon av legemidler, bivirkninger, monitorering, pasientreiser og omsorg ved livets slutt. Gjennomsnittlig totalkostnad for et

behandlingsløp med amivantamab + lazertinib er ca. 5,1 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er 3,5 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med osimertinib.

DMP har estimert at merkostnad for amivantamab (s.c. administrasjon annenhver uke) + lazertinib sammenliknet med osimertinib basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er: 3,6 millioner NOK.

4,3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

3,2 millioner NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at metastatisk NSCLC for denne populasjonen behandlet med osimertinib har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 16 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk amivantamab i kombinasjon med lazertinib ved behandling av EGFR-mutert lokalavansert eller metastatisk NSCLC vil være om lag 191 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 50 pasienter vil behandles med amivantamab i kombinasjon med lazertinib i det femte budsjettåret. Beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

DMPs vurdering av usikkerhet:

MARIPOSA er godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Amivantamab i kombinasjon med lazertinib er sammenlignet direkte med relevant komparator for norsk klinisk praksis i en randomisert fase 3 studie. De oppnevnte medisinske fagekspertene anser pasientene i MARIPOSA som representative for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis.

Helserelatert livskvalitet er innsamlet i MARIPOSA, noe som reduserer usikkerheten knyttet til nyttevekter. Data for PFS og OS er relativt modne, med henholdsvis 45 % og 59 % av PFS-hendelsene og 40 % og 51 % av OS-hendelsene inntruffet i intervensjons- og komparatorarmen. Modne data reduserer usikkerheten ved ekstrapolering av effekt over modellens tidshorison, spesielt for PFS i komparatorarmen der nesten 60 % av pasientene har hatt en hendelse. Det er imidlertid en begrensning at oppdaterte PFS data ikke ble levert, til tross for tilgjengelige OS-data fra et senere datakutt (desember 2024). Oppdaterte data kunne ha påvirket den tidlige fasen av PFS-kurven og dermed valg av ekstrapoleringsmodell. Effekten av alternativ modellering av PFS på IKER er imidlertid liten.

For OS er det relativt stor spredning i langsiktige overlevelsesestimater blant de standard parametriske funksjonene i begge armene. Eksterne data for validering av langsiktig risiko for progresjon og død er begrensede, og relativ effektstørrelse for amivantamab i kombinasjon med lazertinib sammenlignet med osimertinib i et livstidsperspektiv er fortsatt usikker. DMP har akseptert J&J sitt valg av framskrivningskurver, men eksterne data og innspill fra de medisinske fagekspertene antyder at disse kan være noe pessimistiske. En mer optimistisk framskrivning undersøkes i en scenarioanalyse, men innvirkning på IKER er liten.

Etterfølgende behandling i MARIPOSA-studien reflekterer ikke norsk klinisk praksis, der en betydelig høyere andel pasienter enn i studien (>90 %) mottar kjemoterapibaserte regimer i stedet for målrettet behandling og/eller immunterapi. Disse behandlingsregimene er mer kostbare enn kjemoterapi og det er ingen sikkert dokumentert effektfordel i målpopulasjonen. DMP har derfor valgt å bruke fordelingen av

påfølgende terapier som er representativ for klinisk praksis, og utforsker fordelingene fra MARIPOSA i en scenarioanalyse.

Det er en viss usikkerhet knyttet til behandlingseffekten hos eldre pasienter. I populasjonen ≥ 65 år ble det ikke observert en effektfordel for intervensjonen på PFS. Ifølge de medisinske fagekspertene er det ikke noe tydelig biologisk rasjonale for dårligere effekt hos eldre. Sikkerhetsdata viser at andelen pasienter med alvorlige bivirkninger og med behandlingsavbrudd pga. bivirkninger var høyere for pasienter ≥ 65 år. Dette indikerer at eldre pasienter i større grad kan oppleve utfordringer med å tolerere behandlingen. Samtidig påpeker J&J at median PFS i osimertinib-armen var høyere for de ≥ 65 enn for totalpopulasjonen (hhv. 20,14 måneder vs. 16,59 måneder), noe som kan antyde at osimertinib overpresterer i denne subpopulasjonen. Effekttørrelsen i gruppen ≥ 75 år er konsistent med totalpopulasjonen, men utvalgsstørrelsen er mindre og konfidensintervallene brede. Manglende effektfordel i gruppen ≥ 65 år kan således være et tilfeldig funn. Det kan imidlertid ikke utelukkes at lavere tolerabilitet med økende alder kan ha påvirket den relative effekttørrelsen negativt i subgruppen ≥ 65 år.

Det er også usikkerhet knyttet til modellering av nyttevekter. Firma har i sin grunnanalyse benyttet samlede nytteverdier, uavhengig av behandlingsarm, i PFS-tilstanden. Det er imidlertid en trend mot dårligere HRQoL i amivantamab + lazertinib-armen, sannsynligvis på grunn av bivirkningsprofilen og administrasjonsmåten (i.v.). Selv om bivirkninger tas med i betraktningen ved å inkludere Grad 3+ AE i regresjonsanalysen (noe som muliggjør en ren estimering av behandlingseffekten på nytteverdiene, der AE er lik mellom armene), er forskjellen i nytteverdier fremdeles til stede. DMP mener derfor at bruk av arm-spesifikke nytteverdier kan være mer passende for i.v. administrering. DMP erkjenner imidlertid at samlede nytteverdier kan være mer passende for s.c.-administrasjon av amivantamab, men dette er basert på en antagelse. I DMPs hovedanalyse, som er basert på s.c. administrasjonsform, velger DMP å vekte de to scenariene (70 % for behandlingsarmspesifikke nytteverdier, 30 % for samlede nytteverdier). Forskjellen i IKER basert på samlede nyttevekter og 100 % behandlingsspesifikke nyttevekter er rundt 300 000 NOK.

I tillegg er det usikkert hva som vil bli det endelige doseringsregime for amivantamab i norsk praksis, samt overførbarheten av resultatene fra i.v. til s.c. administrasjonsform. De medisinske fagekspertene forventer at s.c. administrering vil bli foretrukket i norsk praksis, og at 4 ukers doseringsintervall vil benyttes dersom det blir innført. Beslutning fra EU-kommisjonen vedrørende 4-ukers regimet vil trolig foreligge i første kvartal 2026. Kostnadseffektiviteten ved samtlige regimer er belyst i rapporten. Videre baserer studiedata seg på intravenøs administrering, og det er usikkert i hvilken grad relativ doseintensitet, behandlingsslengde, sikkerhet og livskvalitetsdata fra MARIPOSA-studien kan ekstrapoleres til de to s.c. regimene, som har en enklere administrasjonsform og mindre infusjonsrelaterte bivirkninger.

Totalt sett har DMP identifisert mange usikkerhetsmomenter og utforsket eventuell strukturell usikkerhet i modellen. Effekten av alternative scenarier på IKER ser imidlertid ut til å være liten til moderat.

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	4
Metode	4
Sykdom	6
Helseøkonomisk analyse	6
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	8
Innholdsfortegnelse	11
Liste over tabeller	14
Liste over figurer	17
Logg	19
Forkortelser	21
1. Bakgrunn	23
1.1 Oversikt over oppdraget	23
1.1.1 Intervensjon	23
1.1.2 Oppdragsramme	24
1.1.3 Endring av oppdragsrammen	24
1.2 Fremskreden, NSCLC med EGFR exon 19-delesjoner eller exon 21 L858R-substitusjonsmutasjoner	25
1.3 Behandling av fremskreden NSCLC med EGFR exon 19-delesjoner eller exon 21 L858R-substitusjonsmutasjoner i norsk klinisk praksis	25
1.4 Forventet plassering av amivantamab i kombinasjon med lazertinib i behandlingsalgoritmen	26
2. Klinisk evidensgrunnlag	27
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	27
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	27
3. Analysemetode og PICO	33
3.1 Problemstilling	33
3.2 Helseøkonomisk modell	33
3.3 Pasientpopulasjon	35
3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon	35
3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell	37
3.3.3 Norsk klinisk praksis	37
3.3.4 DMPs vurdering	37
3.4 Intervensjon	37

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	37
3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	40
3.4.3 DMPs vurdering	42
3.5 Komparator	43
3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	43
3.5.2 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen	43
3.5.3 DMPs vurdering	44
3.6 Etterfølgende behandling	45
3.6.1 Norsk klinisk praksis	46
3.6.2 DMPs vurdering	46
3.7 Kliniske utfallsmål	46
3.7.1 Relativ effekt	46
3.7.2 Uønskede medisinske hendelser	56
3.7.3 Livskvalitet	60
3.8 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	67
3.8.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	67
3.8.2 Andre relevante legemiddelkostnader	70
3.8.3 Administrasjonskostnader	72
3.8.4 Kostnader ved uønskede hendelser	73
3.8.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell	74
3.8.6 Øvrige kostnader	76
4. Analyseresultater	77
4.1 Kostnad-per-QALY analyse	77
4.1.1 Firmaets grunnanalyse	77
4.1.2 DMPs hovedanalyse	77
4.1.3 Analyser av usikkerhet	80
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap	83
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater	84
5. Budsjettberegninger	85
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Rybrevant + Lazcluze med fremskreden ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR Exon 19-delesjoner eller Exon 21-L858R substitusjonsmutasjoner i Norge	85
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient	85
5.3 Budsjettkonsekvenser	86
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	86
Referanser	87
Appendiks A: Relevante pågående studier for amivantamab og lazertinib	88
Appendiks B: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning	97
Appendiks C: Alvorlighetsberegninger	108

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget.....112

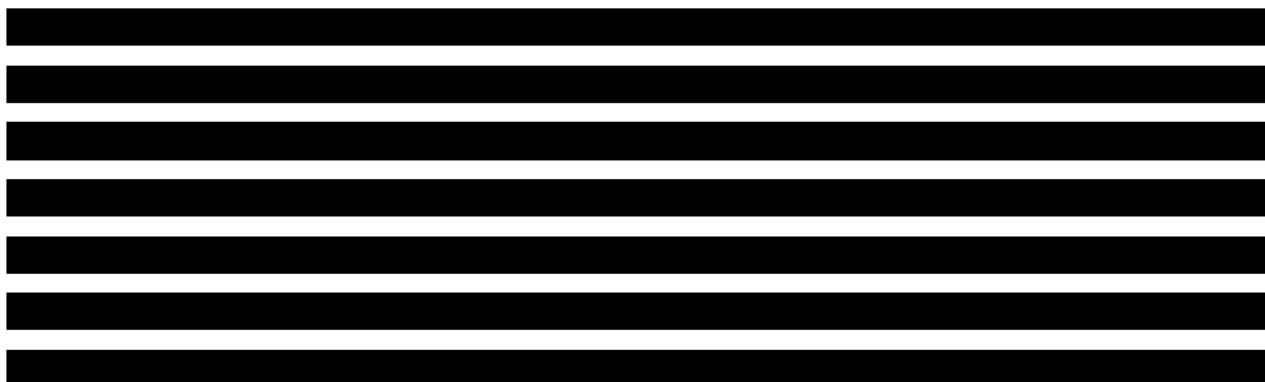
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent113

Liste over tabeller

Tabell 1. Resultater fra DMPs hovedanalyse basert på s.c. administrasjon annenhver uke.	1
Tabell 2. Resultater fra DMPs tilleggsanalyse basert på s.c. administrasjon hver 4. uke.	7
Tabell 3. Resultater fra DMPs tilleggsanalyse basert på i.v. administrasjon annenhver uke.	7
Tabell 4. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	23
Tabell 5. Oppdragsrammen for metodevurderingen	24
Tabell 6. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.....	27
Tabell 7. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen.	34
Tabell 8. Baseline-karakteristika for pasienter i MARIPOSA-studien per studiearm (ITT-populasjonen, data kutt 11. august 2023, kilde: J&J).	35
Tabell 9. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.	37
Tabell 10. Karakteristikk ved intervensjon (kilde: J&J og preparatomtale (12, 13)).	38
Tabell 11. Fordeling av sprøyter og gjennomsnittlig legemiddelkostnad ved RDI for amivantamab SC Q2W	39
Tabell 12. Framskrivning av behandlingsvarighet av amivantamab + lazertinib i J&J sin grunnanalyse (kilde: J&J).	40
Tabell 13. Karakteristikk ved komparator(er) (kilde: J & J og preparatomtale (5)).	43
Tabell 14. Framskrivning av behandlingsvarighet av osimertinib i J&J sin grunnanalyse (kilde: J&J).	44
Tabell 15. Etterfølgende behandling i 2L og 3L etter amivantamab + lazertinib og osimertinib (kilde: J&J).	45
Tabell 16. Framskrivning av PFS i J&J sin grunnanalyse (kilde: J&J).	47
Tabell 17. Framskrivning av OS i J&J sin grunnanalyse (kilde: J&J).	51
Tabell 18. Oppsummering av behandlingsfremkomne bivirkninger hos pasienter i MARIPOSA (datakutt 11.08.2023).	56
Tabell 19. Antall deltakere med toksisitetsgrad >3 TEAE med frekvens >3% i noen behandlingsgruppe, etter systemorganklasse og foretrukket begrep fra MARIPOSA-studien. Kilde: EPAR.	57
Tabell 20. Bivirkninger inkludert i den helseøkonomiske modellen (kilde: J&J).	59
Tabell 22. Oversikt over nyttevekter fra MARIPOSA studien (kilde: J&J). Nyttvekte er utledet fra EQ-5D-5L med norske tariffer.	63
Tabell 23. Nyttvekte J&J har inkludert i sensitivitetsanalyser.	63
Tabell 24. Nyttetap ved uønskede hendelser (kilde: J&J).	64
Tabell 25. Modellresultater kun for progresjonsfri tilstand. MMRM med autoregressiv korrelasjonsstruktur. Den norske tariffen.	66

Tabell 26. Modellresultater kun for progresjonsfri tilstand. MMRM med autoregressiv korrelasjonsstruktur. Den britiske tariffen.	66
Tabell 27. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen (SC Q2W og SC Q4W). Priser med maksimal AUP uten mva.	68
Tabell 28. Legemiddelkostnader per syklus for intervensjon og komparator i J&J sine analyser med subkutane formuleringermaks. Priser i maksimal AUP ekskl. mva.	68
Tabell 29. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen (iv). Priser med maksimal AUP uten mva.	69
Tabell 30. Legemiddelkostnader per syklus for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen (iv), maks. AUP ekskl. mva.	69
Tabell 31. Andel pasienter i 2. og 3. linje etter behandlingstype i firmaets grunnanalyse.....	70
Tabell 32. Dosering og legemiddelkostnader per syklus i etterfølgende behandling i firmaets grunnanalyse. Priser i NOK basert på maksimal AUP ekskludert mva.	71
Tabell 33. Andel pasienter i 2. og 3. linje etter behandlingstype, DMPs vurdering	72
Tabell 34. Enhetskostnader forbundet med uønskede hendelser.....	73
Tabell 35. Helsetilstandsspesifikke kostnader.....	74
Tabell 36. Ressursbruk og kostnader for pemetreksed (etterfølgende behandling) overvåking.....	75
Tabell 37. DMPs beregning av kostnad for CT-scan.....	75
Tabell 38. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse (SC Q4W, norsk tariff). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	77
Tabell 39. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i J&J sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	78
Tabell 40. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse (SC Q2W). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. Vektete resultater (30% samlede, 70% behandlingsspesifikke nyttevekter), UK tariff.	79
Tabell 41. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs tilleggssanalyse (SC Q4W). Basert på estimert maksimal AUP uten mva*. Per pasient. Diskonterte tall. Vektete resultater (30% samlede, 70% behandlingsspesifikke nyttevekter), UK tariff.	79
Tabell 42. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs tilleggssanalyse (IV). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. Resultater basert på 100% behandlingsspesifikke nyttevekter, UK tariff.....	79
Tabell 43. Enveis sensitivitetsanalyse basert på DMPs hovedanalyse (SC Q2W), behandlingsspesifikke nyttevekter, UK tariff.	80
Tabell 44. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva. UK tariff.	81
Tabell 45. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva. norsk tariff.	82
Tabell 46. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) med UK tariff. Basert på DMP sin vektete hovedanalyse med hensyn til beregning av gjenværende QALYs.	83

Tabell 47. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) med norsk tariff. Basert på DMP sin vektete hovedanalyse med hensyn til beregning av gjenværende QALYs.	84
Tabell 48. Absolutt prognosetap i analysene som danner grunnlaget for DMPs hovedanalyse	84
Tabell 49. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.....	85
Tabell 50. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Rybrevant + Lazcluze og Tagrisso. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	86
Tabell 51. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Rybrevant + Lazcluze til behandling av førstelinjebehandling av voksne pasienter med fremskreden ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR Exon 19-delesjoner eller Exon 21-L858R substitusjonsmutasjoner. (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).	86
Tabell 52. Relevante pågående studier for amivantamab og lazertinib.	88
Tabell 53. Dokumentasjon levert av J&J for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer	97



Liste over figurer

Figur 1. Modellstruktur i den helseøkonomiske modellen.....	33
---	----



Figur 4. Kaplan-Meier Plot for behandlingsvarighet og parametrisk framskrivning av osimertinib i komparator-armen basert på TTDD (kilde: J&J).	44
--	----

Figur 5. KM-kurve for PFS for amivantamab i kombinasjon med lazertinib sammenlignet med osimertinib (kilde: J&J).	47
---	----

Figur 6. Ekstrapolering av PFS i intervensjonsarmen med standard parametriske funksjoner	48
--	----

Figur 7. Ekstrapolering av PFS i komparatorarmen med standard parametriske funksjoner	48
---	----

Figur 8. Ekstrapolering av PFS med gammafunksjon. DMPs og J&Js hovedanalyse.	49
---	----

Figur 9. Alternativ ekstrapolering av PFS med loglogistisk. Testet i en scenarioanalyse.	50
---	----

Figur 10. KM-kurve for OS for amivantamab i kombinasjon med lazertinib sammenlignet med osimertinib, datakutt 4 desember 2024 (kilde: (19)).	51
--	----

Figur 11. Ekstrapolering av OS i komparatorarmen med standard parametriske funksjoner	52
---	----

Figur 12. Ekstrapolering av OS i intervensjonsarmen med standard parametriske funksjoner	52
--	----

Figur 13. DMPs og J&Js valg av parametriske funksjoner i hovedanalysen: gamma for PFS i begge armer, Weibull for OS i begge armer.	54
---	----

Figur 14. Et alternativt scenario for parametrisering: loglogistisk for PFS i begge armer, gamma for OS i begge armer.	54
---	----

Figur 15. Forest plott av subgruppeanalyser for PFS fra MARIPOSA-studien (kilde: J&J).	55
--	----

Figur 16. Plott av gjennomsnittsverdier for EQ-5D-5L over tid i MARIPOSA (kilde: J&J).	62
--	----

Figur 17. LS gjennomsnittlig endring fra baseline i pasientrapportert totalfunksjon, målt ved EORTC-QLQ-C30 for amivantamab + lazertinib vs. osimertinib (MARIPOSA, primæranalyse: datakutt 11. august 2023).	62
---	----



[REDACTED]

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	20-01-2025
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	17-03-2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	25-06-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	14-05-2025
Saken tildelt saksutredere	25-06-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	08-09-2025
Rapport ferdigstilt	16-01-2025
Total tid hos DMP ¹	205 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	40 dager
Saksbehandlingstid hos DMP ²	165 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	0 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Maria Moksnes Bjaanæs	Helse Sør-Øst
Øystein Fløtten	Helse Vest
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Marwan Al-Azawi	Prosessansvarlig	Rådgiver
Helga Haugom Olsen	Saksutreder	Overlege
Espen Movik	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ania Urbaniak	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ida Kommandantvold	Saksveileder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AE	Adverse Event (bivirkning)
AIC	Akaike Information Criterion
APT	Absolutt prognosetap
AUC	Area Under the Curve
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian Information Criterion
BIRC	Blindet, uavhengig vurderingskomité
BSC	Best supportive care (beste støttende behandling)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAEI	Dermatologiske bivirkninger
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
DoR	Duration of Response (varighet av respons)
DRG	Diagnose-relaterte grupper
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (funksjonsstatus)
EMA	European Medicines Agency (Det europeiske legemiddelbyrået)
EQ-5D-5L	EuroQol Questionnaire, Five Dimensions, Five Levels
FDA	Food and Drug Administration
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-Related Quality of Life (helse relatert livskvalitet)
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IV	Intravenøs administrasjon
MA	Markedsføringstillatelse
MoA	Mechanism of Action (virkningsmekanisme)
MMRM	Mixed Models for Repeated Measures
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (ikke-småcellet lungekreft)
ORR	Objective Response Rate (objektiv responsrate)
OS	Overall Survival (totaloverlevelse)
PFS	Progression-Free Survival (progresjonsfri overlevelse)

QALY	Quality-Adjusted Life Year (kvalitetsjustert leveår)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RDI	Relative Dose Intensity (relativ doseintensitet)
RHF	Regionale helseforetak
SAE	Serious Adverse Event (alvorlig bivirkning)
SC	Subkutan administrasjon
SmPC	Summary of Product Characteristics
TKI	Tyrosinkinasehemmer
TTDD	Time to Treatment Discontinuation or Death
TTSP	Time to Symptomatic Progression
VTE	Venøs tromboembolisme

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at amivantamab i kombinasjon med lazertinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Johnson & Johnson Innovative Medicines (heretter benevnt J&J).

1.1.1 Intervensjon

Tabell 4. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Amivantamab og lazertinib (Rybrevant og Lazcluze)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Amivantamab er indisert i kombinasjon med lazertinib til førstelinjebehandling av voksne pasienter med fremskreden ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR Exon 19-delesjoner eller Exon 21-L858R substitusjonsmutasjoner.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder.	- Amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed til behandling av voksne pasienter med fremskreden NSCLC med EGFR Exon 19-delesjoner eller Exon 21-L858R substitusjonsmutasjoner etter at tidligere behandling, inkludert en EGFR-tyrosinkinasehemmer (TKI), har mislyktes. <i>Ikke registrert i Nye Metoder.</i> - Amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed til førstelinjebehandling av voksne pasienter med fremskreden NSCLC med aktiverende EGFR Exon 20-innsettingsmutasjoner. ID2024_019, <i>innført.</i> - Amivantamab som monoterapi til behandling av voksne pasienter med fremskreden NSCLC med aktiverende EGFR Exon 20 innsettingsmutasjoner, etter at platinabasert behandling har mislyktes. ID2021_107, <i>tidligere metodevurdert og besluttet ikke innført.</i> Lazertinib har ingen andre godkjente indikasjoner.
Virkningsmekanisme	Amivantamab er et humant IgG1-basert bispesifikt antistoff som binder seg til både EGFR- og MET-reseptorer, mens lazertinib er en tredjegenasjons EGFR tyrosinkinasehemmer (TKI) som spesifikt blokkerer visse EGFR-mutasjoner (ex19del, exon 21 L858R og resistansemutasjonen T790M) i kreftceller. Sammen virker disse stoffene ved å hemme EGFR- og MET-signalerings på tumorcellens overflate. Dette reduserer tumorens vekst og utvikling, samtidig som det gjør kreftcellene mer sårbare for immunsystemet. Immuneffektorceller kan deretter ødelegge kreftcellene gjennom mekanismer som antistoffavhengig cytotoksitet og fagocytose.
Dosering ved relevant indikasjon	Den godkjente doseringen er lazertinib tablett 240 mg én gang daglig i kombinasjon med: • amivantamab 1050 mg (<80kg) eller 1400 mg (≥80kg) intravenøst (i.v.) Ukentlig (totalt 4 doser) fra uke 1 til 4 - Uke 1 – delt infusjon på dag 1 og dag 2 - Uke 2 til 4 - infusjon på dag 1 Deretter hver 2. uke med oppstart i uke 5 eller

	amivantamab 1600 (<80kg) eller 2240 mg (≥80kg) subkutant (s.c.) ukentlig (første 4 uker) og deretter annenhver uke. Et alternativt doseringsregime er under vurdering hos EMA og beslutning forventes foreligge første kvartal 2026: amivantamab 1600 mg (<80kg)/ 2240 mg (≥80kg) administreres s.c. ukentlig (første 4 uker) og deretter 3,520 mg (<80kg) eller 4,640 mg (≥ 80 kg) hver fjerde uke. Behandling gis frem til (symptomatisk) progresjon eller uakseptabel tolerabilitet.
--	--

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse (MT) 20.01.2025. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 5. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2025_006: Amivantamab (Rybrevant) og lazertinib (Lazcluze) Kombinasjon for førstegangsbehandling av voksne pasienter med fremskreden NSCLC med EGFR exon 19-delesjoner eller exon 21 L858R-substitusjonsmutasjoner. En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.	
Analysetyper	Kostnad-per-QALY, og budsjettkonsekvensanalyse	
PICO		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	3.3
Intervensjon	Amivantamab i kombinasjon med lazertinib	3.4
Komparator	Osimertinib	3.5
Utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), helserelatert livskvalitet (EQ-5D), ressursbruk.	3.6

Metodevurderingen er basert på en randomisert, kontrollert, åpen, fase 3 studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av amivantamab gitt i kombinasjon med lazertinib med osimertinib hos pasienter med fremskreden, tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR Exon 19-delesjoner eller Exon 21-L858R substitusjonsmutasjoner (MARIPOSA). Komparator i studien er relevant for norske forhold.

1.1.3 Endring av oppdragsrammen

Amivantamab, i den aktuelle indikasjonen, er godkjent med to ulike administrasjonsformer: intravenøs infusjon (i.v.) og subkutan injeksjon (s.c.). Disse regimene er vurdert som likeverdige av EMA både når det gjelder effekt og sikkerhet. Begge administreres annenhver uke (etter en opptrappingsfase), men doseringen varierer mellom de to formene.

I tillegg er et alternativt s.c. doseringsregime under vurdering av EMA, der behandlingen gis i en høyere dose per administrering, men med lavere doseringsfrekvens (én gang hver fjerde uke, etter en opptrappingsfase). Det forventes en beslutning om MT for dette regimet i løpet av første kvartal 2026.

De medisinske fagekspertene oppgir at s.c. administrering trolig vil bli benyttet til samtlige pasienter i norsk klinisk praksis pga. den enklere administrasjonsformen og lavere frekvens av injeksjonsrelaterte bivirkninger. I sin grunnanalyse, har J&J valgt å benytte s.c. administrering hver fjerde uke. Siden dette regimet per i dag ikke er godkjent, velger DMP å bruke den godkjente s.c. doseringen (administrasjon annenhver uke) i sin hovedanalyse. Kostnadseffektivitet ved bruk av intravenøs administrering og s.c. administrering hver fjerde uke belyses gjennom tilleggsanalyser. Det understrekes imidlertid at regimet med administrering hver fjerde uke kun vil være aktuelt dersom det får MT.

1.2 Fremskreden, NSCLC med EGFR exon 19-delesjoner eller exon 21 L858R-substitusjonsmutasjoner.

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos både menn og kvinner, og samlet sett den kreftformen som tar flest liv i Norge. Lungekreft rammer først og fremst personer som er eller har vært røykere, og skyldes tobakk i 8 av 10 tilfeller (1). De fleste med lungekreft blir diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig, og ved fremskreden sykdom er ettårs overlevelse ca. 30 %. Strålebehandling og/eller medikamentell behandling er aktuelt for de fleste av pasientene i avansert sykdomsstadium (4).

Lungekreft deles inn i småcellet lungekreft og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). NSCLC utgjør 80-85 % av lungekrefttilfellene, og kan videre klassifiseres basert på molekylærpatologisk undersøkelse for kreftfremmende genforandringer, som epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR), anaplastisk lymfom kinase og c-ros onkogen 1 (7). Sammenlignet med andre lungekreftpasienter er pasienter med EGFR-mutasjoner oftere kvinner, ikke-røykere og asiater. De vanligste EGFR-mutasjonene er ekson 19 delesjoner eller punktmutasjonen L858R i ekson 21, og disse utgjør ca. 85 % av alle EGFR mutasjoner i NSCLC (2). Flertallet av aktiverende EGFR-mutasjoner i ekson 18 til 21, (inkludert ex19del og L858R) er følsomme for, og assosiert med, en positiv respons på anti-EGFR-måltrettet behandling. Forventet overlevelse ved start av 1. linjebehandling basert på virkelighetsdata ligger på rundt 25 måneder (3).

Data fra 2024 viser en forekomst på totalt 3 396 nye tilfeller av lungekreft registrert i Norge, og 1 649 ble diagnostisert med NSCLC, hvorav 11,4 % hadde EGFR mutasjoner (1). J&J har estimert ca. 62 aktuelle pasienter årlig i Norge. Dette er i tråd med estimatet DMP har fått oppgitt fra de medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget.

Bruk av amivantamab og lazertinib forutsetter mutasjonstesting. Handlingsprogrammet anbefaler testing med nestegenerasjonssekvensering (NGS) for å avdekke EGFR mutasjoner hos pasienter med NSCLC (4).

1.3 Behandling av fremskreden NSCLC med EGFR exon 19-delesjoner eller exon 21 L858R-substitusjonsmutasjoner i norsk klinisk praksis

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom, sist oppdatert i mai 2025 (4). Ved EGFR-mutasjoner anbefales måltrettet behandling med bruk av EGFR tyrosinkinasehemmere (TKI), der osimertinib er førstevalg. Anbefalingen gjelder uavhengig av PD-L1-uttrykk grunnet liten sannsynlighet for effekt av immunterapi.

For pasienter med behov for rask sykdomskontroll og stor sykdomsbyrde kan osimertinib i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi være aktuelt. Denne metoden fikk MT i desember 2024. Det er bestilt en metodevurdering (ID2024_036) og arbeidet med denne er i slutfasen.

1.4 Forventet plassering av amivantamab i kombinasjon med lazertinib i behandlingsalgoritmen

Dersom amivantamab innføres til godkjent indikasjon i norsk klinisk praksis, er det forventet at metoden delvis vil erstatte dagens behandling med osimertinib. Ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene vil osimertinib, som gis per oralt, fortsatt kunne benyttes i første linje hos en andel av pasientene. Kombinasjonsbehandling med amivantamab + lazertinib eller osimertinib + kjemoterapi (se under) vil være et alternativ der man ønsker mer aggressiv behandling.

Etter progresjon på osimertinib i førstelinje, anbefaler handlingsprogrammet karboplatin i kombinasjon med pemetreksed. Det kan være aktuelt å fortsette osimertinib sammen med kjemoterapi, spesielt ved intracerebral non-progresjon. Også stråleterapi av singel-/oligoprogressive lesjoner kan være aktuelt, med fortsatt behandling med osimertinib. Immunterapi har ikke vist overbevisende effekt hos EGFR-positive pasienter tross eventuelt høyt PD-L1-uttrykk. Docetaxel kan eventuelt forsøkes i tredje linje (4).

DMP påpeker at osimertinib i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi allerede er EMA-godkjent og under metodevurdering hos DMP for samme målpopulasjon (førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert NSCLC med EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner). Godkjenningen av dette regimet er basert på en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring i PFS sammenlignet med osimertinib alene, dokumentert i FLAURA 2-studien (5). Kombinasjonsbehandlingen er allerede oppført som et alternativ for målpopulasjonen i handlingsprogrammet (4). Dersom regimet blir innført via Nye Metoder, kan det utgjøre et relevant behandlingsalternativ (komparator) til amivantamab i kombinasjon med lazertinib, og dermed kunne ha implikasjoner for kostnadseffektiviteten til amivantamab og lazertinib sammenlignet med standardbehandling.

Osimertinib i kombinasjon med kjemoterapi ble også vurdert som en relevant komparator av NICE (17). Da det ikke forelå noen direkte sammenlignende data, ble det gjennomført indirekte sammenligninger. Basert på disse sammenligningene vurderte NICE komiteen det som mulig at de to regimene var like effektive, men påpekte at det var betydelende usikkerhet knyttet til analysene.

DMPs konklusjon om komparator

DMP mener osimertinib utgjør en relevant komparator for denne metodevurderingen. Osimertinib er også godkjent i kombinasjon med kjemoterapi i samme målpopulasjon. Denne metoden fikk markedsføringstillatelse i juli 2024 og er per i dag under metodevurdering. Osimertinib i kombinasjon med kjemoterapi vil utgjøre et relevant behandlingsalternativ til amivantamab i kombinasjon med lazertinib, dersom de begge blir innført, noe som vil kunne ha implikasjoner for kostnadseffektiviteten av amivantamab + lazertinib. Med bakgrunn i ovenstående, dvs. at osimertinib + kjemoterapi per i dag ikke er innført samt at det ikke foreligger data for en robust sammenligning av effekten og sikkerheten av de to regimene, har DMP imidlertid valgt å benytte osimertinib monoterapi som komparator i den helseøkonomiske modellen.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

J&J har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. Siste oppdatering av søk ble utført januar 2025. Utover den pivotale studien (MARIPOSA) og de to støttestudiene (PALOMA 2 og 3) benyttet i aktuell indikasjonsutvidelse, ble det ikke identifisert noen studier direkte relevante for kostnad-per-QALY analysen. DMP har derfor ikke nærmere beskrevet eller vurdert innsendt litteratursøk.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 6. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

MARIPOSA (8, 9)	
Studie ID	NCT04487080
Design	Randomisert, åpen, multisenter, tre-armet, fase III-studie designet for å sammenligne effekten og sikkerheten til amivantamab + lazertinib vs. osimertinib for 1L-behandling av pasienter med lokalt avansert eller metastatisk EGFR-mutert NSCLC (EGFR ex19del eller EGFR L858R). Totalt 1074 pasienter ble randomisert 2:2:1 til amivantamab + lazertinib kombinasjonsterapi (n=429), osimertinib monoterapi (n=429) og lazertinib monoterapi (n=216). Studien var stratifisert for EGFR mutasjonstype, Asiatisk rase (ja/nei), og tidligere hjernemetastaser (ja/nei). Overkryssing fra komparator til intervensjon ved sykdomsprogresjon var ikke tillatt.
Studielokasjon	Global.
Populasjon	Viktige inklusjonskriterier: - Voksne (≥18 år) pasienter med nydiagnostisert, behandlingsnaiv, lokalt avansert eller metastatisk (ikke-kurabel) NSCLC med enten EGFR ex19del eller EGFR exon 21 L858R-substitusjon. - Adekvat organ- og benmargsfunksjon - ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1. Viktige eksklusjonskriterier: - Tidligere systemisk kreftbehandling i lokalt avansert eller metastatisk setting (adjuvant eller neoadjuvant terapi for stadium I eller II sykdom var tillatt hvis administrert >12 måneder før utvikling av lokalt avansert eller metastatisk sykdom). - Tidligere behandling med EGFR-TKI. - Aktiv eller tidligere interstitiell lungesykdom/pneumonitt. - Symptomatiske hjernemetastaser.
Intervensjon	Åpen behandling med amivantamab administrert intravenøst (IV) (1 050 mg for kroppsvekt < 80 kg og 1 400 mg for kroppsvekt ≥ 80 kg), én gang ukentlig de første 4 ukene og deretter én gang hver 2. uke, i kombinasjon med lazertinib (240 mg oralt, én gang daglig). Behandlingen ble gitt til progresjon eller uakseptabel toksisitet, men kunne fortsette etter progresjon dersom utprøver vurderte at pasienten hadde nytte av behandlingen. Andelen pasienter som fortsatte behandling etter bekreftet progresjon ble estimert til 53 %.

Komparator	Dobbelblindet behandling med osimertinib som monoterapi (80 mg oralt, én gang daglig). Ekstra komparator for dokumentasjon av monokomponenter i kombinasjonsregimet: Dobbelblindet behandling med lazertinib som monoterapi (240 mg oralt, én gang daglig). Behandlingen ble gitt til progresjon eller uakseptabel toksisitet, men kunne fortsette etter progresjon dersom utprøver vurderte at pasienten hadde nytte av behandlingen. Andelen pasienter som fortsatte behandling etter bekreftet progresjon ble estimert 51 %.
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS) (i henhold til RECIST v.1.1) vurdert av blindet, uavhengig komité (BICR).
Viktige sekundære endepunkter	<u>Effekt:</u> Total overlevelse (OS) Total responsrate (ORR) Tid til symptomatisk progresjon (TTSP) Intrakraniell PFS PFS etter påfølgende behandling (PFS2) Tid til påfølgende behandling (TTST) <u>Sikkerhet:</u> Bivirkninger <u>Pasientrapporterte utfallsmål:</u> NSCLC-SAQ, EORTC-QLQ-C30 <u>Utforskende endepunkter:</u> Tid til behandlingsavbrudd (TTDD) EQ-5D-5L
Observasjonstid	Median oppfølgingstid 22,0 måneder for PFS og 37,8 måneder for oppdatert OS analyse.
Datakutt	Studiestart: 2020-09-30 Primært datakutt: 2023-08-11 Oppdatert datakutt: 2024-12-04 Studiegjennomføring: 2027-06-29 (estimert)
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

PALOMA-3 (10)

Studie-ID (NCT-nummer)	NCT05388669
Studiens design	Randomisert, åpen fase 3 studie av lazertinib med subkutan amivantamab sammenlignet med lazertinib og intravenøs amivantamab hos pasienter med EGFR-mutert avansert eller metastatisk NSCLC etter progresjon på osimertinib og kjemoterapi (n=418, 206 pasienter i amivantamab SC-armen og 212 pasienter i amivantamab IV-armen).
Stuedsted(er)	Global.

Befolkning	Viktige inklusjonskriterier: - Voksne (≥ 18 år) pasienter med histologisk eller cytologisk bekreftet, avansert eller metastatisk NSCLC, karakterisert ved enten EGFR ex19del eller Exon 21 L858R mutasjon - Progrediert på eller etter osimertinib (eller annen godkjent 3. generasjons EGFR TKI) og platinabasert kjemoterapi (uavhengig av rekkefølge). - ECOG-ytelsesstatus på 0 til 1 Viktige eksklusjonskriterier: - Mottatt cytotoksiske, undersøkende eller målrettede terapier utover ett regime med platinabasert kjemoterapi og EGFR-hemmere - Symptomatiske eller progressive hjernemetastaser, leptomeningeal sykdom, eller ryggmargskompresjon som ikke er definitivt behandlet med kirurgi eller stråling - Sykehistorie med ILD, inkludert medikamentindusert ILD eller strålingspneumonitt.
Intervensjon	Lazertinib med amivantamab (SC), gitt som subkutan formulering, samformulert med rekombinant humant hyaluronidase (SC-CF). Lazertinib: 240 mg oralt en gang daglig. Amivantamab: 1 600 mg eller 2 240 mg avhengig av kroppsvekt.
Komparator	Lazertinib med amivantamab (IV). Lazertinib 240 mg oralt en gang daglig. Amivantamab, 1 050 mg eller 1 400 mg avhengig av kroppsvekten.
Primært endepunkt	Observert serumkonsentrasjon (C_{trough}) av amivantamab ved pre-dose ved syklus 2 dag 1. Areal under konsentrasjonstidskurven fra dag 1 til dag 15 (AUC [dag 1-15]) av amivantamab i syklus 2.
Viktig(e) sekundær(e) endepunkt(er)	<u>Effekt:</u> ORR, PFS, OS <u>Sikkerhet:</u> Bivirkninger, infusjonsrelaterte reaksjoner og laboratorieavvik <u>Pasientrapporterte utfallsmål:</u> TASQ <u>Prosess:</u> Varighet av behandlingsadministrasjonstid, aktiv helsepersonelltid for legemiddelforberedelse, behandlingsadministrasjon og overvåking etter behandling, Deltakertid i behandlingsrom.

Observasjonstid	Median oppfølgingstid 7,0 måneder (spredning: 0,1, 14,4).
Datakutt	Studiestart: 2022-08-05 Primær analysedata: 2024-01-03 Studiegjennomføring: 2025-12-31 (estimert)
Var studien en del av EMA MA-godkjenningsprosessen relevant for denne STA?	☒ Ja ☐ Nei
PALOMA-2 (11)	
Studie-ID (NCT-nummer)	NCT05498428
Studiens design	Ikke-randomisert, åpen, fase 2, parallell kohortstudie av SC amivantamab i flere regimer hos pasienter med avanserte eller metastatiske solide svulster inkludert EGFR-mutert NSCLC. Tildelingen er ikke-randomisert (n= 390).
Stuedsted(er)	Global.
Befolkning	Viktige inklusjonskriterier: - Histologisk eller cytologisk bekreftet, lokalt avansert eller metastatisk, NSCLC som ikke er mottagelig for kurativ terapi inkludert kirurgisk reseksjon eller kjemostråling. - Adekvate organfunksjon (nyre-, lever-, hematologisk, koagulasjons- og hjertefunksjon). - ECOG-status 0 eller 1. Kohortspesifikke sykdomskrav (kohort 1,5,6): - EGFR ex19del eller Exon 21 L858R-mutasjon. - Ikke mottatt noen tidligere systemisk terapi for lokalt avansert eller metastatisk NSCLC. - Kohort 6: Må være kvalifisert for, og godta å overholde, bruk av profylaktisk antikoagulasjon med et direkte oralt antikoagulasjonsmiddel eller et lavmolekylært heparin i løpet av de første 4 månedene av studiebehandlingen. Viktige eksklusjonskriterier: - Sykehistorie med ILD, inkludert medikamentindusert ILD eller strålingspneumonitt. - Historie med klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom, inkludert diagnose av dyp venetrombose eller lungeemboli innen 1 måned før første dose av studiebehandling(er). - Symptomatiske hjernemetastaser.

Intervensjon	Kohort 1 (ex19del/Exon21 L858R NSCLC, 1L, tidligere ubehandlet): Amivantamab (Q2W) + Lazertinib Kohort 5 (ex19del/Exon21 L858R NSCLC, 1L, tidligere ubehandlet): Amivantamab (Q4W) + Lazertinib Kohort 6 (ex9del/exon21L858R, NSCLC1L, tidligere ubehandlet): Amivantamab (Q2W) + Lazertinib + antikoagulant
Komparator	Ikke aktuelt
Primært endepunkt	ORR basert på etterforskerens vurdering.
Viktige sekundære endepunkter	<u>Effekt:</u> PFS, OS, varighet av respons <u>Sikkerhet:</u> Antall bivirkninger inkludert venøs tromboembolisme og abnormiteter i kliniske laboratorieverdier. <u>Pasientrapporterte utfallsmål:</u> Pasientens globale inntrykk av endring (PGIC) skalascore og pasientens globale inntrykk av symptomalvorlighetsgrad (PGIS) skalascore.
Observasjonstid	Median oppfølgingstid 10,0 måneder for kohort 1 og 6.
Datakutt	Studiestart: 11.11.2022 Primært analysedatakutt: 31.10.2025 (estimert) Datakutt som ligger til grunn for søknaden: 06.01.2024 Studiegjennomføring: 05.08.2026 (estimert)
Var studien en del av EMA MA-godkjenningssprosessen relevant for denne STA?	☒ Ja ☐ Nei

Relevante pågående studier

Se Appendiks A for oversikt over pågående studier for amivantamab hos pasienter med NSCLC.

DMPs vurdering

I den helseøkonomiske modellen benyttes kliniske data fra MARIPOSA-studien til å modellere PFS, OS og tid til behandlingsavbrudd eller død (TTDD), mens PALOMA-3 studien bidrar med sikkerhetsdata for s.c. administrering.

MARIPOSA ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av amivantamab gitt i kombinasjon med lazertinib, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien (osimertinib) er relevant for norsk klinisk praksis. DMP vurderer at data fra MARIPOSA er egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse.

Doseringsregime og administrasjonsform (i.v.) for amivantamab i studien skiller seg fra det J&J har benyttet i sin grunnanalyse i den helseøkonomiske modellen (s.c. administrering hver fjerde uke, beslutning fra EU kommisjonen forventes foreligge første kvartal 2026), og regimet som per i dag er godkjent og forventes brukt i norsk klinisk praksis (s.c. administrering hver annen uke, godkjent av EU kommisjonen april 2025). Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget, oppgir at subkutan administrasjonsform vil være aktuelt for flertallet norske pasienter pga. færre injeksjonsrelaterte bivirkninger og enklere administrasjonsform. DMP benytter derfor det godkjente s.c. doseringsregimet (hver annen uke) i sin hovedanalyse og belyser de to andre regimene (s.c. dosering hver fjerde uke og IV administrering slik benyttet i MARIPOSA) gjennom tilleggsanalyser.

De to PALOMA studiene var pivotale (PALOMA 3) eller støttende (PALOMA 2) for indikasjonsutvidelsen til det s.c. doseringsregimet. EMA konkluderte med at en farmakokinetisk bro for de to administrasjonsregimene (s.c. og i.v. administrasjon annenhver uke) var etablert, for nåværende og fremtidige indikasjoner. Videre anså EMA effekten og sikkerheten til s.c. og i.v. amivantamab som sammenlignbar, med unntak av injeksjons/infusjonsrelaterte bivirkninger som var mindre vanlig forekommende med s.c. administrering. DMP vurderer at data fra disse studiene er egnet til å informere bivirkningsfrekvens knyttet til injeksjonsrelaterte bivirkninger for s.c. administrering.

MARIPOSA studiens overførbarhet til norske forhold vurderes videre i Kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO

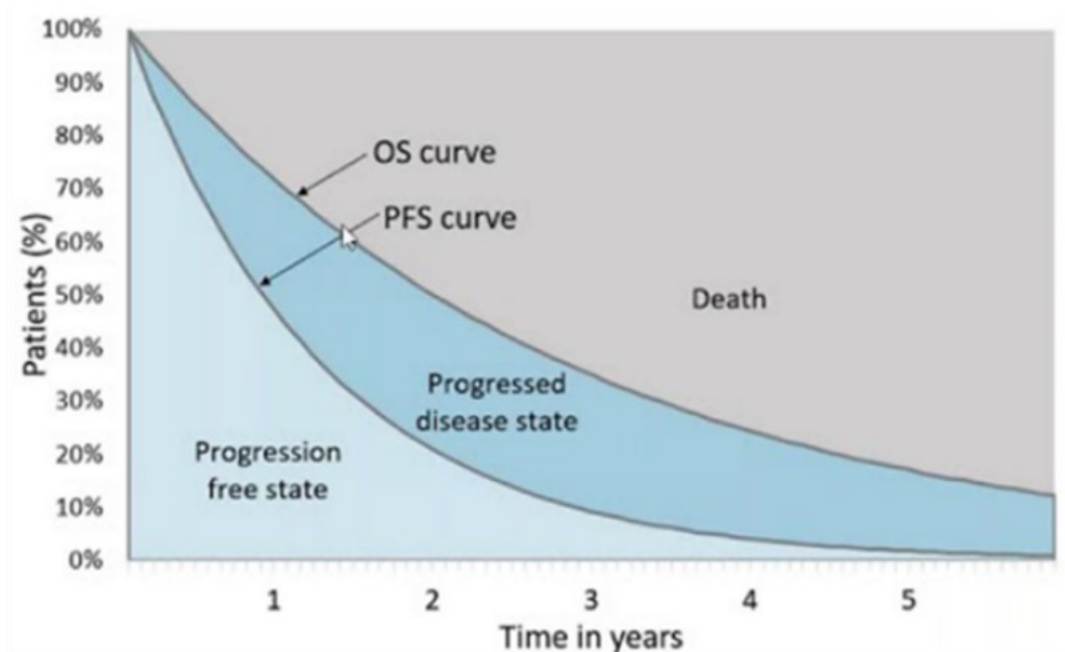
3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av amivantamab i kombinasjon med lazertinib, har J&J levert en kostnad-per-QALY analyse hvor amivantamab i kombinasjon med lazertinib sammenlignes med osimertinib for 1L behandling av pasienter med fremskreden, NSCLC med EGFR exon 19-delesjoner eller exon 21 L858R-substitusjonsmutasjoner. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av fremskreden NSCLC med EGFR exon 19-delesjoner eller exon 21 L858R-substitusjonsmutasjoner.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen «partitioned survival model». Modellen (se Figur 1) består av tre helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved lokalavansert/metastatisk NSCLC:

- Progression free state (progresjonsfri): I dette stadiet har pasienten stabil sykdom, dvs. ikke progrediert, og får intervensjonsbehandlingen med amivantamab i kombinasjon med lazertinib, eller komparatorbehandlingen osimertinib. I modellen starter alle pasienter i dette stadiet.
- Progressed disease state (post-progresjon): I dette stadiet har pasientens kreftsykdom progrediert, og pasienten mottar enten påfølgende aktiv behandling eller lindrende behandling (støttebehandling/best supportive care (BSC)).
- Death (død): Pasienten er død.



Figur 1. Modellstruktur i den helseøkonomiske modellen.

Tabell 7. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen.

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model (PSM)
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	En uke.
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader.
Perspektiv	Begrenset helsetjenesteperspektiv.
Tidshorisont	30 år.

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra MARIPOSA-studien. Behandlingsvarighet (TTDD) og de kliniske effektdataene for PFS og OS er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver uavhengig av hverandre for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene progresjonsfri, post-progresjon og død gjennom modellens tidshorisont.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen: *Ekspontentiell*, *Weibull*, *Gompertz*, *log-logistisk*, *lognormal*, *gamma*, og *generalisert gamma*. J&J sin generelle metode for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meier dataene fra MARIPOSA, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks B.

DMPs vurdering

Den helseøkonomiske modellen er egnet for å belyse problemstillingen, og hovedtrekkene ved den er i samsvar med DMP sine retningslinjer. Modellen er transparent i sin oppbygning og dokumentasjon. DMP har mulighet til å utforske og validere modellen ved å endre inputdata og de mest relevante parameterne. J&J sin generelle metode for vurdering av parametrisk kurvetilpasning er i henhold til DMPs retningslinjer, som angitt i Appendiks B. Modellen er levert med tilstrekkelig valgfrihet til å velge mellom ulike framskrivningsmuligheter, inkludert KM-data med hale og fullparametrisering. Modellen er ifølge firma utformet i tråd med retningslinjer fra International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research (ISPOR) og NICE.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av amivantamab i kombinasjon med lazertinib til førstelinjebehandling av voksne pasienter med fremskreden ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR Exon 19-delesjoner eller Exon 21-L858R substitusjonsmutasjoner.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigerings er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde er rimelig, og tidshorisont er akseptabel. J&J har i innsendelsen levert tilstrekkelig med dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasientkarakteristika for ITT populasjonen fra MARIPOSA-studien er presentert i Tabell 8.

Demografi, pasient- og sykdomskarakteristika var generelt godt balansert mellom de to armene.

Tabell 8. Baseline-karakteristika for pasienter i MARIPOSA-studien per studiearm (ITT-populasjonen, data kutt 11. august 2023, kilde: J&J).

Karakteristika	Amivantamab + lazertinib (n=429)	Osimertinib (n=429)
Alder		
Median alder, år (spredning)	64 (25 til 88)	63 (28 til 88)
Fordeling, n (%)		
<65 år	235 (55)	237 (55)
≥65 år til <75 år	143 (33)	139 (32)
≥75 år	51 (12)	53 (12)
Kjønn, n (%)		
Kvinnelig	275 (64)	251 (59)
Rase eller etnisk gruppe, n (%)		
Amerikansk indianer eller innfødt i Alaska	7 (2)	7 (2)
Asiatisk	250 (58)	251 (59)
Svart	4 (1)	3 (1)
Innfødt hawaiianer eller stillehavsøyboer	1 (<1)	1 (<1)
Hvit	164 (38)	165 (38)
Multiplum	1 (<1)	1 (<1)
Ukjent	2 (<1)	1 (<1)
Kroppsvekt		
Median (spredning) kg	62,5 (32 til 118)	62,4 (35 til 109)
Fordeling, n (%)		
<80 kg	376 (88)	368 (86)
≥80 kg	53 (12)	61 (14)
ECOG funksjonsstatus, n (%)		
0	141 (33)	149 (35)

1	288 (67)	280 (65)
Tid fra første lungekreftdiagnose til randomisering		
Median måneder (spredning)	1,5 (0,2 til 207,9)	1,4 (0,3 til 162,8)
Tid fra metastatisk diagnose til randomisering		
N	421	424
Median måneder (spredning)	1,3 (0,2 til 24,1)	1,2 (0,1 til 11,7)
Histologisk type ved første diagnose, n (%)		
Adenokarsinom	417 (97)	415 (97)
Storcellet karsinom	3 (1)	0
Plateepitelkarsinom	6 (1)	5 (1)
Annen	2 (<1)	9 (2)
Ikke rapportert	1 (<1)	0
Tidligere Metastaser, n (%)		
Hjerne	178 (42)	172 (40)
Lever	64 (15)	72 (17)
Røyking, n (%)		
Ja	130 (30)	134 (31)
Type EGFR-mutasjon, n (%)		
EGFR ex19del	258 (60)	257 (60)
EGFR L858R	172 (40)	172 (40)
EGFR-TP53 ko-mutasjon, n (%)^a		
Ja	149 (35)	144 (34)
ctDNA-analyse, n (%)		
NGS oppdaget ctDNA	320 (75)	316 (74)
ddPCR påviste ctDNA	231 (54)	240 (56)

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen i MARIPOSA studien. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i tabellen under.

Tabell 9. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	62,3	Gjennomsnitt i MARIPOSA-studien antatt representativ for norsk klinisk praksis.
Andel kvinner (%)	61,3	Fordeling i MARIPOSA studien.
Kroppsvekt (kg)	■	Gjennomsnitt i europeisk populasjon i MARIPOSA studien.
Andel pasienter <80kg	■	Fordeling i europeisk populasjon i MARIPOSA-studien.

3.3.3 Norsk klinisk praksis

De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget, anslår at populasjonen i MARIPOSA-studien stort sett reflekterer populasjonen i norsk klinisk praksis. Det vil være langt færre pasienter med asiatisk bakgrunn, og noen pasienter med ECOG 2, som kan bli vurdert til å få behandling med intervensjonen. I tillegg vil alderen til pasientene kunne være noe høyere enn hos deltagerne i MARIPOSA.

3.3.4 DMPs vurdering

Pasientpopulasjonen i MARIPOSA-studien er generelt sett representativ for pasienter i norsk klinisk praksis, med unntak av den høye andelen pasienter med asiatisk opprinnelse og den typiske innskrenkningen av studiepopulasjonen til pasienter med god funksjonsstatus (ECOG 0-1) og adekvat organfunksjon. EGFR-mutasjoner er vanligere blant asiater, noe som gjenspeiles i studien hvor andel asiater (nesten 60 %) er atskillig høyere andel enn hva som kan forventes i norsk klinisk praksis. Det er ikke nevneverdige forskjeller i relative effektestimater basert på etnisitet (se Kap 3.6), og effektestimaterne fra ITT populasjonen i studien vurderes således representative for europeisk populasjon.

Gjennomsnittsvekt og fordeling av andel pasienter over/under 80 kg er basert på den europeiske subpopulasjonen fra studien. Helseundersøkelsen i Trøndelag (HUNT-3) angir gjennomsnittsvekt for kvinner og menn mellom 50-69 år på henholdsvis 70,5-71,9 kg og 79,7-82,1 kg. I mangel på bedre data kan det derfor synes rimelig å basere seg på tall for andel over/under 80 kg i europeisk populasjon i MARIPOSA. Disse anses representative for norske forhold.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP legger til grunn det samme som J&J.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under beskriver behandling med amivantamab i kombinasjon med lazertinib i MARIPOSA-studien, helseøkonomisk modell og norsk klinisk praksis.

Tabell 10. Karakteristikk ved intervensjon (kilde: J&J og preparatomtale (12, 13)).

	Klinisk dokumentasjon	Innsendt helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Amivantamab 1050 mg (<80kg) eller 1400 mg (≥80kg) intravenøst (i.v.) ukentlig (første 4 uker) og deretter hver 2. uke (oppstart i uke 5). Lazertinib tablett 240 mg én gang daglig.	1) Amivantamab SC, 1600 mg (<80kg) eller 2240 mg (≥80kg) ukentlig (første 4 uker) og deretter 3,520 mg (<80kg) eller 4,640 mg (≥80 kg) hver fjerde uke (oppstart uke 5) (J&J grunnanalyse). 2) Amivantamab SC, 1600 (<80kg) eller 2240 mg (≥80kg) s.c. ukentlig (første 4 uker) og deretter annenhver uke (oppstart uke 5) (DMPs hovedanalyse). 3) Amivantamab IV, dosering iht i studien (tilleggsanalyse) Lazertinib tablett 240 mg én gang daglig Doseringsregime i pkt. 1) er under vurdering hos EMA og beslutning forventes foreligge første kvartal 2026.	Det antas at amivantamab vil doseres i henhold til preparatomtalen for godkjent s.c. doseringsregime: Amivantamab 1600 (<80kg) eller 2240 mg (≥80kg) s.c. ukentlig (første 4 uker) og deretter annenhver uke (oppstart uke 5). Lazertinib tablett 240 mg en gang daglig. Dersom amivantamab s.c. dosering hver fjerde uke blir godkjent, forventes dette bli det foretrukne regimet i norsk klinisk praksis.
Administrasjonsform	i.v.	i.v. / s.c.	s.c.
Behandlingsvarighet	Median TTDD: 26,97 måneder i MARIPOSA.	Basert på TTDD fra studien. I den helseøkonomiske modellen er denne fremskrevet utover den observerte studieperioden med eksponentiell funksjon for både amivantamab og lazertinib.	Til (symptomatisk) progresjon eller uakseptabel toksisitet.
Relativ doseintensitet (%) Utelatte doser refererer til besøk for infusjoner/injeksjoner som aldri fant sted, mens relativ doseintensitet (RDI) er knyttet til fullførte infusjoner/injeksjoner og tar hensyn til tilfeller der tilberedt (og administrert) dose var lavere enn standarddosene.	Amivantamab: vekt < 80 kg: ██████████ vekt ≥ 80 kg: ██████████ Lazertinib: ██████████	Amivantamab: IV: RDI fra MARIPOSA studien. SC: RDI for SC-administrering ble beregnet ved å «mappe» IV-doser tilberedt for pasienter i MARIPOSA, til anbefalte SC-doser og SC-dosereduksjonsveiledning i henhold til protokoll og preparatomtale. For SC-administrasjon: Amivantamab:	Ukjent

		vekt < 80 kg:   vekt ≥ 80 kg:   Lazertinib:   J&J har forutsatt at RDI er den samme for subkutan administrasjon, og at dosereduksjonen forekommer i form av hele sprøyter. Fordelingen som er lagt til grunn er vist i tabellen under.	
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Glukokortikoider, antihistamin, febernedssettende, antiemetisk behandling ved behov.	Deksametason Paracetamol Difenhydramin Profylaktisk antikoagulantia for å forhindre VTE-hendelser (16 uker behandlingsvarighet).	Preparatomtalen angir antihistaminer, antipyretika og glukokortikoider samt antiemetika ved behov. Profylaktisk dosering av enten en direktevirkende oral antikoagulant (DOAK) eller et lavmolekylært heparin (LMWH) for å forhindre VTE-hendelser.

Tabell 11. Fordeling av sprøyter og gjennomsnittlig legemiddelkostnad ved RDI for amivantamab SC Q2W

Vekt	Dose	Kostnad per dose (NOK)	Fordeling av doser, induksjon	Fordeling av doser, vedlikehold	Gjennomsnittskostnad per dose (NOK), induksjon	Gjennomsnittskostnad per dose (NOK), vedlikehold
< 80 kg	1600	48 149,84				
	2240	67 398,16				
≥ 80 kg	1600	48 149,84				
	2240	67 398,16				

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Ved datakutt 04 desember 2024 var 38,2 % av pasientene fortsatt på behandling med amivantamab + lazertinib, mens 61,8 % hadde avsluttet behandlingen (14). Behandlingsvarighet ble basert på tid-til-permanent behandlingsavbrudd (TTDD). Dette er i tråd med administrering i studien der behandlingen kunne fortsette post-progresjon dersom utprøver vurderte det som nyttig for pasienten. Andelen pasienter som fortsatte behandling i minst 28 dager etter bekreftet progresjon ble estimert til 53 % i amivantamab + lazertinib armen. TTDD-modeller ble tilpasset separat for amivantamab og lazertinib, ettersom pasienter kunne motta en behandling uten den andre.

Tabellen under viser hvilke undersøkelser J&J har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (TTDD) for amivantamab og lazertinib utover den observerte studieperioden:

Tabell 12. Framskrivning av behandlingsvarighet av amivantamab + lazertinib i J&J sin grunnanalyse (kilde: J&J).

J&J sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data for TTDD ved bruk av eksponensiell funksjon for begge monokomponentene
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks B.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks B.
Vurdering av ekstrapolering	Vurdering av statistisk tilpasning basert på Akaike information criterion (AIC) / Bayesian information criterion (BIC), visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet. Se Appendiks B.

For amivantamab har generalisert gamma den beste matematiske tilpasningen med tanke på AIC, mens eksponensiell funksjon har den beste matematiske tilpasningen med tanke på BIC. Ettersom generalisert gamma resulterer i den korteste behandlingsvarigheten på tvers av 7 standard parametriske funksjoner, valgte J&J å ekstrapolere TTDD med eksponensiell (Figur 2).

For lazertinib er eksponensialkurven den beste modellen i henhold til AIC og BIC, etterfulgt av Gompertz. Eksponentiell fordeling er valgt i grunnanalysen (Figur 3), og dette samsvarer med valget for amivantamab.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.4.3 DMPs vurdering

Det er samsvar mellom studiedataene, den helseøkonomiske modellen og forventet bruk i norsk klinisk praksis for de ulike doseringsregimene og administrasjonsformene av amivantamab i kombinasjon med lazertinib.

J&J valgte å bruke TTDD KM-kurver fra MARIPOSA, i stedet for PFS, for å modellere tid på behandling. Mens PFS baserer seg på amivantamab + lazertinib i kombinasjon, ble TTDD-modeller tilpasset separat for amivantamab og lazertinib, ettersom pasienter kunne motta en behandling uten den andre. For amivantamab var TTDD kortere enn PFS, mens for lazertinib var TTDD lengre enn PFS. Dette indikerer at en andel av pasientene avbrøt amivantamab men fortsatte på lazertinib monoterapi også post progresjon. Ifølge de medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget, er det vanlig å fortsette målrettede medikamenter etter progresjon, og omtrent 50 % av pasientene vil gjøre dette. Én komponent kan fortsettes fra kombinasjonsbehandlingen, og ved toksisitet forventes det at amivantamab seponeres, og lazertinib kontinueres. I følge EPAR opplevde 21,6 % av pasientene i amivantamab + lazertinib -armen alvorlige bivirkninger relatert til amivantamab-komponenten, 17,3 % opplevde alvorlige bivirkninger relatert til lazertinib-komponenten i MARIPOSA. Seponering av amivantamab på grunn av bivirkninger var relatert til amivantamab i seg selv hos 23,8 % av pasientene, sammenlignet med 9 % seponering av lazertinib på grunn av bivirkninger relatert til lazertinib (tabell 35 i EPAR (15)). Dette begrunner hvorfor behandlingsvarigheten er forskjellig mellom komponentene og ikke samsvarer med PFS. DMP er derfor enig i at det er rimelig å bruke TTDD til å modellere tid på behandling (og behandlingskostnader). Det bemerkes imidlertid at KM-data fra MARIPOSA (i.v. administrering) kanskje ikke er representative for s.c. administrering. I PALOMA-3, som sammenligner i.v. og s.c. administrering ved 3L NSCLC, var gjennomsnittlig behandlingsvarighet lengre for begge komponentene i s.c. kombinasjonen enn i i.v. kombinasjonen (tabell 37 i EPAR (16)). Imidlertid var median behandlingsvarighet for begge komponentene kortere enn median PFS i begge armene.

Metodikk for parametrisk kurvetilpasning er levert i henhold til anbefalt litteratur og DMPs retningslinjer. Bruk av eksponensiell for både amivantamab og lazertinib støttes på grunn av god visuell tilpasning til KM-data. For amivantamab hadde eksponensiell den fjerde beste matematiske tilpasningen når det gjelder AIC, men forskjellen fra generalisert gamma (1. beste tilpasning) var bare 0,002, noe som anses som marginalt. For lazertinib hadde eksponensiell den beste matematiske tilpasningen i form av AIC og BIC. Generalisert gamma gir mer pessimistisk TTDD for amivantamab og testes i en scenarioanalyse. I samme scenario brukes en mer optimistisk Gompertz-funksjon for lazertinib. Gompertz har like god visuell tilpasning som eksponentiell, nest beste matematiske tilpasning og en avtagende hasardrate som passer den empiriske hasardraten.

DMPs konklusjon om intervensjon

I likhet med J&J bruker DMP TTDD for å modellere behandlingskostnader, men bemerker at det er en usikkerhet rundt overførbarheten av TTDD fra IV-administrering i MARIPOSA til SC-administrering. DMP velger i hovedanalysen eksponensiell funksjon for TTDD-ekstrapolering, samme som J&J. TTDD-parametrisering har stor innvirkning på IKER. Generalisert gamma gir mer pessimistisk TTDD for amivantamab og testes i en scenarioanalyse. I samme scenario brukes en mer optimistisk Gompertz-funksjon for lazertinib. Denne har en avtagende hasardrate som passer den empiriske hasardraten.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 13. Karakteristikk ved komparator(er) (kilde: J & J og preparatomtale (5)).

	Klinisk dokumentasjon	Innsendt helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Osimertinib 80 mg/dag	Osimertinib 80 mg/dag	Anbefalt dosering iht. preparatomtalen er osimertinib 80 mg/dag
Administrasjonsform	PO	PO	PO
Behandlingsvarighet	Median TTDD: 22,44 måneder i MARIPOSA.	Basert på TTDD fra studien. I den helseøkonomiske modellen er denne fremskrevet utover den observerte studieperioden med gammafunksjonen for osimertinib.	Til (symptomatisk) progresjon eller uakseptabel toksisitet.
Relativ doseintensitet (%) Utelatte doser refererer til besøk for infusjoner/injeksjoner som aldri fant sted, mens relativ doseintensitet (RDI) er knyttet til fullførte infusjoner/injeksjoner og tar hensyn til tilfeller der tilberedt (og administrert) dose var lavere enn standarddosen.	2,2 % utelatte doser RDI 98,1%	2,2 % utelatte doser RDI ble ikke brukt for beregning av kostnader da 40 mg og 80 mg tablettene har flat maksimalpris.	Ukjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Ingen	Ingen	Ingen

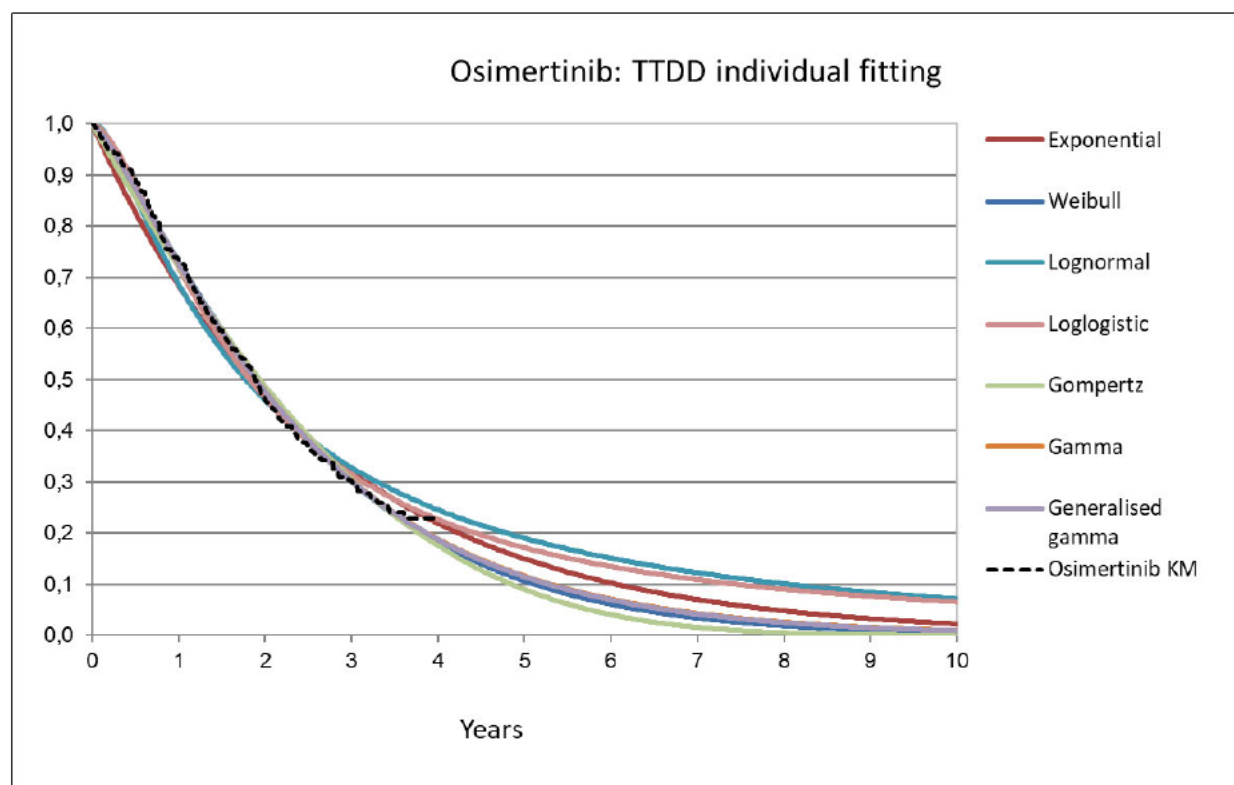
3.5.2 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen

Ved datakutt 4. desember 2024 var 27,6 % av pasientene fortsatt på behandling med osimertinib, mens 72,4 % hadde avsluttet behandlingen (14). Behandlingsvarighet ble basert på tid-til-permanent behandlingsavbrudd (TTDD) (Figur 4). Dette er i tråd med administrering i studien der behandlingen kunne fortsette post-progresjon dersom utprøver vurderte det som nyttig for pasienten. Andelen pasienter som fortsatte behandling i minst 28 dager etter bekreftet progresjon ble estimert til 51 % i osimertinib armen. Tabell 14 viser hvilke undersøkelser J&J har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (TTDD) for osimertinib utover den observerte studieperioden:

Tabell 14. Framskrivning av behandlingsvarighet av osimertinib i J&J sin grunnanalyse (kilde: J&J).

J&J sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av gamma funksjon.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks B.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks B.
Vurdering av ekstrapolering	Vurdering av statistisk tilpasning basert på Akaike information criterion (AIC) / Bayesian information criterion (BIC), visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet. Se Appendiks B.

Gamma hadde den beste matematiske tilpasningen med tanke på AIC og BIC og J&J valgte derfor denne funksjonen til ekstrapolering av TTDD for osimertinib (Figur 4).



Figur 4. Kaplan-Meier Plot for behandlingsvarighet og parametrisk framskrivning av osimertinib i komparator-armen basert på TTDD (kilde: J&J).

3.5.3 DMPs vurdering

Det er samsvar mellom studiedataene, den helseøkonomiske modellen og forventet bruk i norsk klinisk praksis når det gjelder doseringen av osimertinib.

De medisinske fagekspertene bekrefter at behandling med osimertinib kan fortsette etter progresjon. Derfor aksepterer DMP separat modellering av komparatorkostnader basert på TTDD.

Gamma, etterfulgt av Weibull og generalisert gamma, hadde den beste matematiske tilpasningen til TTDD KM-kurven når det gjelder AIC. Siden den også hadde den beste visuelle tilpasningen (men nesten identisk med generalisert gamma), velger DMP, i likhet med J&J, gamma-funksjonen for hovedanalysen. Siden den empiriske smoothed hazardraten for TTDD først ser ut til å øke og deretter synke, betraktet DMP også loglogistisk og lognormal på grunn av den mest liknende hasardformen. Lognormal har dårlig visuell tilpasning, men den visuelle tilpasningen av loglogistisk er akseptabel. Loglogistisk testes derfor i en scenarioanalyse med et alternativt scenario for intervensjonsarmen.

DMPs konklusjon om komparator

DMP legger til grunn det samme som J&J, og velger gamma-funksjonen for TTDD-ekstrapoleringen i komparator-armen. Loglogistisk har en mer sammenlignbar hasardform, og testes i en scenarioanalyse med et alternativt scenario for intervensjonsarmen.

3.6 Etterfølgende behandling

Andelen pasienter som mottok etterfølgende behandling i 2. og 3L+ samt distribusjonen av pasienter til ulike regimer er basert på MARIPOSA studien (2L) og MARIPOSA-2 studien (3L). Behandlingsvarighet i 2 og 3L+ er basert på eksterne kilder. I 3L+ antas etterfølgende behandlingsregimer og varighet være den samme for intervensjon og kontrollarm. Etterfølgende behandling har kun betydning for kostnadene i den helseøkonomiske modellen.

Tabell 15 viser beregnet andel pasienter som mottok etterfølgende behandling i 2L og 3L. Distribusjonen av pasienter til ulike behandlingsregimer per studiearm er vist i detalj i Kapittel 3.8, Tabell 31.

Oppsummert mottok ca. halvparten av pasientene i 2L og 1/3 av pasientene i 3L etterfølgende behandling med kjemoterapi, mens resterende pasienter fikk annen behandling (primært immunterapi ± kjemoterapi ± VEGFi eller EGFR/TKI baserte regimer) (Tabell 31).

Tabell 15. Etterfølgende behandling i 2L og 3L etter amivantamab + lazertinib og osimertinib (kilde: J&J).

	Andel som får 2L-behandling	Andel som får BSC i 2L	Kilde
Amivantamab + lazertinib	████	████	MARIPOSA
Osimertinib	████	████	MARIPOSA
	Andel som får 3L+ behandling	Andel som får BSC i 3L+	Kilde
Amivantamab + lazertinib og osimertinib	████	████	MARIPOSA-2 (kjemoterapi arm)

Forkortelser; 2L: Andre linje; BSC: Beste støttende behandling. Kilde: MARIPOSA (17) og MARIPOSA-2: (18).

MARIPOSA-2- studien er en pågående, åpen, randomisert, kontrollert fase 3 studie som sammenligner kombinasjonen lazertinib, amivantamab, pemetrexed og carboplatin med kombinasjonen carboplatin og pemetrexed hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-skvamøs NSCLC med EGFR exon 19del eller exon 21 L858Rmutasjoner, med sykdomsprogresjon under eller etter osimertinib monoterapi.

3.6.1 Norsk klinisk praksis

De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget angir at andelen pasienter som mottar etterfølgende behandling og behandlingsvarighet i 2L og 3L er representativ for norske forhold. Distribusjonen av ulike behandlingsregimer i de to MARIPOSA-studiene, skiller seg imidlertid fra forventet bruk i norsk klinisk praksis der platinumbasert kombinasjonskjemoterapi er standardbehandling i 2L (≥ 90 % av pasientene forventes motta denne behandlingen). I 3L gis ikke-platinumbasert kjemoterapi (docetaxel) alternativt rebehandling med platinumbasert kjemoterapi til de fleste pasientene (≥ 90 %). Det kan være aktuelt å fortsette osimertinib post-progresjon evt. sammen med kjemoterapi, og/eller stråleterapi. Immunterapi + kjemoterapi + VEGF hemmer gis kun unntaksvis i 2 eller 3 linje (≤ 10 %).

3.6.2 DMPs vurdering

I tråd med innspill fra de medisinske fagekspertene vurderer DMP at andelen som starter behandling og behandlingsvarigheten av kjemoterapi i 2L og 3L er tilstrekkelig representative for norske forhold. Distribusjonen til ulike behandlingsregimer i studiene er imidlertid ikke i tråd med norsk klinisk praksis. Spesielt gjelder dette andelen pasienter som får platinumbasert kjemoterapi i 2L / kjemoterapi i 3L sammenlignet med andelen som får ikke-kjemoterapibaserte regimer. I Norge forventes det at en langt større andel pasienter vil behandles med kjemoterapi (≥ 90 % i 2L og 3L, mot henholdsvis ca. 50 % (platinumbasert, 2L) og 30 % (platinumbasert og ikke-platinum basert, 3L) i studien).

Kostnadene knyttet til bruk av ikke-kjemoterapibaserte regimer, som for eksempel EGFR-hemmere /TKI-baserte regimer, VEGF-hemmere og/eller immunterapi, er betydelig høyere enn kostnadene forbundet med kjemoterapi. Ofte ønsker DMP å sikre intern validitet ved at det er sammenheng mellom studiedataene og den helseøkonomiske modellen. I den aktuelle saken er det imidlertid stor forskjell mellom etterfølgende behandlingsregimer i studien og norsk klinisk praksis. Det er ingen tydelig vist effektfordel for immunterapi, VEGFRi eller TKI-baserte regimene som etterfølgende behandling i målpopulasjonen. DMP velger derfor å bruke fordelingen av påfølgende terapier som er representativ for klinisk praksis, og undersøker fordelingene fra MARIPOSA i en scenarioanalyse.

DMPs konklusjon om etterfølgende behandling

DMP godtar ikke fordelingen av etterfølgende behandling. DMP velger å bruke fordelingen av påfølgende terapier som er representativ for norsk klinisk praksis, og utforsker fordelingene fra MARIPOSA i en scenarioanalyse.

3.7 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for amivantamab i kombinasjon med lazertinib sammenlignet med osimertinib er basert på resultater for ITT populasjonen fra MARIPOSA studien. Studien er presentert i Kapittel 2.

3.7.1 Relativ effekt

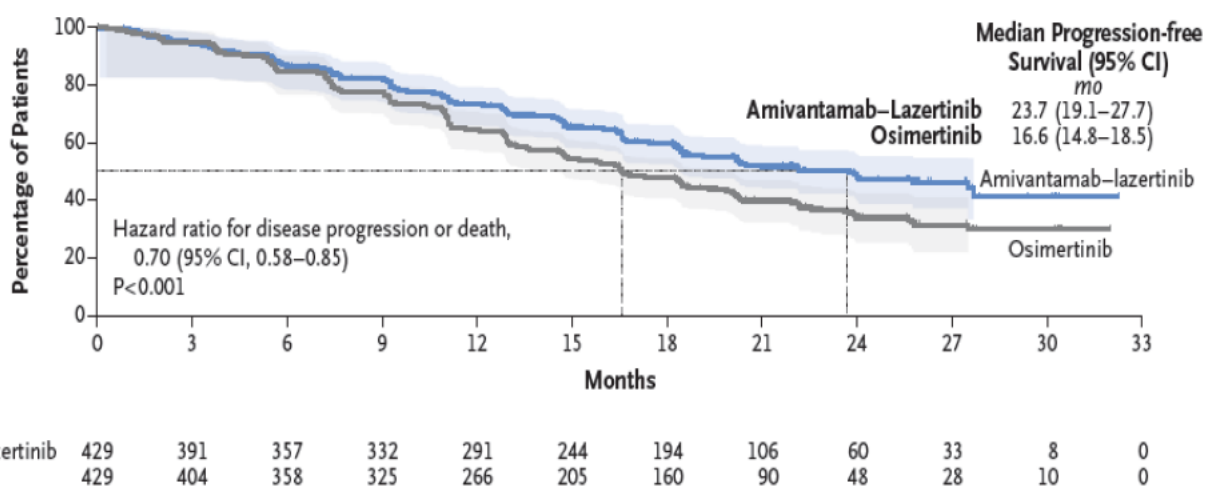
Datakutt for analysen av totaloverlevelse (OS) var 04.12.24. Median oppfølgingstid var da 37,8 måneder. Dataene for progresjonsfri overlevelse (PFS) er basert på primæranalysen (11.08.2023) med en median oppfølgingstid på 22 måneder, da J&J på dette tidspunktet anså analysen som fullt moden og ingen senere PFS analyser ble gjennomført.

I den helseøkonomiske modellen inngår utfallsmålene PFS og total overlevelse (OS) for relativ effekt. Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene under.

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det primære endepunktet i MARIPOSA-studien var progresjonsfri overlevelse. PFS er basert på ITT populasjonen og ble vurdert av en blindet uavhengig komité. Median oppfølgingstid var 22 måneder og andelen av deltagerne som hadde hatt en PFS hendelse var henholdsvis 27 % (intervensjon) og 35 % (komparator) ved 12 måneder og 52 % (intervensjon) og 66 % (komparator) estimert ved 24 måneder. Median PFS for ITT-populasjonen i intervensjonsgruppen var 23,7 måneder (95% konfidensintervall (KI): 19,1-27,7) sammenlignet med 16,6 måneder (95% KI: 14,8-18,5) i komparatorgruppen. Det ga en hasard ratio (HR) på 0,70 (95 % KI: 0,58-0,85).



Figur 5. KM-kurve for PFS for amivantamab i kombinasjon med lazertinib sammenlignet med osimertinib (kilde: J&J).

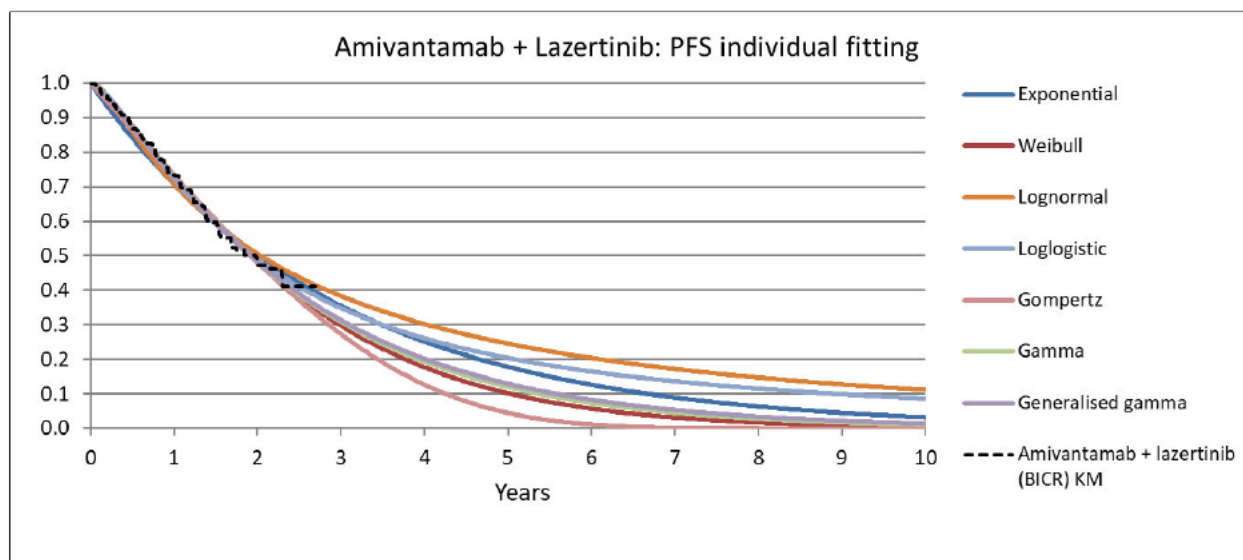
Implementering av PFS i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt hadde 45 % og 59 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen progrediert. Tabellen under viser hvilke undersøkelser J&J har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av PFS utover den observerte studieperioden:

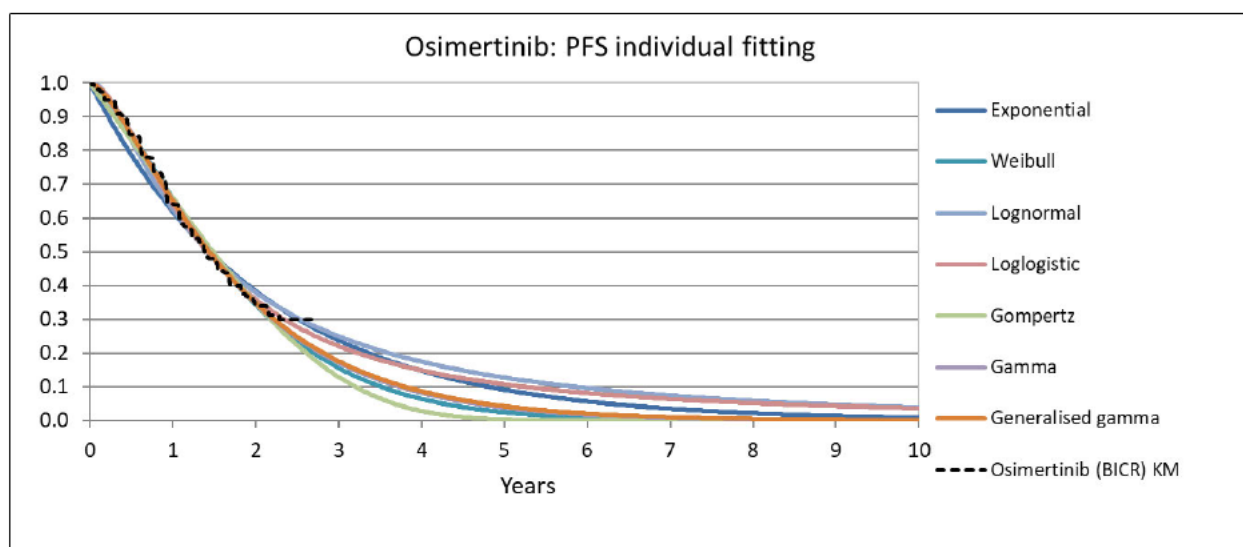
Tabell 16. Framskrivning av PFS i J&J sin grunnanalyse (kilde: J&J).

J&J sin analyse	
Grunnanalyse	Behandlingsarmer er modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av gamma funksjon både for intervensjons- og komparatorarmen.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard (PH)-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks B.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks B.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (etter samtale med norske klinikere) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks B.

I grunnanalysen valgte J&J å tilpasse standard parametriske funksjoner individuelt til hver studiearm, siden antagelsen om proporsjonal hasard ikke holdt. Gammamodellen har den beste matematiske tilpasningen i henhold til AIC og BIC i intervensjonsarmen og nest best i komparatorarmen. På grunn av den beste visuelle tilpasningen og klinisk validering valgte J&J gamma som grunnanalyse for PFS-ekstrapolering i begge armene.



Figur 6. Ekstrapolering av PFS i intervensjonsarmen med standard parametriske funksjoner



Figur 7. Ekstrapolering av PFS i komparatorarmen med standard parametriske funksjoner

DMPs vurdering

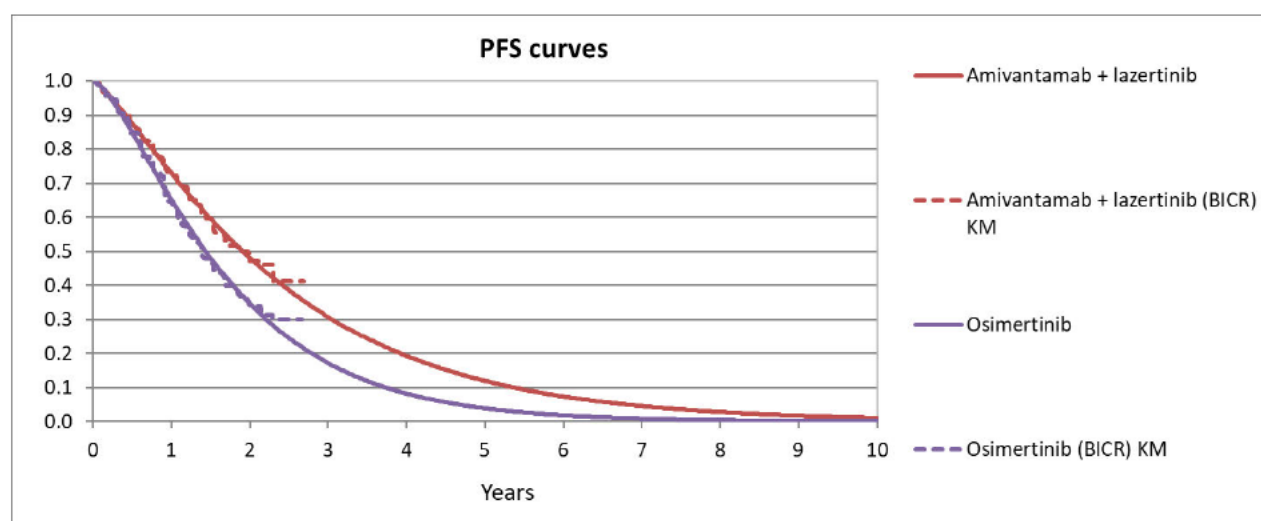
PFS-dataene er relativt modne, noe som gjenspeiles i mindre variabilitet mellom langsiktige projeksjoner med standard parametriske funksjoner. Datamodenhet reduserer usikkerheten rundt ekstrapolering over modellens tidshorisont. DMP vil imidlertid påpeke at, til tross for tilgjengeligheten av OS-data fra et senere datakutt (desember 2024), kunne J&J ikke levere oppdaterte data på PFS. Dette anses utgjøre en begrensning. Selv om valget av ulike langtidsekstrapoleringer for PFS har begrenset innvirkning på IKER,

ville oppdaterte data kunne påvirket den tidlige fasen av PFS-kurven, noe som i sin tur kunne ha hatt betydning for kurvevalg.

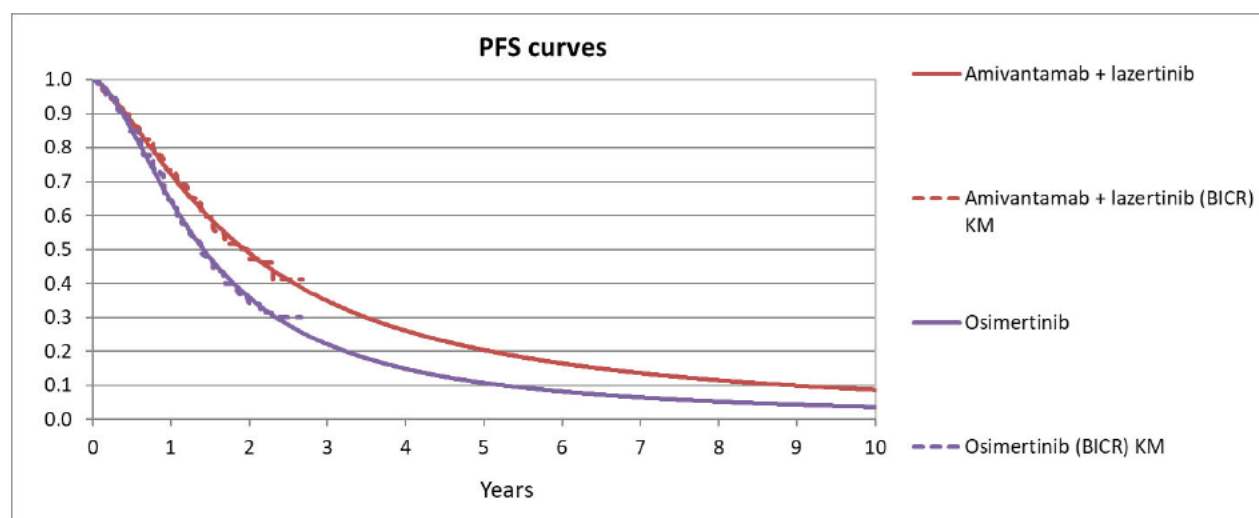
J&J leverte alle diagnostiske tester for PH/AFT i henhold til retningslinjene. Diagnostikken for proporsjonal hasard er ikke entydig siden logkumulativ hasardplott viser brudd på proporsjonaliteten (spesielt tidlig), mens Schoenfeld-residualplott og global PH-test viser at PH-antagelsen holder. DMP er enig i at det er rimelig å tilpasse parametriske funksjoner separat til studiearmene. Dette støttes også av en ulik virkningsmekanisme mellom de to armene.

J&J valgte gamma på grunn av dens matematiske og visuelle tilpasning. DMP vurderer også loglogistisk, da det gir den laveste AIC i komparatorarmen og nest lavest i intervensjonsarmen. Visuelt passer loglogistisk KM-dataene veldig bra, og gir mer optimistiske projeksjoner enn gamma over tid

De to funksjonene er forskjellige i hvordan risikoen for progresjon utvikler seg over tid. Hasardraten øker litt med gamma, men avtar med loglogistisk. Den empiriske smoothed hasarden viser en nedgang etter 20 måneder med unntak av en liten økning i intervensjonsarmen på slutten. Den økningen er imidlertid usikker på grunn av det lave antallet pasienter «at risk» etter hvert og den høye andelen sensurerte pasienter. DMP kunne ikke identifisere alternative osimertinib-studier, annet enn FLAURA2 eller MARIPOSA, som ville ha en lengre oppfølgingstid som kunne bidra til å validere langsiktig risiko for progresjon. Siden noen pasienter lever uten progresjon etter 10 år på osimertinib, ifølge en av de medisinske fagekspertene, kan begge parametriske funksjoner være hensiktsmessige. DMP bruker gammafunksjon som hovedanalyse, og tester loglogistisk som scenarioanalyse. Dette påvirker IKER i liten grad.



Figur 8. Ekstrapolering av PFS med gammafunksjon. DMPs og J&Js hovedanalyse.



Figur 9. Alternativ ekstrapolering av PFS med loglogistisk. Testet i en scenarioanalyse.

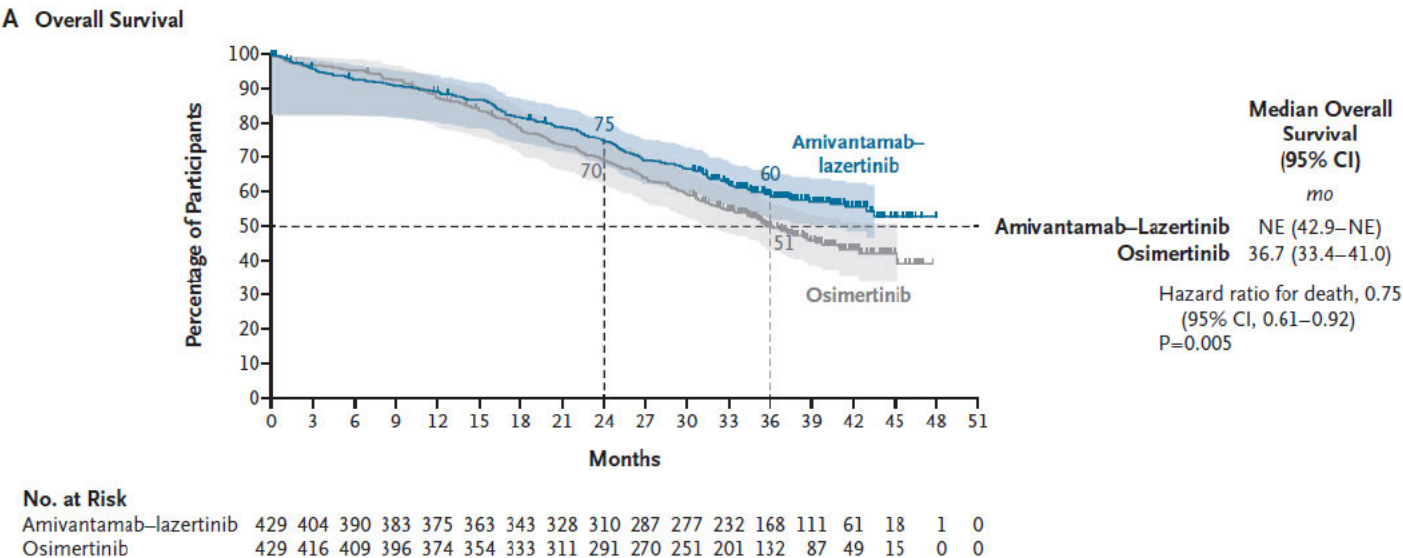
DMPs konklusjon om framskrivning av PFS

DMP legger til grunn det samme som J&J i sin hovedanalyse; gammafunksjon i begge armene. Ifølge en av de medisinske fagekspertene lever noen pasienter uten progresjon etter 10 år på osimertinib. Loglogistisk funksjon har god statistisk tilpasning og gir mer optimistiske projeksjoner enn gamma over tid. DMP tester derfor loglogistisk i en scenarioanalyse. Dette påvirker IKER i liten grad.

Totaloverlevelse (OS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Totaloverlevelse er basert på det finale datakuttet fra 04.12.2024, med en median oppfølgingstid på 37,8 måneder. Andelen av deltagerne som hadde hatt en OS hendelse var henholdsvis 25 % (intervensjon) og 30 % (komparator) ved 24 måneder og 40 % (intervensjon) og 49 % (komparator) estimert ved 42 måneder. Median OS var ikke nådd i intervensjonsarmen (95 % KI: 42,9-ikke estimerbart) og var 36,7 måneder (95 % KI: 33,4-41,0) i komparatorarmen. HR for OS var 0,75 (95 % KI 0,61-0,92).



Figur 10. KM-kurve for OS for amivantamab i kombinasjon med lazertinib sammenlignet med osimertinib, datakutt 4 desember 2024 (kilde: (19)).

Implementering av OS i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt hadde 40 % og 51 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen hatt en OS hendelse. Tabellen under viser hvilke undersøkelser J&J har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av OS utover den observerte studieperioden:

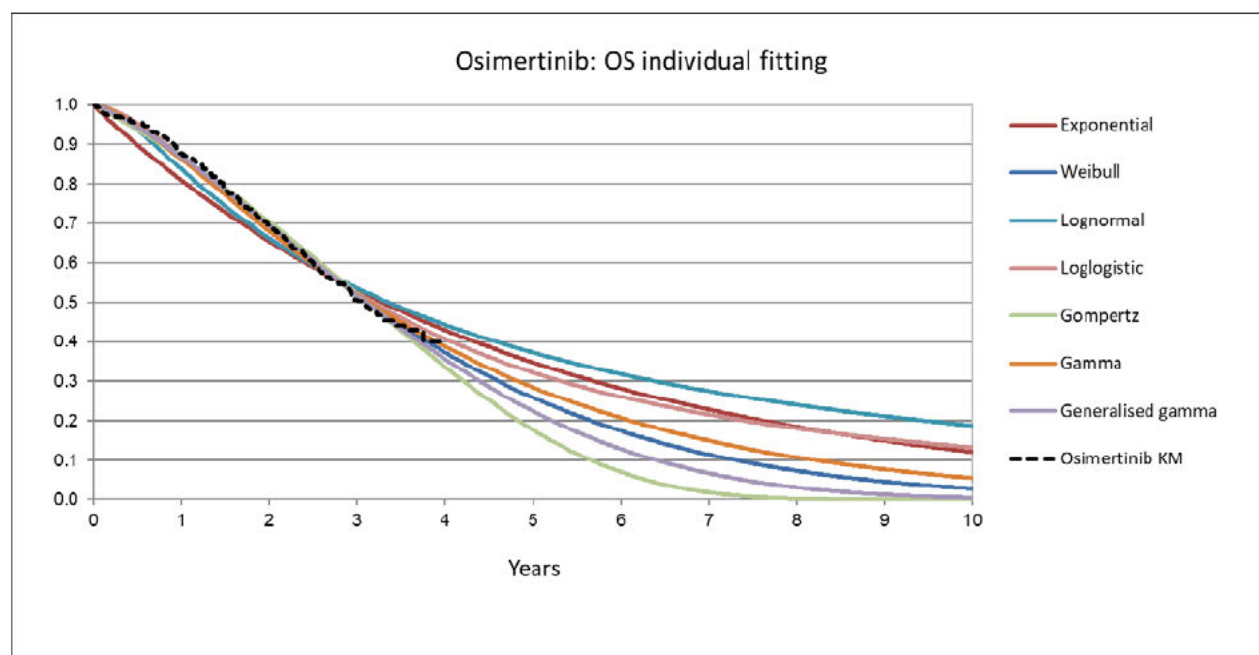
Tabell 17. Framskrivning av OS i J&J sin grunnanalyse (kilde: J&J).

J&J sin analyse	
Grunnanalyse	Behandlingsarmer er modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av Weibull funksjon både for intervensjons- og komparatorarmen.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks B.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks B.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (etter samtale med norske klinikere) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks B.

J&J valgte å tilpasse standard parametriske funksjoner individuelt til hver studiearm.

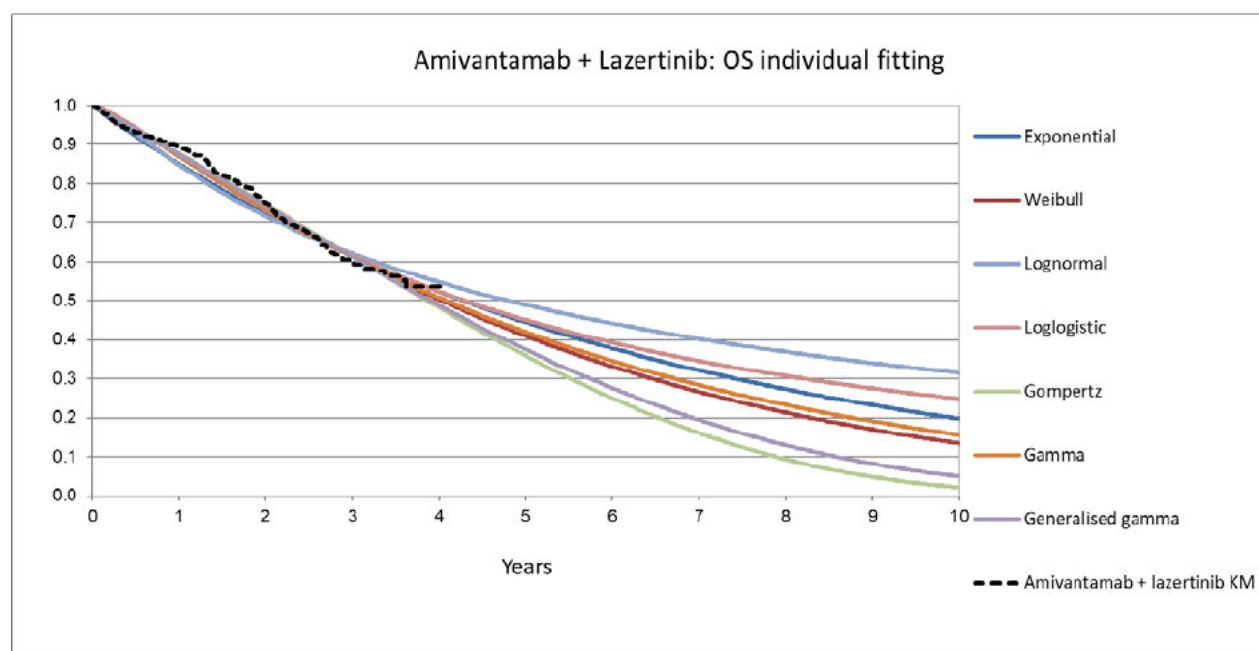
For komparator hadde Gompertz, etterfulgt av Weibull og generalisert gamma, den beste matematiske tilpasningen når det gjelder AIC. De kliniske ekspertene argumenterte med at Gompertz og generalisert gamma gir for pessimistiske prognoser, og at Weibull er den mest passende. 10-års OS for osimertinib er anslått til å være [redacted] (Figur 11). J&J valgte Weibull på grunn av dens kliniske plausibilitet. Valget av Weibull støttes også

av data fra observasjonsstudien presentert av Knuuttila et al. 2025, som indikerer at noen pasienter sannsynligvis er i live etter 10 år (20).



Figur 11. Ekstrapolering av OS i komparatorarmen med standard parametriske funksjoner

De langsiktige OS-ekstrapolasjonene for amivantamab + lazertinib er presentert i Figur 12. Gompertz, etterfulgt av Weibull, generalisert gamma og gamma hadde den beste matematiske tilpasningen (laveste AIC). De norske kliniske ekspertene som var rekruttert av J&J uttalte at Weibull er den mest passende funksjonen for intervensjonsgruppen, alt over ville være for optimistisk, mens Gompertz og generalisert gamma ville være for pessimistisk. Deretter valgte J&J Weibull for OS-ekstrapolering i intervensjonsgruppen.



Figur 12. Ekstrapolering av OS i intervensjonsarmen med standard parametriske funksjoner

DMPs vurdering

OS-dataene er mer modne i komparatorarmen der medianen ble nådd. Likevel er det stor spredning av langsiktige overlevelsesestimater blant de 7 standard parametriske modellene i begge armene. Ekstern validering av kurvevalget er derfor kritisk.

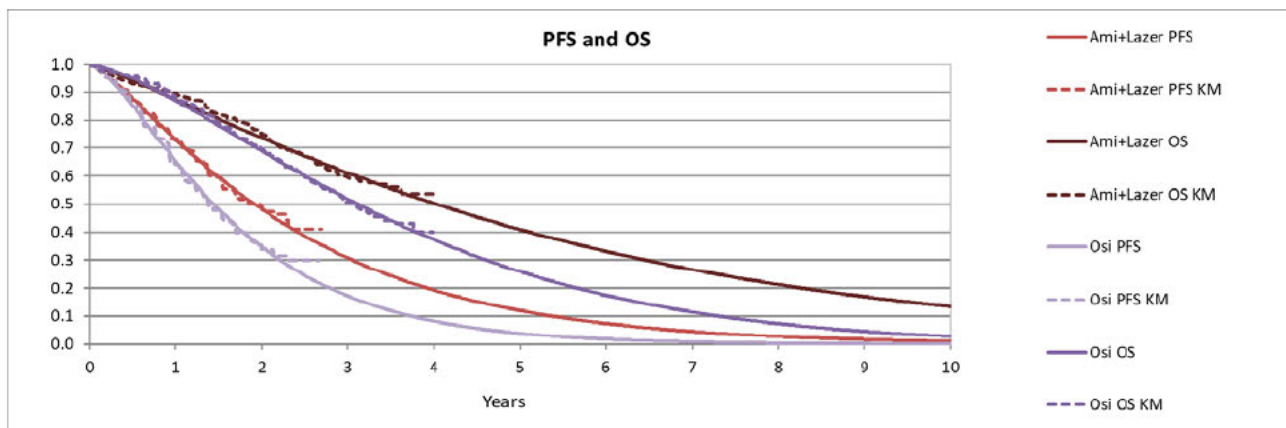
DMP er enig i at det er hensiktsmessig å tilpasse en uavhengig funksjon til hver studiearm da PH-antakelsen brytes. Mer spesifikt viser logkumulativ hasardplott kryssing av kurvene på to punkter. Siden pasienter i begge armer får samme påfølgende behandling, antar DMP at hasardmønsteret vil være ganske likt på tvers av armene, og støtter derfor tilnærmingen med å velge samme funksjonstype i begge armene.

Den empiriske hasardraten ser ut til å synke i begge armene etter 30 måneder oppfølgingstid i MARIPOSA. Dette indikerer at parametriske funksjoner med kraftig økende hasardform, som Gompertz eller generalisert gamma, ikke er internt gyldige.

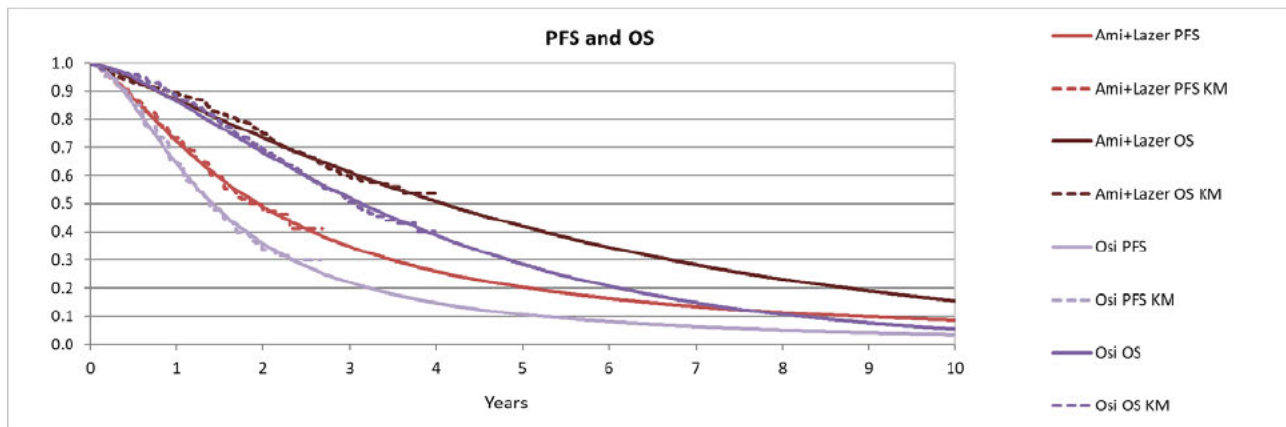
I komparatorarmen har Weibull den beste visuelle tilpasningen blant funksjonene med den beste matematiske tilpasningen. De gjenværende Gompertz- og generaliserte gammafunksjonene virker for pessimistiske ettersom de underestimerer halen av KM-kurven. En litt mer optimistisk gammafunksjon har også en god visuell tilpasning, selv om den ligger på 4. plass i AIC-rangeringen (3 poengs forskjell fra Weibull). 10-års estimert overlevelse med Weibull er [redacted] med gamma. Resultater fra en retrospektiv observasjonsstudie av pasienter med EGFR-mutert avansert NSCLC i Finland viste at 10-års overlevelse er 7 % hos de som ble behandlet med 1. generasjons TKI-er eller kjemoterapi. Ved stratifisering av resultatene etter behandlingstype mottatt i 1L, var median OS lengst med 3. generasjons TKI (31,1 måneder) og kortest med 1. generasjons TKI (17,7 måneder) (Knuuttila et al. 2025 (20)). Det er derfor rimelig å anta at 10-års overlevelse for pasienter på 3. generasjons TKI ville være mye høyere enn 7 %. Dette estimatet er mye mer optimistisk enn framskrivning basert på Weibull eller gamma. Det mangler imidlertid mye data om pasientkarakteristikker i Knuuttila et al. 2025-publikasjonen, noe som gjør det vanskelig å sammenligne den med MARIPOSA. En annen identifisert amerikansk observasjonsstudie fulgte pasienter som fikk førstelinjebehandling med osimertinib for EGFR-mutant avansert NSCLC (Sabari et al. 2025 (21)). Blant 1096 pasienter med ECOG 0-1, dvs. som er representativt for MARIPOSA, var 5-års overlevelse 20 %, noe som er mer i tråd med de mest pessimistiske Gompertz- og generaliserte gamma-funksjonene. Pasientkarakteristikkene er ganske like mellom MARIPOSA og Sabari et al.-studien. Oppfølgingstiden i Sabari et al.-studien er imidlertid fortsatt for kort. Tatt i betraktning all informasjonen ovenfor velger DMP Weibull som hovedanalysen og tester en mer optimistisk gamma i en scenarioanalyse.

I intervensjonsarmen hadde Gompertz, Weibull og generalisert gamma den beste matematiske tilpasningen i form av AIC. Den best tilpassede Gompertz resulterte i den mest pessimistiske ekstrapoleringen, drevet av den økende dødshasarden. Tilsvarende anses ekstrapolasjoner med generalisert gamma som for pessimistiske, og DMP finner det ikke plausibelt at dødshasarden er høyere i intervensjonsarmen enn i komparatorarmen over tid. Weibull-funksjonen passer KM-kurven ganske godt, og er akseptert for hovedanalysen. Gamma, som har den fjerde beste matematiske tilpasningen i form av AIC/BIC, og gir mer optimistiske ekstrapolasjoner, testes i en scenarioanalyse.

DMPs valg av PFS- og OS-ekstrapolasjoner er presentert i Figur 13. Et alternativt valg av parametriske kurver er presentert i Figur 14.



Figur 13. DMPs og J&Js valg av parametriske funksjoner i hovedanalysen: gamma for PFS i begge armer, Weibull for OS i begge armer.



Figur 14. Et alternativt scenario for parametrisering: loglogistisk for PFS i begge armer, gamma for OS i begge armer.

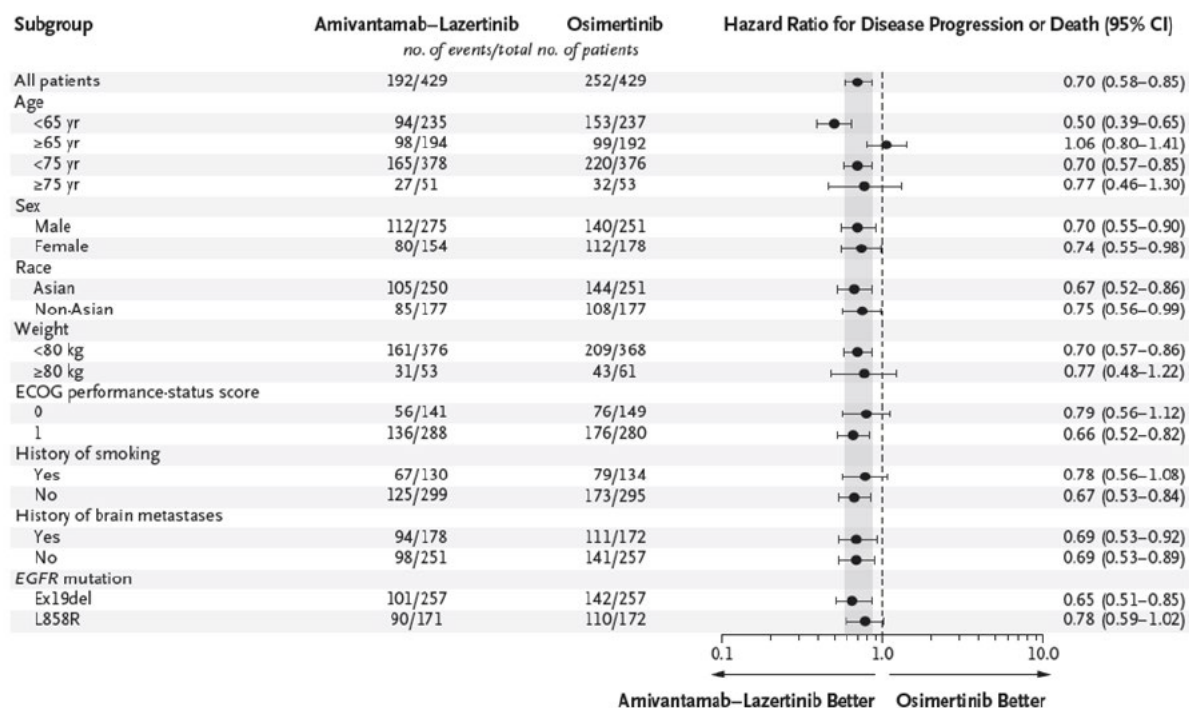
DMPs konklusjon om framskrivning av OS

DMP legger til grunn Weibull-funksjonen for OS-ekstrapolering i begge armene, samme som J&J. Weibull har en av de beste matematiske og visuelle tilpasningene til KM-data i begge armer, og gir et mellomliggende estimat sammenlignet med to eksterne valideringskilder i komparatorarmen. En mer optimistisk gammafunksjon for begge armer testes i en scenarioanalyse.

Subgrupper

Klinisk dokumentasjon

Subgruppeanalyser for primærendepunktet, PFS, er vist i figuren under.



Figur 15. Forest plott av subgruppeanalyser for PFS fra MARIPOSA-studien (kilde: J&J).

DMPs vurdering

Med unntak av alder ($\geq$ / $<$ 65 år) var behandlingseffekten av amivantamab i kombinasjon med lazertinib sammenlignet med osimertinib konsistent på tvers av de forhåndsspesifiserte subgruppene for PFS. I populasjonen ≥ 65 år lå punktestimatet for HR rett over 1, noe som indikerer manglende effektforskjell i denne pasientgruppen.

Ifølge de medisinske fagekspertene er det ikke noe tydelig biologisk rasjonale for dårligere effekt hos eldre. Sikkerhetsdata viser at andelen pasienter med alvorlige bivirkninger og med behandlingsavbrudd pga. bivirkninger var høyere for pasienter ≥ 65 år. Dette indikerer at eldre pasienter i større grad kan oppleve utfordringer med å tolerere behandlingen. Samtidig påpeker J&J at median PFS i osimertinib-armen var høyere for de ≥ 65 enn for totalpopulasjonen (hhv. 20,14 måneder vs. 16,59 måneder), noe som kan antyde at osimertinib overpresterer i denne subpopulasjonen. Effektstørrelsen i gruppen ≥ 75 år er konsistent med totalpopulasjonen, men utvalgsstørrelsen er mindre og konfidensintervallene brede. Manglende effektfordel i gruppen ≥ 65 år kan således være et tilfeldig funn. Det kan imidlertid ikke utelukkes at lavere tolerabilitet med økende alder kan ha påvirket den relative effektstørrelsen negativt i subgruppen ≥ 65 år. I norsk klinisk praksis forventes samme median alder som i studien. Dvs. drøyt halvparten av pasientene forventes være under 65 år ved behandlingsstart.

3.7.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerhet ved IV administrasjon – MARIPOSA:

Totalt forekom behandlingsfremkomne bivirkninger (TEAEs) hos 100 % av pasientene behandlet med amivantamab i kombinasjon med lazertinib og hos 99 % av pasientene behandlet med osimertinib. Forekomsten av Grad ≥ 3 TEAE, alvorlige TEAE og TEAE som ledet til dosereduksjon, doseoppehold eller behandlingsseponering var generelt høyere for amivantamab i kombinasjon med lazertinib sammenlignet med osimertinib.

Tabell 18. Oppsummering av behandlingsfremkomne bivirkninger hos pasienter i MARIPOSA (datakutt 11.08.2023).

Treatment-emergent event, n (%)	Amivantamab + lazertinib (n=421)	Osimertinib (n=428)
Any event	421 (100)	425 (99)
Grade ≥ 3	316 (75)	183 (43)
Any serious event	205 (49)	143 (33)
Any event resulting in death	34 (8)	31 (7)
Any event leading to		
Interruptions of any agent	350 (83)	165 (39)
Reductions of any agent	249 (59)	23 (5)
Discontinuations of any agent	147 (35)	58 (14)

De vanligst forekommende TEAE av Grad ≥ 3 er presentert i tabellen under. Sammenlignet med osimertinib hadde pasienter i amivantamab + lazertinib armen en betydelig høyere forekomst av utslett (inkludert dermatitt akneform), lunge emboli, og infusjonsrelaterte reaksjoner.

Tabell 19. Antall deltakere med toksisitetsgrad >3 TEAE med frekvens >3% i noen behandlingsgruppe, etter systemorganklasse og foretrukket begrep fra MARIPOSA-studien. Kilde: EPAR.

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Safety	421	428	213
Subjects with 1 or more toxicity grade 3 or higher AEs	316 (75.1%)	183 (42.8%)	97 (45.5%)
System organ class Preferred term			
Skin and subcutaneous tissue disorders	121 (28.7%)	7 (1.6%)	6 (2.8%)
Rash	65 (15.4%)	3 (0.7%)	4 (1.9%)
Dermatitis acneiform	35 (8.3%)	0	0
Infections and infestations	106 (25.2%)	38 (8.9%)	21 (9.9%)
Paronychia	46 (10.9%)	2 (0.5%)	2 (0.9%)
Pneumonia	16 (3.8%)	20 (4.7%)	6 (2.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	63 (15.0%)	46 (10.7%)	15 (7.0%)
Pulmonary embolism	35 (8.3%)	10 (2.3%)	8 (3.8%)
Dyspnoea	6 (1.4%)	17 (4.0%)	1 (0.5%)
Pleural effusion	6 (1.4%)	15 (3.5%)	2 (0.9%)
Metabolism and nutrition disorders	58 (13.8%)	24 (5.6%)	14 (6.6%)
Hypoalbuminaemia	22 (5.2%)	0	0
Hypokalaemia	13 (3.1%)	3 (0.7%)	5 (2.3%)
Investigations	50 (11.9%)	35 (8.2%)	18 (8.5%)
Alanine aminotransferase increased	21 (5.0%)	8 (1.9%)	6 (2.8%)
Aspartate aminotransferase increased	14 (3.3%)	5 (1.2%)	3 (1.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	45 (10.7%)	6 (1.4%)	1 (0.5%)
Infusion related reaction	27 (6.4%)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	29 (6.9%)	23 (5.4%)	9 (4.2%)
Anaemia	16 (3.8%)	7 (1.6%)	3 (1.4%)

VTE ble identifisert som en ny bivirkning ved kombinasjonsbehandling og det ble rapportert to dødelige tilfeller (0,5 %). Risikoen reduseres ved anbefaling om profylaktisk antikoagulasjonsbehandling gjennom hele behandlingsforløpet.

Bivirkningsfrekvensen ved det oppdaterte data-kuttet (desember 2024) var generelt konsistent med primæranalysen.

Sikkerhet ved s.c.-administrasjon – PALOMA-3:

Sikkerhets- og tolerabilitetsprofilen til amivantamab ved s.c. vs. i.v. administrering er hentet fra PALOMA-3-studien, en åpen, randomisert, kontrollert fase 3 studie av lazertinib med s.c. amivantamab sammenlignet med lazertinib og i.v. amivantamab hos pasienter med EGFR-mutert avansert eller metastatisk NSCLC etter progresjon på osimertinib og kjemoterapi (10).

S.c. administrering av amivantamab var forbundet med færre infusjonsrelaterte bivirkninger (13,1 % med amivantamab s.c. vs. 65,7 % med amivantamab i.v., hvorav grad 3: 0,5 % med amivantamab s.c. vs. 3,8 % med amivantamab i.v.) og færre VTE hendelser (blant pasienter som ikke mottok profylaktisk antikoagulantia var andelen 16,7 % for s.c. administrering og 25,6 % for i.v. administrering). Ellers viste amivantamab s.c. konsistent sikkerhet og tolerabilitet sammenlignet med amivantamab i.v.

De fleste pasientene i hver behandlingsarm opplevde ≥ 1 bivirkning (amivantamab SC: 99,0 %; amivantamab IV: 99,5 %). Bivirkninger av grad ≥ 3 ble rapportert med tilsvarende frekvens på tvers av behandlingsarmene (amivantamab s.c.: 51,9 %; amivantamab i.v.: 56,2 %). De vanligste bivirkningene av grad ≥ 3 var dermatitt akneform (amivantamab s.c.: 8,7 %; amivantamab i.v.: 5,7 %) og lymfopeni (amivantamab s.c.: 0,5 %; amivantamab i.v.: 8,1 %). Insidensen av alvorlige bivirkninger var

sammenlignbar mellom gruppen som fikk amivantamab s.c. (28,6 %) og gruppen som fikk amivantamab i.v. (30,5 %). Forekomsten av bivirkninger som førte til død var 3,4 % i amivantamab s.c. og 4,8 % i amivantamab i.v.

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser fra MARIPOSA-studien.

I modellen tas bivirkninger med i betraktning både i kostnader og helserelatert livskvalitet (HRQoL) for pasienter som mottar behandling. Kostnader knyttet til bivirkninger vurderes både for førstelinjebehandling og påfølgende behandlinger. Effekten av bivirkninger på HRQoL vurderes kun for førstelinjebehandling, ettersom reduksjoner i nytteverdi som følge av bivirkninger i andre linje ikke forventes å være en sentral faktor i modellen.

Bivirkninger inkludert i den helseøkonomiske modellen er begrenset til TEAE av Grad ≥ 3 som forekom hos minst 5 % av pasientene i en behandlingsarm (22). Grad ≥ 3 bivirkninger identifisert for en behandlingsarm ble inkludert også for den andre armen, hvis data tillot det. I tillegg ble Grad ≤ 2 VTE inkludert, basert på tilbakemeldinger fra kliniske eksperter benyttet av J&J, på grunn av høye frekvenser av slike bivirkninger i studien og tilbakemeldinger på VTE-håndteringen i klinisk praksis. Tabell 20 presenterer forekomsten av bivirkninger brukt som i modellen for amivantamab i kombinasjon med lazertenib og osimertinib (førstelinjebehandling).

Bivirkningene for intervensjonen og komparatoren er hentet fra MARIPOSA-studien basert på datakuttet fra desember 2024. For å ta hensyn til bivirkningsprofilen ved s.c. administrering av amivantamab ble det anvendt en relativ risikoratio på forekomsten av bivirkninger. Den relative risikoen var basert på PALOMA-3 (23).

Tabell 20. Bivirkninger inkludert i den helseøkonomiske modellen (kilde: J&J).

Adverse Event	Amivantamab + lazertinib	Amivantamab adjustment factor (relative risk) from PALOMA3	Osimertinib
Dermatitis acneiform	8.8%	■	0.0%
Alanine aminotransferase increased	6.7%	■	1.9%
Hypoalbuminemia	6.4%	■	0.0%
Paronychia	11.6%	■	0.5%
Infusion-related reaction	6.4%	■	0.0%
Rash	17.3%	■	0.7%
Pneumonia	5.2%	■	5.1%
Pulmonary embolism	8.6%	■	2.8%
Grade ≤ 2 VTE*	27.8%	■	6.8%
Source	Analysis of MARIPOSA trial data	Analysis of PALOMA 3 trial data	Analysis of MARIPOSA trial data

* Incidence of grade ≤ 2 VTE in MARIPOSA includes patients with maximum grade of VTE events of 1 or 2 (i.e., patients who experienced both grade ≤ 2 and grade ≥ 3 VTE were not counted) to avoid double-counting.

Abbreviations: AE: Adverse event; IV: Intravenous; VTE: Venous thromboembolism.

DMPs vurdering

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til amivantamab i kombinasjon med lazertinib er akseptabel sett opp mot forventet nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, som er mest relevant.

Sikkerhetsdata fra MARIPOSA indikerer at amivantamab i kombinasjon med lazertinib er forbundet med en betydelig økning i toksisitet sammenlignet med osimertinib monoterapi. S.c. administrering av amivantamab er forbundet med færre injeksjonsrelaterte bivirkninger og numerisk færre VTE hendelser enn i.v. administrering. Sikkerhetsprofilene for de to administrasjonsformene er ellers sammenlignbare, noe som er forventet gitt at lignende eksponering på tvers av PK-parametere har blitt demonstrert for amivantamb s.c. sammenlignet med amivantamab i.v. (begge i kombinasjon med lazertinib) i PALOMA-3. Dette indikerer konsistens i sikkerhetsprofilen på tvers av formuleringer/doseringsregimer. En generell justering av alle systemiske bivirkninger av Grad ≥ 3 basert på relativ risiko ved s.c. versus i.v. administrering i PALOMA-3-studien (slik foretatt av J&J) vurderes derfor ikke være korrekt. Forskjeller i bivirkningsfrekvens observert i studien er basert på et begrenset antall hendelser og antas primært å

skyldes tilfeldigheter fremfor en reell forskjell i sikkerhetsprofil mellom de to formuleringene (med unntak av IRRs). DMP noterer imidlertid at justeringene for de fleste TEAE er relativt beskjedne, og deres innvirkning på IKER forventes å være begrenset. På denne bakgrunn legger DMP til grunn justeringene som foreslått av J&J.

Nyttetap og kostnader forbundet med Grad 3 (Grad ≤ 2 VTE hendelser) uønskede hendelser er tatt med i den helseøkonomiske modellen, og disse synes totalt sett å ha beskjeden betydning på modellens resultat. Dette beskrives nærmere under 3.7.3.

DMP vurderer at relevante uønskede hendelser er inkludert i den helseøkonomiske modellen og legger til grunn det samme som i J&J sin grunnanalyse.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som J&J.

3.7.3 Livskvalitet

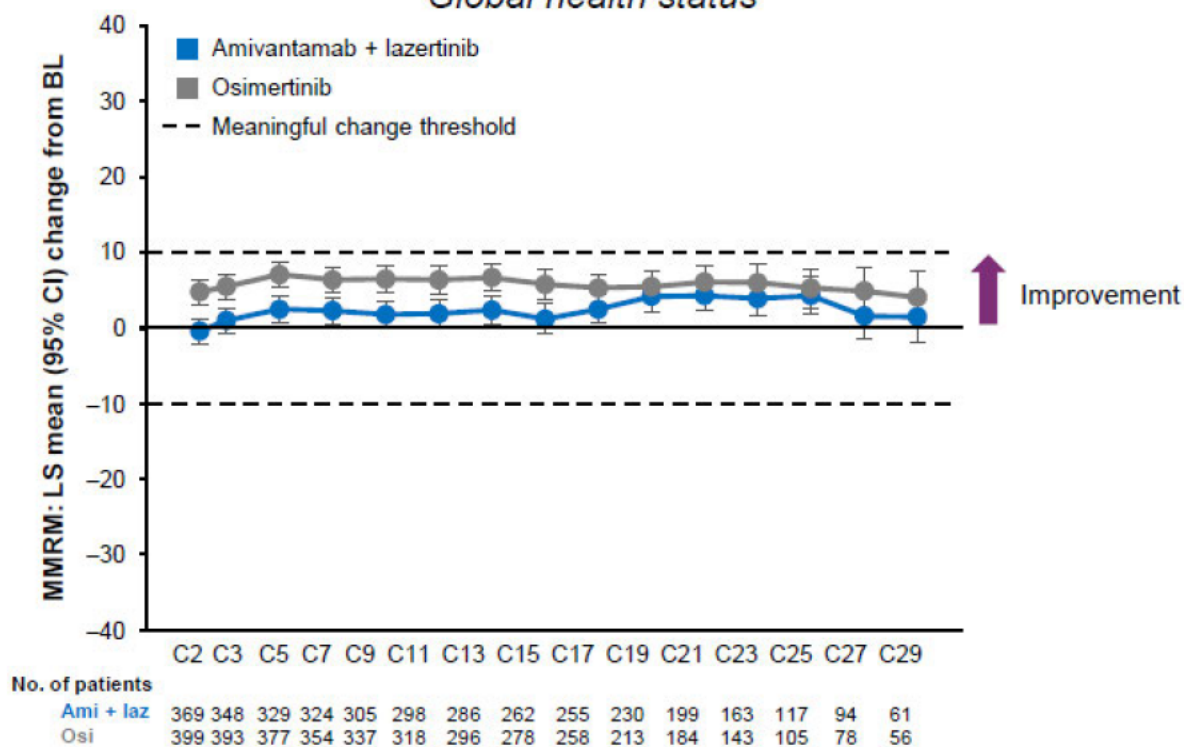
Innsendt klinisk dokumentasjon

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av J&J, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Appendiks B.

Data for helserelatert livskvalitet ble samlet inn direkte i MARIPOSA-studien og var et predefinert utforskende utfallsmål ved bruk av det generiske instrumentet EQ-5D-5L. I tillegg ble det samlet inn data for EORTC-QLQ-C30 og NSCLC-SAQ. Data ble samlet inn første dag i syklus en og to, deretter dag en i annenhver syklus, samt omtrent 30 dager etter siste behandling. Etter avsluttet behandling ble data innsamlet hver 12 uke for totalt 4 besøk/telefonsamtaler. EQ-5D-5L svarprosenten var høy (Tabell 21). Det var ikke mange forskjeller i pasientkarakteristikker mellom pasienter som svarte og ikke svarte på EQ-5D-5L spørreskjemaet. Pasienter som svarte var eldre, og en høyere andel var asiatiske.

Gjennomsnittlige nyttevekter for deltagerne i de to gruppene og den samlede kohorten er presentert i Figur 16 og Figur 17.

Global health status



Figur 17. LS gjennomsnittlig endring fra baseline i pasientrapportert totalfunksjon, målt ved EORTC-QLQ-C30 for amivantamab + lazertinib vs. osimertinib (MARIPOSA, primæranalyse: datakutt 11. august 2023).

Innsendt helseøkonomisk modell

Den samlede kohorten fra MARIPOSA ble brukt til å estimere gjennomsnittlige nytteverdier for helsetilstander PFS og progrediert sykdom (PD) via en MMRM (eng. *mixed models for repeated measures*). Ingen imputering av manglende verdier ble utført på grunn av den høye svarfrekvensen totalt sett. I J&Js grunnanalyse ble HRQoL verdsatt ved hjelp av tariffen fra den norske generelle befolkningen (24) (Tabell 22). Den danske og britiske tariffen (basert på *crosswalk* fra 5L til 3L) ble brukt i sensitivitetsanalyser (Tabell 23).

Tabell 22. Oversikt over nyttevekter fra MARIPOSA studien (kilde: J&J). Nyttevekter er utledet fra EQ-5D-5L med norske tariffen.

Health states	Mean utility value	SE	Notes
Progression-free	██████	██████	MARIPOSA. MMRM with compound symmetry correlation structure with a time component.
Progressed disease	██████	██████	MARIPOSA. MMRM with compound symmetry correlation structure without a time component.

Abbreviations: EQ-5D-5L: EuroQol Questionnaire, Five Dimensions, Five Levels; MMRM: Mixed model for repeated measures; SE: Standard error

Tabell 23. Nyttevekter J&J har inkludert i sensitivitetsanalyser.

Health State	Mean (SE) Utility Value	Source
UK tariff		
Progression-free		(17, 25, 26)
Progressed disease		
Danish tariff		
Progression-free		(17, 27)
Progressed disease		

Modellen inkluderer den negative effekten av grad ≥ 3 bivirkninger (TEAE) for HRQoL. Et nytteverditap på ██████ ble estimert fra MMRM hos progresjonsfrie deltakere i MARIPOSA. Dette tapet multipliseres med gjennomsnittlig kumulativ varighet av bivirkninger i år for hver hendelsestype fra grad ≥ 3 TEAE i MARIPOSA (samlet på tvers av behandlingsgrupper) for å beregne QALY-tap knyttet til AE (Tabell 24). Totalt QALY-tap for hver intervensjon beregnes deretter ved å multiplisere bivirkningsspesifikt QALY-tap med sannsynligheten for å oppleve den aktuelle bivirkningen. Dette samlede QALY-tapet anvendes deretter én gang på hver intervensjonsgruppe ved starten av modellens tidshorisont. Det totale nyttetapet grunnet AE var ██████ for henholdsvis amivantamab+lazertinib- og osimertinibarmen.

Tabell 24. Nyttetap ved uønskede hendelser (kilde: J&J).

AE	Mean Cumulative Duration (Days)	
Dermatitis acneiform	29.1	
Alanine aminotransferase increase	20.9	
Hypalbuminaemia	35.3	
Paronychia	41.6	
Infusion-related reaction	0.3	
Rash	29.6	
Pneumonia	14.1	
Pulmonary embolism	41.7	
Grade ≤ 2 VTE	159.6	
Total QALY decrement due to AE-amivantamab+lazertinib		
Total QALY decrement due to AE-osimertinib		

DMPs vurdering

EQ-5D-5L ble målt direkte i MARIPOSA, målefrekvensen var høy i PFS-tilstanden, svarprosenten var over [REDACTED] og ser lik ut på tvers av armene. Kvaliteten på HRQoL-dataene anses som høy, selv om det bemerkes at dette var en delvis åpen studie. Pasientene i intervensjonsarmen var klar over hvilket legemiddel de fikk, noe som kan ha påvirket svarene.

J&J verdsatte HRQoL ved hjelp av tariffer fra den norske generelle befolkningen (basert på Garratt et al.(24)) til tross for at den britiske tariffen var gjeldende på innleveringstidspunktet. Den norske tariffen har vært gjeldende for innleveringer fra september 2025. For konsistens med andre metodevurderinger i denne overgangsperioden velger DMP å bruke den britiske tariffen (basert på EQ-5D-3L *crosswalk*) i hovedanalysen, og tester den norske tariffen (basert på EQ-5D-5L) i en tilleggsanalyse. En aldersjusteringsindeks basert på Stavem et al. 2018 (28) brukes korrekt for den britiske tariffen, og indeksen med data fra Garratt et al. 2022 (29) brukes korrekt for den norske tariffen. Valg av tariff har moderat innvirkning på IKER.

Nytteverdiene ble modellert per helsetilstand og samlet på tvers av studiegruppene. Dette til tross for at resultater fra EQ-5D-5L-spørreskjemaet og EORTC-QLQ-C30-spørreskjemaet viser en trend mot dårligere nyttevekter i intervensjonsarmen. J&J valgte å modellere samlede nytteverdier for å fange opp variasjon i HRQoL over tid og samsvare med sykdomstilstandene i modellen. J&J argumenterer videre for at forskjellen i sikkerhetsprofil ble justert for ved å anvende QALY-reduksjoner på grunn av bivirkninger som en engangshendelse ved behandlingsstart, hvor den totale QALY-reduksjonen var større for amivantamab + lazertinib-armen vs. osimertinib-armen [REDACTED] Helsetilstandsspesifikk nytteverdi

med samlede nyttevekter på tvers av armene anses også å ta hensyn til fordelene ved den subkutane formuleringen av amivantamab, som ble brukt i grunnanalysen i innsendingen og som antas å være den mest klinisk relevante formuleringen i Norge. Resultater fra COCOON, SKIPPir, PALOMA-3 og PALOMA-2 tyder på at introduksjonen av s.c. amivantamab, kombinert med forbedrede sykdomsbehandlingsmetoder, vil forbedre den generelle pasientopplevelsen betydelig under behandling med amivantamab + lazertinib. Dette inkluderer reduksjon i bivirkninger og økning i opplevd livskvalitet. Ifølge J&J vil denne forbedringen sannsynligvis ha en positiv innvirkning på behandlingsspesifikk nytteverdi for amivantamab + lazertinib, og dermed gjøre den helsetilstandsspesifikke nytten (med samlede nyttevekter på tvers av armene) til et mer passende mål.

DMP anerkjenner argumentene fra J&J, men bemerker at disse er basert på antagelser, ettersom EQ-5D ikke ble fanget opp i studier med subkutan formulering. Ettersom empiriske data viser en trend mot dårligere verdier i intervensjonsarmen, ba DMP om en analyse med en modell som inkluderer behandlingsarmen, grad ≥ 3 bivirkninger hvis de forekom i $\geq 5\%$, og grad ≤ 2 VTE-hendelse som kovariater ved bruk av alle progresjonsfrie EQ-5D-score. MMRM med *autoregressiv* korrelasjon ble valgt på grunn av den laveste AIC blant korrelasjonsstrukturene testet. Samlede resultater fra denne modellen presenteres i Tabell 25 og viser en statistisk signifikant effekt for behandlingsarm selv om grad 3 AE og VTE tas med i betraktningen (dvs. AE og VTE forekomst er lik på tvers av armene). Forskjellen mellom armene (██████████ med den britiske tariffen, ██████████ med den norske tariffen) overgår J&Js måte å modellere forskjellen mellom armene kun basert på grad 3 AE-ene. J&J oppdaterte modellen med et alternativ for å inkludere behandlingsspesifikke nytteverdier, men satte VTE-nyttetap til null, da den positive koeffisienten (0,0035 med den norske tariffen) ble ansett som usannsynlig. I tillegg ble nyttetap på ██████████ lagt til for hver grad 3 AE inkludert i modellen. Modelldiagnostikk ble ikke presentert til tross for forespørsel.

DMP konkluderer med at bruk av armspesifikke nytteverdier er mer passende enn bruk av samlede nytteverdier i PFS-tilstanden. Det er en trend mot dårligere HRQoL i intervensjonsarmen, sannsynligvis på grunn av AE-profilen og administrasjonsmåten. Selv om forskjellen i nyttetap mellom behandlingsarmene knyttet til bivirkninger delvis er justert vekk i regresjonsanalysen, er forskjellen i nytteverdier til stede. Bruk av tilnærmingen foreslått av J&J, dvs. å bruke et totalt AE-nyttetap på ██████████ i intervensjonsarmen, undervurderer forskjellen i total nytteverdi mellom armene. DMP erkjenner imidlertid at samlede nytteverdier kan være mer passende for SC-administrasjon av amivantamab, men dette er basert på en antagelse.

I hovedanalysen velger DMP derfor å vekte de to scenariene; 70 % for behandlingsarmspesifikke nytteverdier og 30 % for samlede nytteverdier i PFS-tilstanden for SC-formuleringen. Fremgangsmetoden DMP har benyttet er forklart i avsnittet under;

For å veie disse to scenariene kjøres det to analyser i CUA-modellen; én med behandlingsarmspesifikke nytteverdier i PFS-tilstanden, og én med samlede nytteverdier i PFS-tilstanden. Alle andre innstillinger for kostnader og effekter er identiske mellom disse to scenariene. De inkrementelle QALY-ene og inkrementelle kostnader fra det førstnevnte scenariet multipliseres deretter med 0,70, og legges til de inkrementelle QALY-ene og inkrementelle kostnader fra det sistnevnte scenarioet, som multipliseres med 0,30. De vektete inkrementelle kostnadene divideres deretter med de vektete inkrementelle QALY-ene for å beregne en vektet IKER.

For en tilleggsanalyse med i.v. formuleringen velger DMP å bruke bare behandlingsarmspesifikke nytteverdier i PFS-tilstanden basert på empiriske data fra MARIPOSA.

Tabell 25. Modellresultater kun for progresjonsfri tilstand. MMRM med autoregressiv korrelasjonsstruktur. Den norske tariffen.

Effect	Estimate	SE	P-value	Type 3 tests p-value
Grade ≥ 3 AE	██████	██████	██████	██████
Grade 1–2 VTE	██████	██████	██████	██████
Treatment: amivantamab + Lazertinib	██████	██████	██████	██████
Treatment: Osimertinib	██████	██████	██████	

Tabell 26. Modellresultater kun for progresjonsfri tilstand. MMRM med autoregressiv korrelasjonsstruktur. Den britiske tariffen.

Effect	Estimate	SE	P-value	Type 3 tests p-value
Grade ≥ 3 AE	██████	██████	██████	██████
Grade 1–2 VTE	██████	██████	██████	██████
Treatment: amivantamab + Lazertinib	██████	██████	██████	██████
Treatment: Osimertinib	██████	██████	██████	

Nyttevekter for progrediert sykdom ██████ (britisk tariff) eller ██████ (norsk tariff)) ble modellert separat gjennom MMRM uten en tidskomponent og ved å samle verdier på tvers av armene. DMP aksepterer denne pragmatiske tilnærmingen, da den ikke forventes å ha forskjellige nytteverdier per arm. En alternativ tilnærming der progrediert tilstand ble modellert med PFS-tilstand og tidskomponent resulterte i usannsynlig høyere nytteverdier i den progredierte tilstanden.

J&J brukte en MMRM-modell for å analysere longitudinelle nytteedata, som er standard og akseptabel. Gjennomsnittlig progresjonsfri nytte estimeres i to trinn. Først ble syklusspesifikke gjennomsnittlige nytteverdier estimert. Deretter ble arealet under kurven for disse syklusspesifikke estimatene beregnet som forventet nytteverdi mens pasientene er i progresjonsfri tilstand. For en syklusspesifikk MMRM-analyse ekskluderte J&J pasienter som progredierte tidligere enn en spesifikk syklus. Dette ble stilt spørsmål ved av DMP på grunn av risikoen for å overestimere verdiene ved å ekskludere pasienter som progredierte tidligere. J&J forklarte at syklusspesifikt gjennomsnittlig nytteestimat må være representativt for kohorten som fortsatt er progresjonsfri i den helseøkonomiske modellen ved den syklusen. Pasienter som progredierte tidlig, kan ha forskjellige nytteverdier sammenlignet med pasienter som progredierer i senere sykluser. Å la data fra pasienter som progredierer tidlig påvirke gjennomsnittlige nytteestimer for senere sykluser, ville underestimere estimatet av gjennomsnittlig nytte for pasientene som fortsatt er progresjonsfrie i disse syklusene. Når data fra alle pasienter på alle tidspunkter brukes i én MMRM, påvirker pasienter som progredierer tidlig fortsatt gjennomsnittsestimatene i senere sykluser, ettersom MMRM behandler disse pasientene som om de hadde «manglende» data for senere sykluser. Derfor ble den gjennomsnittlige nytten for hvert PRO-vurderingstidspunkt estimert ved å bruke data kun fra de pasientene som var progresjonsfrie og i risikoen for progresjon på det tidspunktet. DMP anerkjenner disse

argumentene og er enig i den foreslåtte tilnærmingen. Dette anses imidlertid ikke som standardpraksis og vil ikke bli akseptert i fremtidige evalueringer uten grundig vurdering.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP benytter den britiske tariffen i sin hovedanalyse i tråd med gjeldende retningslinjer på innsendelsestidspunktet. Valget av tariff har stor innvirkning på IKER, og resultater ved bruk av norsk tariff synliggjøres i scenarioanalyser.

For s.c. amivantamab velger DMP å vekte to scenarioer for PFS-tilstanden med følgende vekter: 70 % for armspesifikke nyttevekter i PFS-tilstanden, 30 % for samlet nyttevekt [REDACTED]. Samlet nytteverdi for progredierte sykdom på [REDACTED] er brukt i likhet med J&J.

I tillegg analysen bruker DMP armspesifikke nyttevekter for i.v. amivantamab + lazertinib [REDACTED] vs. osimertinib [REDACTED] for PFS-tilstanden. Samlet nytteverdi på [REDACTED] er brukt for progredierte sykdom.

3.8 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.8.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

I J&J sin innsendte helseøkonomiske modell (juni 2025) ligger følgende administrasjon/formulering til grunn for amivantamab;

- Grunnanalyse; den subkutane formuleringen av amivantamab med administrasjon hver 4. uke (SC Q4W)
- Scenarioanalyse; den intravenøse formuleringen (IV)

Ettersom subkutan administrasjon av amivantamab hver 4. uke ennå ikke er godkjent av EMA, har DMP valgt å presentere den MT-godkjente subkutane administrasjonen annenhver uke (SC Q2W) i sin hovedanalyse. I tillegg har DMP valgt å presentere den intravenøse (IV) formuleringen av amivantamab, samt subkutan administrasjon hver 4. uke (SC Q4W) i tillegg analyser.

Legemiddelprisene i J&J sin analyse med subkutane formuleringer (SC Q2W og SC Q4W) er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), i henhold til gjeldende retningslinjer, med unntak av to subkutane styrker av amivantamab som ennå ikke har fått vedtak om maksimalpris. Prisen per mg er imidlertid ca. den samme for alle subkutane formuleringer. DMP har estimert pakningsprisen til de to pakningene uten prisvedtak. J&J har også selv lagt til grunn denne legemiddelprisen i den helseøkonomiske modellen.

Tabellene nedenfor oppsummerer forutsetningene i J&J sine analyser med subkutane formuleringer for beregning av legemiddelkostnad for amivantamab + lazertinib og osimertinib. DMP har oppdatert pakningsprisene per 01.09.2025. Det er for øvrig fremforhandlet konfidensielle priser for amivantamab og osimertinib som DMP vil benyttes i egne analyser som oversendes relevante aktører i Nye Metoder.

Tabell 27. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen (SC Q2W og SC Q4W). Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Legemiddelform og pakningsstørrelse	Dose (mg) pr enhet	Kostnad per pakning (NOK)
Amivantamab (Rybrevant)	Subkutan injeksjonsvæske 10 ml	1600	48 150
Amivantamab (Rybrevant)	Subkutan injeksjonsvæske 14 ml	2240	67 398
Amivantamab (Rybrevant)	Subkutan injeksjonsvæske 15 ml	2400*	██████
Amivantamab (Rybrevant)	Subkutan injeksjonsvæske 22 ml	3520*	██████
Lazertinib (Lazcluze)	Tablett, 28 stk.	240	88 630
Osimertinib (Tagrisso)	Tablett, 30 stk.	80	59 426

*Beregnet på bakgrunn av mg-pris for allerede godkjente doser, oppgitt av J&J. Prisvedtak er ikke fattet da legemiddelet ikke har MT.

Tabell 28. Legemiddelkostnader per syklus for intervensjon og komparator i J&J sine analyser med subkutane formuleringermaks. Priser i maksimal AUP ekskl. mva.

	Dose per administrasjon	Andel doser hoppet over	Andel planlagte doser administrert	Legemiddelkostnad per uke, induksjonssykluser (NOK)	Legemiddelkostnad per uke, andre behandlingssykluser (NOK)
Amivantamab SC Q2W	1600 mg	██████	██████	██████	██████
Amivantamab SC Q2W	2240 mg	██████	██████	██████	██████
Amivantamab SC Q4W	3520 mg	██████	██████	██████	██████
Amivantamab SC Q4W	4640 mg	██████	██████	██████	██████
Lazertinib	240 mg	██████	██████	██████	██████
Osimertinib	80 mg	██████	██████	██████	██████

Tilleggsanalyse: Intravenøs formulering

Legemiddelprisene i J & J sin innsendte analyse med intravenøs formulering er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), i henhold til gjeldende retningslinjer. Tabellene nedenfor oppsummerer forutsetningene J & J har lagt til grunn for beregning av legemiddelkostnad for amivantamab + lazertinib og osimertinib. DMP har oppdatert pakningsprisene per 01.09.2025.

Tabell 29. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen (iv). Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og legemiddelform	Dose (mg)	Kostnad per pakning (NOK)
Amivantamab	Konsentrat til intravenøs infusjon	350	14 644
Lazertinib	tablett, 28 stk.	240	88 630
Osimertinib	tablett, 30 stk.	80	59 426

Tabell 30. Legemiddelkostnader per syklus for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen (iv), maks. AUP ekskl. mva.

Legemiddel	Dose per administrasjon	Andel doser hoppet over	Andel planlagte doser administrert	Legemiddelkostnad per uke, induksjonssykluser (NOK)	Legemiddelkostnad per uke, andre behandlingssykluser (NOK)
Amivantamab	1050 mg	██████	██████	██████	██████
Amivantamab	1400 mg	██████	██████	██████	██████
Lazertinib	240 mg	██████	██████	██████	██████
Osimertinib	80 mg	██████	██████	██████	██████

DMPs vurdering

J & J forutsetter at det ikke forekommer hetteglassdeling, men har lagt til grunn en dosereduksjon (andel planlagte doser administrert, basert på MARIPOSA-studien. J&J argumenterer med at doseringen fra studiene med i.v.-formulering kan overføres til de subkutane formuleringene. For amivantamab er RDI ██████ for pasienter under 80 kg og ██████ for pasienter 80 kg og over. For lazertinib er andelen RDI ██████. At det gis færre doser enn planlagt skyldes som oftest bivirkninger i forbindelse med infusjon. I tillegg forutsetter J&J at noen doseadministrasjoner blir hoppet over (*dose skipping*), henholdsvis ██████ for pasienter under og over 80 kg for amivantamab. For lazertinib er andelen ██████. Både dosereduksjon (RDI) og doser som hoppes over er forutsatt konstant over tid. DMP anser disse forutsetningene som akseptable, men noterer seg at de har svært stor betydning for IKER. Dersom man setter RDI til 100 % øker IKER med ca. NOK 658 000 i hovedanalysen (SC Q2W). I tilleggssanalsene øker IKER med ca. NOK 990 000 (IV) og ca. 1 million i tilleggssanalsene (SC Q4). Dersom man i tillegg antar at ingen doser av amivantamab hoppes over øker IKER ytterligere med ca. NOK 596 000 i hovedanalysen.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger til grunn det samme som J&J, med unntak av at hovedanalysen er basert på subkutan administrasjon annenhver uke, mens tilleggssanalysene er basert på subkutan administrasjon hver 4. uke samt intravenøs administrasjon hver 2. uke.

3.8.2 Andre relevante legemiddelkostnader**Innsendt dokumentasjon***Etterfølgende behandling*

Med utgangspunkt i MARIPOSA-studien angir J&J i sin grunnanalyse at [REDACTED] i amivantamab+lazertinib-armen og [REDACTED] i osimertinib-armen vil motta aktiv behandling i 2. linje (se Kap. 3.6.1). Av disse vil [REDACTED] i begge behandlingsarmer også få aktiv behandling i 3. linje (Tabell 15). Kostnader relatert til etterfølgende behandling er modellert som en engangskostnad ved progresjon og omfatter, foruten kostnader knyttet til legemidlene, og ko-medisinering også kostnader knyttet til monitorering, administrasjon av legemidler og håndtering av bivirkninger. Det er ikke stor forskjell på de totale kostnadene forbundet med etterfølgende behandling mellom behandlingsarmene i J&J sin grunnanalyse; henholdsvis NOK 185 433 for amivantamab + lazertinib og NOK 196 659 for osimertinib. Fordeling av pasienter etter behandlingstype i 2. og 3. linje i J&J sin grunnanalyse er vist i tabellen nedenfor.

Tabell 31. Andel pasienter i 2. og 3. linje etter behandlingstype i firmaets grunnanalyse

Etterfølgende behandling	2. linje		3. linje	
	Amivantamab + lazertinib	Osimertinib	Amivantamab + lazertinib	Osimertinib
Platinabasert kjemoterapi	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
EGFR MoA/TKI eller TKI-basert regime	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ikke-platinabasert kjemoterapi	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
IO ± kjemoterapi ± VEGFi	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totalt	100 %	100 %	100 %	100 %

Legemiddelkostnaden per syklus i etterfølgende behandling i J&J sin grunnanalyse er vist i tabellen nedenfor:

Tabell 32. Dosering og legemiddelkostnader per syklus i etterfølgende behandling i firmaets grunnanalyse. Priser i NOK basert på maksimal AUP ekskludert mva.

Legemiddel	Behandlings-varighet	Dosering	Gj.snitt dose per adm.	Kostnad per uke i induksjons-syklus(er)	Kostnad per uke i andre behandlings-sykluser
Pemetreksed	Inntil progresjon	Hver 3. uke	840 mg	6 906	6 906
Karboplatin	4 sykluser	Hver 3. uke	550 mg	993	0
Cisplatin	4 sykluser	Hver 3. uke	126 mg	197	0
Osimertinib	Inntil progresjon	Daglig	80 mg	12 854	12 854
Docetaxsel	12 uker	Hver 3. uke	126 mg	2 815	0
Atezolizumab	Inntil progresjon	Hver 3. uke	1200 mg	13 880	13 880
Bevacizumab	Inntil progresjon	Hver 3. uke	1056 mg	9 666	9 666
Karboplatin	12 uker	Hver 3. uke	660 mg	1 985	0
Paklitaksel	12 uker	Hver 3. uke	336 mg	3 504	0

DMPs vurdering knyttet til etterfølgende behandling

Basert på innspill fra fagekspertene har DMP endret fordeling av behandling etter type i 2. og 3. linjer som vist i tabellen nedenfor. Totalt sett fører dette til at IKER øker med ca. NOK 13 000 sammenlignet med grunnanalysen.

Tabell 33. Andel pasienter i 2. og 3. linje etter behandlingstype, DMPs vurdering

Etterfølgende behandling	2. linje		3. linje	
	Amivantamab + lazertinib	Osimertinib	Amivantamab + lazertinib	Osimertinib
Platinabasert kjemoterapi	90 %	90 %	90 %	90 %
EGFR MoA/TKI eller TKI-basert regime	0 %	0 %	0 %	0 %
Ikke-platinabasert kjemoterapi	5 %	5 %	10 %	10 %
IO ± kjemoterapi ± VEGFi	5 %	5 %	0 %	0 %
Totalt	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100 %

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som J&J, men endrer fordeling av etterfølgende behandling i 2. og 3. linje som vist i tabellen ovenfor i tråd med tilbakemelding fra medisinske fageksperter. Samlet sett fører endringene til en liten økning i IKER på ca. NOK 13 000 sammenlignet med firmaets grunnanalyse.

3.8.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

J&J har i sin grunnanalyse anvendt enhetskostnader for subkutan og intravenøs administrasjon hentet fra DMPs Enhetskostnadsdatabase 2024, angitt til henholdsvis NOK 262 og NOK 3 555. For å komme fram til administrasjonskostnad per uke for amivantamab samt de intravenøse legemidlene i etterfølgende behandling er disse kostnadene multiplisert med antall administrasjoner per uke, justert for doser hoppet over («doses missed»).

DMPs vurdering

DMP har oppjustert enhetskostnaden for administrasjon i modellen til NOK 270 og NOK 3 665 for henholdsvis subkutan og intravenøs administrasjon (DMP Enhetskostnadsdatabase 2025).

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som J&J, men endrer enhetskostnaden for subkutan og intravenøs administrasjon. Dette fører til en liten økning i IKER på ca. NOK 400 i hovedanalysen (SC Q2W) og ca. NOK 200 (SC Q4W) og ca. NOK 6 000 (IV i tilleggssanalysene).

3.8.4 Kostnader ved uønskede hendelser**Innsendt dokumentasjon**

J&J har basert enhetskostnader for uønskede hendelser i sin grunnanalyse på DRG-vekter fra Innsatsstyrt finansiering (2025). Kostnadene for uønskede hendelser er i den helseøkonomiske modellen beregnet som en engangskostnad ved første syklus. En oversikt over kostnadene for den enkelte hendelse for amivantamab + lazertinib og osimertinib er vist i tabellen nedenfor:

Tabell 34. Enhetskostnader forbundet med uønskede hendelser

Tillstand	Kostnad/NOK	DRG-kode og beskrivelse
Økt alaninaminotransferase	3 047	DRG-kode 907O - Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre sykdommer i lever og galleveier
Hypoalbuminemi	3 972	DRG-kode 916O - Poliklinisk konsultasjon vedrørende sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet
Paronyki	1 796	DRG-kode 909O - Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre sykdommer i hud og underhud
Infusjonsrelatert reaksjon	1 796	DRG-kode 909O - Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre sykdommer i hud og underhud
Utslett	1 796	DRG-kode 909O - Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre sykdommer i hud og underhud
Lungeemboli	2 666	DRG-kode 905O - Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre kretsløpsykdommer
Grad ≤ 2 VTE	2 666	DRG-kode 905O - Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre kretsløpsykdommer
Lungebetennelse	1 958	DRG-kode 918O - Poliklinisk konsultasjon vedrørende infeksjons- og parasittsykdommer uten signifikant prosedyre

De totale kostnadene for uønskede hendelser i firmaets grunnanalyse (SC Q2W) er henholdsvis NOK 2 297 og NOK434 for amivantamab + lazertinib og osimertinib.

DMPs vurdering

DMP anser kostnadsanslagene som akseptable. Påvirkningen av å endre bivirkningskostnadene er undersøkt i en enveis sensitivitetsanalyse.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP legger til grunn det samme som J&J.

3.8.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

I sin grunnanalyse beregner J&J helsetilstandsspesifikke kostnader for stadiene progresjonsfri og post-progresjon. Disse omfatter rutinemessig overvåking og oppfølging.

Tabellen nedenfor viser identifiserte kostnadskomponenter samt størrelsesorden og forekomst per helsetilstand slik de framkommer i J&J sin grunnanalyse. Kostnadskomponentene og forekomsten er hentet fra tidligere metodevurderinger mens enhetskostnader er basert på bl.a. DMP sin enhetskostnadsdatabase (2024) og Legeforeningens Normaltariff (2024).

Tabell 35. Helsetilstandsspesifikke kostnader

Ressurs	Enhetskostnad (NOK)	Årlig ressursbruk	
		Progresjonsfri	Progrediert sykdom
Onkologisk poliklinisk besøk	855	4	6
Sykepleierbesøk	686	0	4
CT-scan(thorax)	2 600	4	4
Gjennomsnittlig årlig kostnad per helsetilstand (NOK)		13 818	18 272
Gjennomsnittlig ukentlig kostnad per helsetilstand (NOK)		265	350

Det er i den helseøkonomiske modellen også anslått oppfølgingskostnader for etterfølgende behandling. Blodprøver forekom i forbindelse med hver dose av pemetreksed (platina-basert kjemoterapiregime) i etterfølgende behandlinger. Enhetskostnad og frekvens for overvåking knyttet til pemetreksed er presentert i tabellen nedenfor.

Tabell 36. Ressursbruk og kostnader for pemetreksed (etterfølgende behandling) overvåking

Ressurs	Enhetskostnad (NOK)	Kilde	Frekvens	Kilde
Lab-blodprøve - Fullstendig blodtelling	304	Den Norske Legeforening, Normaltariff for fastleger og avtalespesialist. 701a Prøvetaking til laboratorieundersøkelse pluss 706f Hematologisk analyse med celleteller (trombocyttmåling, differensialtelling og MCV).	Hver 3. uke	Alimta SmPC (EMA 2025a)
Lab-blodprøve – Leverfunksjon	212	Den Norske Legeforening, Normaltariff for fastleger og avtalespesialist. 701a Prøvetaking til laboratorieundersøkelse pluss 708b Analyse av ALAT og GT.	Hver 3. uke	Alimta SmPC (EMA 2025a)
Lab-blodprøve – Nyrefunksjon	214	Den Norske Legeforening, Normaltariff for fastleger og avtalespesialist. 701a Prøvetaking til laboratorieundersøkelse pluss 708d Analyse av kreatinin.	Hver 3. uke	Alimta SmPC (EMA 2025a)

DMPs vurdering

DMP mener at kostnaden knyttet til konsultasjon hos onkolog er for lav da slike konsultasjoner forekommer i spesialisthelsetjenesten og ikke hos avtalespesialist. Vi har derfor tatt utgangspunkt i DRG904C (Poliklinisk konsultasjon vedr svulst i lunger, bronkier eller mediastinum) som tilsier en kostnad på NOK 3 700 i 2025. Kostnaden for et sykepleierbesøk er endret til NOK 692 i henhold til DMP sin Enhetskostnadsdatabase (2025). Enhetskostnaden for en CT-scan er samtidig justert ned til NOK 1 816,25 basert på gjeldende offentlige satser (se beregning i tabell nedenfor). Hva angår kostnader for diverse prøver i etterfølgende behandling er det noe uklart hvordan takstene er beregnet, men disse synes ikke å ha stor innvirkning på IKER og er derfor ikke endret.

Tabell 37. DMPs beregning av kostnad for CT-scan.

Spesifikasjon	Sats, NOK	Kommentar
Takstgrunnlag fra HELFO, refusjonskode C2, CT thorax, tosidig'	554	277,15 x 2, kode CT2, CT thorax, tosidig
Pasientegenandel	287	Egenandel, pasient
Sum	841	Skal utgjøre 40% av finansieringen
Fullfinansiering inkl. pasientegenandel	2103	
Netto fullfinansiering fra det offentlige	1816	

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som J&J, men endrer følgende: Enhetskostnaden for konsultasjon hos onkolog da konsultasjoner skjer i spesialisthelsetjenesten; Enhetskostnaden for sykepleierbesøk i henhold til DMP sin enhetskostnadsdatabase 2025. Kostnaden for en CT-undersøkelse er nedjustert i overensstemmelse med offentlige satser. Samlet fører disse endringene til en økning i IKER på ca. NOK 15 000.

3.8.6 Øvrige kostnader

Innsendt dokumentasjon

Transportkostnader knyttet til reise til og fra førstelinjebehandling ble inkludert i den helseøkonomiske modellen. Reisekostnaden ble beregnet basert på doseringsfrekvensen til amivantamab. Enhetskostnaden for reise var NOK 854 per besøk, og ble multiplisert med to for å reflektere tur-retur-reisen til og fra behandlingen (NOK 1 708). Enhetskostnaden ble hentet fra DMP sin enhetskostnadsdatabase (2024).

En engangskostnad knyttet til omsorg ved livets slutt ble også inkludert i modellen. Denne ble også hentet fra DMP sin enhetskostnadsdatabase (2024) og beløp seg til NOK 71 684.

DMPs vurdering

DMP har oppdatert reisekostnaden (en vei) i samsvar med enhetskostnadsdatabasen (2025) til NOK 864. Kostnaden ved livets slutt er ikke endret.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som J&J, men oppdaterer enhetskostnaden for transport i samsvar med siste versjon av enhetskostnadsdatabasen. Dette fører til en økning i IKER på ca. NOK 1200 i hovedanalysen og henholdsvis ca. NOK 700 og NOK 1200 i tilleggsanalysene for SC Q4W og IV.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Som nevnt innledningsvis har J&J sendt inn en grunnanalyse med subkutan administrasjon av amivantamab hver 4. uke. På forespørsel sendte J&J inn en oppdatert modell med behandlingsspesifikke nyttevekter 1. oktober, 2025. Resultatene fra den første analysen fra juni 2025 med norsk tariff, er vist i tabellen nedenfor.

Tabell 38. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse (SC Q4W, norsk tariff). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Amivantamab + lazertinib	Osimertinib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	5 247 275	1 863 930	3 383 346
Totale QALYs	3,86	2,89	0,96
Totale leveår	4,51	3,38	1,13
Kostnad (NOK) per vunnet QALY	3 512 315		
Kostnad (NOK) per vunnet leveår	2 986 437		

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse.

- Dokumentasjonspakken ble sendt inn før ny norsk EQ-5D-5L tariff ble tatt i bruk (01.09.25), og DMP har derfor endret tariff fra norsk til britisk (UK).
- DMP har endret administrasjonsfrekvensen fra s.c. Q4W til s.c. Q2W
- DMP har oppdatert legemiddelpriser til godkjent maksimal AUP per 01.09.25.
- Justert etterfølgende behandling til å være representativ for norsk klinisk praksis.
- Oppdatert administrasjonskostnader for subkutane og intravenøse behandlinger.
- Justert enhetskostnader for konsultasjon hos onkolog, sykepleier, CT-undersøkelse og kostnader forbundet med reisetid i tråd med prisjustering i enhetskostnadsdatabasen og oppdaterte offentlige satser.

DMP har i hovedanalysen vektet resultatene fra to ulike analyser. Den ene analysen har samlede nyttevekter (UK tariff) og den andre er med behandlingsspesifikke nyttevekter (UK tariff) (Tabell 44). Hovedanalysen er vektet 30 % og 70 %, henholdsvis, og vist i Tabell 40.

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i J&J sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 39. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i J&J sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	J&J sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i J&J sin grunnanalyse				3 512 315
Tariff	Norsk	UK	3.7.4	3 848 891 (+336 576)
Legemiddelpriser	Priser per 01.05.2	Priser per 01.09.25	3.8.1	3 420 342 (-91 973)
Etterfølgende behandling	Se tabell i 3.8.2	Se tabell i 3.8.2	3.8.2	3 525 139 (+12 824)
Enhetskostnader administrasjon	SC: NOK 262, IV: NOK 3 555	SC: NOK 270, IV: NOK 3 665	3.8.3	3 512 470 (+155)
Kostnad konsultasjon onkolog	854,69	3 700	3.8.4	3 528 803 (+16 488)
Kostnad sykepleierbesøk	686	692	3.8.4	3 512 328 (+13)
Kostnad CT-undersøkelse	2 600	1 816	3.8.5	3 508 627 (-3 688)
Reisekostnader	854	865	3.8.6	3 512 881 (+566)
Administrasjonsfrekvens	s.c. Q4W	s.c. Q2W	3.8.1	3 812 333 (+300 018)
Nyttevekter	100% samlede	30% samlede 70% behandlingsspesifikke	3.8.6	3 641 012 (+128 697)
Nyttevekter*	100% samlede	100% behandlingsspesifikke	3.8.6	3 699 028 (+186 713)

*kun relevant i tilleggssanalyse med i.v.-administrasjon

Resultater fra DMPs hovedanalyse.

Resultatene er vektet på nyttevekter, med 30% samlede og 70% behandlingsspesifikke i DMP sin hovedanalyse (Tabell 40). Resultatene for hver av de to analysene som brukes til å vekte er vist i scenario 4 og 5 i (Tabell 44). Alle resultatene fra DMP sin hovedanalyse er basert på doseringen av amivantamab Q2W.

Tabell 40. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse (SC Q2W). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. Vektete resultater (30% samlede, 70% behandlingsspesifikke nyttevekter), UK tariff.

	Amivantamab+lazertinib	Osimertinib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	5 482 235	1 880 389	3 601 846
Totale QALYs	3,49	2,65	0,84
Totale leveår	4,51	3,38	1,13
Kostnad (NOK) per vunnet QALY	4 311 073		
Kostnad (NOK) per vunnet leveår	3 179 304		

Resultater fra DMPs tilleggsanalyser:

Resultater fra tilleggsanalyse med subkutan formulering administrert Q4W, samt intravenøs administrasjon er vist i tabellene nedenfor. Tabelloverskriften presiserer hvilken nyttevekt som legges til grunn i de ulike resultatene.

Tabell 41. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs tilleggsanalyse (SC Q4W). Basert på estimert maksimal AUP uten mva*. Per pasient. Diskonterte tall. Vektete resultater (30% samlede, 70% behandlingsspesifikke nyttevekter), UK tariff.

	Amivantamab+lazertinib	Osimertinib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	5 193 815*	1 880 389	3 313 426*
Totale QALYs	3,49	2,65	0,84
Totale leveår	4,51	3,38	1,13
Kostnad (NOK) per vunnet QALY	3 965 861*		
Kostnad (NOK) per vunnet leveår	2 924 719		

*Beregnet på bakgrunn av mg-pris for allerede godkjente doser, oppgitt av J&J. Prisvedtak er ikke fattet da legemiddelet ikke har MT.

Tabell 42. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs tilleggsanalyse (IV). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. Resultater basert på 100% behandlingsspesifikke nyttevekter, UK tariff.

	Amivantamab+lazertinib	Osimertinib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	5 022 165	1 880 389	3 3 141 776
Totale QALYs	3,47	2,66	0,82
Totale leveår	4,51	3,38	1,13
Kostnad (NOK) per vunnet QALY	3 845 967		
Kostnad (NOK) per vunnet leveår	2 773 206		

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Sensitivitetsanalyser

Som det framgår av enveis sensitivitetsanalyser vist i tabellen nedenfor har verdien av nyttevektene en viss innvirkning på IKER. Forutsetninger knyttet til kostnader for bivirkninger og etterfølgende behandling synes imidlertid å ha mindre betydning for resultatene.

Tilleggsanalysene viser at valg av administrasjonsfrekvens, samt forutsetninger knyttet til nyttevekter, framskrivinger og tariff har størst innvirkning på IKER.

Tabell 43. Enveis sensitivitetsanalyse basert på DMPs hovedanalyse (SC Q2W), behandlingsspesifikke nyttevekter, UK tariff.

	Parameter	Verdi i hovedanalyse	Nedre parameterverdi	Øvre parameterverdi	IKER fra nedre parameterverdi	IKER fra øvre parameterverdi	Differanse IKER fra nedre parameterverdi	Differanse IKER fra øvre parameterverdi
1	Nyttevekt progresjonsfri, amivantamab + lazertinib*	■	■	■	4 546 898	4 282 737	137 300	-126 860
2	Nyttevekt progresjonsfri, osimertinib*	■	■	■	4 312 146	4 507 622	-97 451	98 025
3	Kostnader etterfølgende behandling**	205 272	102 636	410 544	4 362 379	4 504 033	-47 218	94 436
4	Nyttevekt, post-progresjon*	■	■	■	4 470 396	4 350 979	60 798	-58 619
5	Bivirkningskostnader, amivantamab + lazertinib***	2 297	1 148	22 970	4 408 191	4 434 906	-1 406	25 309

*95% konfidensintervall. ** variert med en faktor mellom 0,5 og 2. *** variert med en faktor mellom 0,5 og 10

Scenarioanalyser

DMP ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om amivantamab + lazertinib skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse basert på forutsetninger om parametrisering av TTDD, PFS og OS.

Tabell 44. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva. UK tariff.

	Parameter	Hovedanalyse	Scenario	Nyttevekter	Ink. kostnader	Ink. QALY	IKER
Parametriseringsanalyser							
1a	TTDD	Ekspontentiell for amivantanab og lazertinib, gamma for osimertinib	Generalisert gamma for amivantanab, Gompertz for lazertinib, loglogistisk for osimertinib	Samlet	3 627 357	■	4 097 456
1b	TTDD	Ekspontentiell for amivantanab og lazertinib, gamma for osimertinib	Generalisert gamma for amivantanab, Gompertz for lazertinib, loglogistisk for osimertinib	Behandlings-spesifikke	3 627 357	■	4 440 829
1	TTDD	Ekspontentiell for amivantanab og lazertinib, gamma for osimertinib	Generalisert gamma for amivantanab, Gompertz for lazertinib, loglogistisk for osimertinib	Vektet 30% samlet/ 70% behandlings-spesifikke	3 627 357	■	4 341 607
2a	PFS	Gammafunksjon i begge armene	Loglogistisk i begge armene	Samlet	3 598 198	■	4 030 229
2b	PFS	Gammafunksjon i begge armene	Loglogistisk i begge armene	Behandlings-spesifikke	3 598 198	■	4 436 245
2	PFS	Gamma-funksjon i begge armene	Loglogistisk i begge armene	Vektet 30% samlet/70% behandlingsspesifikke	3 598 198	■	4 306 102
3a	OS	Weibull i begge armene	Gammafunksjon i begge armene	Samlet	3 598 688	■	4 166 047
3b	OS	Weibull i begge armene	Gammafunksjon i begge armene	Behandlingsspesifikke	3 598 688	■	4 489 444
3	OS	Weibull i begge armene	Gammafunksjon i begge armene	Vektet 30% samlet/70% behandlingsspesifikke	3 598 688	■	4 387 273
Nyttevektgrunnlag for hovedanalysen							
4	Nyttevekter	Vektet 30% samlet/70% behandlingsspesif ikke	Samlede nyttevekter	NA	3 601 846	■	4 097 456
5	Nyttevekter	Vektet 30% samlet/70% behandlingsspesif ikke	Behandlingsspesifikke nyttevekter	NA	3 601 846	■	4 409 597

Nedenfor følger den samme tabellen med norsk tariff. Resultater for hovedanalysen er oppgitt i de nederste radene.

Tabell 45. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva. norsk tariff.

	Parameter	Hovedanalyse	Scenario	Nyttevekter	Ink. kostnader	Ink. QALY	IKER
Parametriseringsanalyser							
1a	TTDD	Ekspontentiell for amivantanab og lazertinib, gamma for osimertinib	Generalisert gamma for amivantanab, Gompertz for lazertinib, loglogistisk for osimertinib	Samlet	3 627 357	■	3 627 357
1b	TTDD	Ekspontentiell for amivantanab og lazertinib, gamma for osimertinib	Generalisert gamma for amivantanab, Gompertz for lazertinib, loglogistisk for osimertinib	Behandlings-spesifikke	3 627 357	■	4 033 304
1	TTDD	Ekspontentiell for amivantanab og lazertinib, gamma for osimertinib	Generalisert gamma for amivantanab, Gompertz for lazertinib, loglogistisk for osimertinib	Vektet 30% samlet / 70% behandlings-spesifikke	3 627 357	■	3 962 943
2a	PFS	Gammafunksjon i begge armene	Loglogistisk i begge armene	Samlet	3 598 198	■	3 176 084
2b	PFS	Gammafunksjon i begge armene	Loglogistisk i begge armene	Behandlings-spesifikke	3 598 198	■	4 020 334
2	PFS	Gamma-funksjon i begge armene	Loglogistisk i begge armene	Vektet 30% samlet / 70% behandlings-spesifikke	3 598 198	■	3 929 722
3a	OS	Weibull i begge armene	Gammafunksjon i begge armene	Samlet	3 598 688	■	3 822 363
3b	OS	Weibull i begge armene	Gammafunksjon i begge armene	Behandlingsspesifikke	3 598 688	■	4 051 406
3	OS	Weibull i begge armene	Gammafunksjon i begge armene	Vektet 30% samlet / 70% behandlings-spesifikke	3 598 688	■	3 979 862
DMP sin hovedanalyse							
6a	Grunnlag hovedanalyse, norsk tariff	NA	NA	Samlet	3 601 846	■	3 781 160
6b	Grunnlag hovedanalyse, norsk tariff	NA	NA	Behandlings-spesifikke	3 601 846	■	3 979 424
6	Hovedanalyse, norsk tariff	NA	NA	Vektet 30% samlet / 70% behandlings-spesifikke	3 601 846	■	3 917 796

Beskrivelse av scenarioanalyser (Tabell 44):

- 1) TTDD parametrisering: Generalisert gamma har den beste matematiske tilpasningen for amivantamab og testes i scenarioanalyse 1. Den gir mer pessimistisk framskrivning av TTDD enn eksponentiell. I samme scenario brukes en mer optimistisk Gompertz-funksjon for lazertinib. Gompertz har like god visuell tilpasning som eksponentiell for lazertinib, nest beste matematiske tilpasning og en avtagende hasardrate som passer den empiriske hasardraten. Loglogistisk testes i komparatorarmen grunnet god visuell tilpasning og den passende hasardformen. Dette resulterer i en liten økning i IKER som utelukkende er drevet av endringer i kostnader.
- 2) PFS parametrisering er også testet i et scenario. Loglogistisk gir den laveste AIC i komparatorarmen og nest lavest i intervensjonsarmen. Funksjonen testes i en scenarioanalyse grunnet ekstern validitet. Dette fører til en liten nedgang i IKER.
- 3) OS parametrisering: Gammafunksjonen har en god visuell tilpasning, men ligger på 4.plass i AIC-rangeringen (3 poengs forskjell fra Weibull). Den gir mer optimistisk OS projeksjon i begge armer enn Weibull, og testes i en scenarioanalyse grunnet ekstern validitet. Påvirkningen på ICER er minimal siden den relative effekten ikke endres vesentlig.
- 4) Scenario 4 danner grunnlaget for 30 % av den vektete hovedanalysen til DMP. Scenarioet viser resultatet dersom man kun la til grunn samlede nyttevekter i analysen.
- 5) Scenario 5 danner grunnlaget for 70 % av den vektete hovedanalysen til DMP. Scenarioet viser resultatet dersom man kun la til grunn behandlingsspesifikke nyttevekter i analysen.
- 6) Scenario 6 viser resultatet av DMP sin hovedanalyse (Tabell 40) hvis man anvende norsk tariff.

Tabell 45 viser de tilsvarende scenarioanalysene som i Tabell 44, men ved bruk av norsk tariff. Tallene for scenarioene og scenarioforklaringene korresponderer i de to tabellene, med unntak av scenario 6 i Tabell 45, som viser DMP sin hovedanalyse, samt bakgrunnsberegningene (a+b), med bruk av norsk tariff.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden av den aktuelle tilstanden.

Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med osimertinib.

Tabell 46. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) med UK tariff. Basert på DMP sin vektete hovedanalyse med hensyn til beregning av gjenværende QALYs.

Alder	A	62,3
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	18,4
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	2,9
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) prognose	P* _A	2,7
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	15,5

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 16 QALY.

Dokumentasjonspakken for metodevurderingen ble sendt inn før det ble obligatorisk med bruk av norsk EQ-5D-5L tariff. DMP har imidlertid gjort egne beregninger med bruk av denne for å belyse den eventuelle betydningen det har for analyseresultatene og APT:

Tabell 47. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) med norsk tariff. Basert på DMP sin vektete hovedanalyse med hensyn til beregning av gjenværende QALYs.

Alder	A	62,3
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	20
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	3,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) – justert	P* _A	3,2
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	16,9

Ettersom DMP sin hovedanalyse er basert på en vekting mellom samlede og behandlingsspesifikke nyttevekter, er det også beregnet APT for hver av disse analysene som korresponderer med resultatet i scenarioanalyse 4 og 5 i Tabell 44.

Tabell 48. Absolutt prognosetap i analysene som danner grunnlaget for DMPs hovedanalyse

Scenarioanalyse	Nyttevekter	APT
4	Samlede	16,9
5	Behandlingsspesifikke	16,8

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er kostnad for amivantamab + lazertinib sammenlignet med osimertinib basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

4,3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

3,2 millioner-NOK per vunnet leveår

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse. Scenarioanalyser på parametriske funksjoner viser begrenset effekt på IKER, med unntak av scenario for OS parametrisering der IKER øker med ca. NOK 70 000. Enveis sensitivitsanalyser for kostnader knyttet til bivirkninger og etterfølgende behandling viser også mindre utslag på IKER. Forutsetninger knyttet til nyttevekter har imidlertid en viss effekt og DMP har dermed vektet resultatene fra modeller med behandlingsspesifikke og samlede nyttevekter. Scenario på hovedanalysen med norsk tariff viser at valg av tariff har størst betydning for IKER, med en forskjell på ca. – 400 000 NOK.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Rybrevant + Lazcluze med fremskreden ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR Exon 19-delesjoner eller Exon 21-L858R substitusjonsmutasjoner i Norge.

J&J har antatt at 78 pasienter per år vil være kvalifisert for behandling med kombinasjonen Rybrevant + Lazcluze basert på en rekke antakelser samt data fra Kreftregisteret og andre kilder. Utgangspunktet for beregningen er antallet nye tilfeller av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) rapportert i Norge i 2023, som var 1646 (Kreftregisteret 2024). Av disse pasientene antas det at 91,2 % gjennomgår testing for EGFR-mutasjoner (Kreftregisteret 2024). Videre er det estimert at 11,5 % av de testede pasientene har EGFR-mutasjoner, og av disse har 90 % vanlige EGFR-mutasjoner.

Fra denne gruppen antas det at 50 % av pasientene er i en alder og helsetilstand som gjør dem egnet for behandling med Rybrevant + Lazcluze. De kliniske fagekspertene rekruttert til oppdraget antyder at det aktuelle pasientantallet er noe lavere på omtrent 50 per år, men uttrykker samtidig usikkerhet rundt anslaget. DMP har lagt fagekspertenes pasientanslag til grunn for budsjettberegningene. J&J antar derimot en gradvis økning i markedsandel for Rybrevant + Lazcluze som starter med [REDACTED] i år 5. DMP vurderer imidlertid at dersom Rybrevant + Lazcluze innføres, vil det benyttes for alle nye pasienter som er aktuelle, altså alle som er i en alder og helsetilstand som gjør dem egnet.

Tabell 49. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Rybrevant + Lazcluze dersom Rybrevant + Lazcluze blir innført	50	50	50	50	50
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Tagrisso, dersom Rybrevant + Lazcluze blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Tagrisso, dersom Rybrevant + Lazcluze IKKE blir innført	50	50	50	50	50

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 50. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Rybrevant + Lazcluze og Tagrisso. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Rybrevant + Lazcluze	2 234 729	1 480 599	1 000 665	695 644	493 796
Tagrisso	810 052	564 567	353 755	221 176	138 314

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for Rybrevant + Lazcluze og Tagrisso i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 49, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 50.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 51.

Tabell 51. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Rybrevant + Lazcluze til behandling av førstelinjebehandling av voksne pasienter med fremskreden ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR Exon 19-delesjoner eller Exon 21-L858R substitusjonsmutasjoner. (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	2026	2027	2028	2029	2030
Rybrevant + Lazcluze blir innført	111 736 466	185 766 398	235 799 648	270 581 835	295 271 658
Rybrevant + Lazcluze blir ikke innført	40 502 615	68 730 946	86 418 695	97 477 485	104 393 200
Budsjettvirkning av anbefalingen	71 233 852	117 035 451	149 380 953	173 104 350	190 878 458

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 191 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. Kreftregisteret. Årsrapport for lungekreft. 2024 [Available from: <https://www.fhi.no/publ/2025/nasjonalt-kvalitetsregister-for-lungekreft-2024/>].
2. Melosky B, Kambartel K, Häntschel M, Bennetts M, Nickens DJ, Brinkmann J, et al. Worldwide Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2022;26(1):7-18.
3. Bazhenova L, Minchom A, Viteri S, Bauml JM, Ou SI, Gadgeel SM, et al. Comparative clinical outcomes for patients with advanced NSCLC harboring EGFR exon 20 insertion mutations and common EGFR mutations. *Lung Cancer*. 2021;162:154-61.
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom 2024 [Available from: .
6. Leighl NB, Akamatsu H, Min Lim S, Cheng Y, Minchom AR, Marmarelis ME, et al. Subcutaneous amivantamab vs intravenous amivantamab, both in combination with lazertinib, in refractory EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer: Primary results, including overall survival, from the global, phase 3, randomized controlled PALOMA-3 trial. *ASCO Annual Meeting 2024*.
7. Store norske leksikon. Lungekreft. 2024 [Available from: <https://sml.snl.no/lungekreft>].
8. Cho BC, Filip E, Hayashi H, Thomas M, Lu S, Besse B, et al. MARIPOSA: phase 3 study of first-line amivantamab + lazertinib versus osimertinib in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Future Oncol*. 2022;18(6):639-47.
9. Cho BC, Lu S, Filip E, Spira AI, Girard N, Lee JS, et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2024;391(16):1486-98.
10. Leighl NB, Akamatsu H, Lim SM, Cheng Y, Minchom AR, Marmarelis ME, et al. Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor–Mutated Non–Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(30):3593-605.
11. Lim SM, Tan J-L, Mourão Dias J, Voon PJ, How SH, Zhou X, et al. Subcutaneous amivantamab and lazertinib as first-line treatment in patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the phase 2 PALOMA-2 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(17_suppl):LBA8612-LBA.
12. EMA. Summary of Product Characteristics, Rybrevant 2025 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybrevant-epar-product-information_en.pdf].
13. EMA. Summary of Product Characteristics, Lazcluze 2025 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lazcluze-epar-product-information_en.pdf].
14. Yang J.C.H., Kim Y.J., Lee S.H., et al. Amivantamab Plus Lazertinib vs Osimertinib in First-line EGFR-mutant Advanced NSCLC: Final Overall Survival from the Phase 3 MARIPOSA Study (Oral presentation). *European Lung Cancer Congress 2025*. 2025.
15. EMA. European Public Assessment Report, Type II Variation, Rybrevant 2024 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rybrevant-h-c-005454-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
16. EMA. European Public Assessment Report, Type II Variation, Rybrevant. 2025 [Available from: .

Appendiks A: Relevante pågående studier for amivantamab og lazertinib

Tabell 52. Relevante pågående studier for amivantamab og lazertinib.

COCOON	
Study ID (NCT number)	NCT06120140
Study design	Randomised, open-label, multicentre, international, phase II trial designed to evaluate the impact of enhanced versus standard dermatologic management on selected dermatologic adverse events among patients with locally advanced or metastatic EGFR-mutated NSCLC treated first-line with amivantamab + lazertinib. A sub-study will enrol participants from Arms A and B who experience specific new-onset or persistent DAEIs (Grade ≥ 2) during treatment with IV amivantamab and lazertinib. This sub-study aims to assess the reactive use of dermatologic treatment strategies in these participants. Patients were enrolled in 1:1 design.
Study location(s)	US, Argentina, Brazil, China, France, Germany, Republic of Korea, Malaysia, Spain, Taiwan, Turkey.
Population	This study is still recruiting patients. All participants were aged 18 years and older. Inclusion Criteria: • Have histologically or cytologically confirmed, locally advanced or metastatic NSCLC; Is treatment naïve and not amenable to curative therapy including surgical resection or (chemo) radiation. Adjuvant or neoadjuvant therapy for Stage I, Stage II or Stage IIIA disease is allowed if last dose administered more than 12 months prior to the development of locally advanced or metastatic disease • Have a tumour that harbours an EGFR ex19del or exon 21 L858R substitution, as detected by an FDA-approved or other validated test in a clinical laboratory improvement amendments)-certified laboratory (sites in the US) or an accredited local laboratory (sites outside of the US) in accordance with site standard of care • A participant with asymptomatic or previously treated and stable brain metastases may participate in this study. Participants with a history of symptomatic brain metastases must have had all lesions treated as clinically indicated (that is, no current indication for further definitive local therapy). Any definitive local therapy to brain metastases must have been completed at least 14 days prior to randomisation, and the participant can be receiving no greater than 10 mg prednisone or equivalent daily for the treatment of intracranial disease • Can have prior or concurrent second malignancy (other than the disease under study) which natural history or treatment is unlikely to interfere with any study endpoints, safety, or the efficacy of the study treatment(s) • Have an ECOG performance status of 0 to 1 • Sub-study inclusions: Participants must have new-onset or persistent (defined as non-responsive to SoC) Grade ≥ 2 specific DAEIs of the

	scalp, face, or body, as defined by NCI CTCAE Grading v5.0 for DAEIs (excluding paronychia) Exclusion Criteria: - History of uncontrolled illness, including but not limited to uncontrolled diabetes; ongoing or active infection (includes infection requiring treatment with antimicrobial therapy [participants will be required to complete antibiotics 1 week prior to starting background anticancer treatment] or diagnosed or suspected viral infection); active bleeding diathesis; impaired oxygenation requiring continuous oxygen supplementation; refractory nausea and vomiting, chronic gastrointestinal diseases, inability to swallow the formulated product, or previous significant bowel resection that would preclude adequate absorption of background anticancer treatment or doxycycline/minocycline; psychiatric illness, social situation, or any other circumstances that would limit compliance with study requirements; any ophthalmologic condition that is clinically unstable; pre-existing skin condition that would prevent adequate evaluations of dermatologic toxicity, as determined by the investigator - Medical history of interstitial lung disease, including drug-induced or radiation pneumonitis - Known allergy, hypersensitivity, or intolerance to the excipients of amivantamab, lazertinib, or to tetracyclines, doxycycline, minocycline, or their excipients or to any component of the enhanced dermatologic management - Participant has received any prior systemic treatment at any time for locally advanced stage III B/C or metastatic stage IV disease (adjuvant or neoadjuvant therapy for stage I, II or IIIA disease is allowed if last dose administered more than 12 months prior to the development of locally advanced or metastatic disease) - Participant has an active or past medical history of leptomeningeal disease - Sub-study exclusions: Participants who have received prior treatment for EGFR-induced DAEIs with JAK inhibitors (for Cohort A) or calcineurin inhibitors (for Cohort B)
Intervention	Experimental: Arm A and Subcutaneous (SC) Expansion Cohort: Enhanced Dermatologic Management Participants will receive enhanced dermatologic management to reduce toxicities in skin and nail with doxycycline tablet or minocycline capsule (100 mg twice daily for 12 weeks), clindamycin 1 % topical lotion, chlorhexidine 4% topical solution, and noncomedogenic skin moisturizer (once daily) during background anticancer treatment of advanced or metastatic EGFR-mutated NSCLC with amivantamab (1,050 mg for body weight less than 80 kg and 1,400 mg for body weight greater than or equal to 80 kg as IV infusion [Arm A], once weekly for the first 4 weeks, then once every 2 weeks) and subcutaneously (expansion cohort) (cycle 1: 1,600 mg or 2,240 mg once weekly based on body weight; cycles 2 onwards: 3,520 mg or 4,640 mg based on body weight on Day 1 of each 28-day cycle) with lazertinib (240 mg, tablet, once daily) until documented disease progression RECIST version 1.1). Sub-study: Experimental: Sub-study: Cohort A: Ruxolitinib Participants enrolled in Arms A and B of the main study who experience new-onset or persistent specific DAEIs (Grade greater than or equal to ≥ 2, as defined by NCI CTCAE v5.0) will be enrolled and receive reactive treatment with ruxolitinib 1.5% cream twice daily for up to 12

	weeks in the sub-study. Participants in the sub-study will continue to receive amivantamab and lazertinib.
Comparator	Active Comparator: Arm B: Standard-of-Care Dermatologic Management Participants will receive standard care for dermatologic management according to local practice to reduce dermatologic toxicities in skin and nail during background anticancer treatment of advanced or metastatic EGFR-mutated NSCLC with amivantamab administered as IV infusion plus lazertinib, dose and dosing schedule as same as experimental arm. Sub-study: Experimental: Sub-study: Cohort B: Tacrolimus Participants enrolled in Arms A and B of the main study who experience new-onset or persistent specific DAEIs (Grade ≥ 2, as defined by NCI CTCAE v5.0) will be enrolled and receive reactive treatment with tacrolimus 0.1% ointment twice daily for up to 12 weeks in the sub-study. Participants in the sub-study will continue to receive amivantamab and Lazertinib
Primary endpoint	Number of participants with grade greater than or equal to 2 DAEIs within 12 weeks after initiation of anticancer treatment.
Key secondary endpoints	Safety data – Number of AEs including VTEs and abnormalities in clinical laboratory values, based on NCI CTCAE v 5.0 PRO: PGI-S, EORTC-QLQ-C30, EQ-5D Efficacy: PFS, ORR, DoR
Primary data cut	Primary data cut is estimated for 07/11/2025
Estimated completion date	31/03/2026
Relevance of this study for the decision problem	Reduce any potential uncertainty in relation to safety profile of the intervention and provide data on management strategies.

CHRYSLIS	
Study ID (NCT number)	NCT02609776
Study design	An ongoing, phase Ib, non-randomised, single-arm, first-in-human, open-label, parallel, multicentre, 2-part, dose escalation study in adult patients (aged ≥ 18 years) with advanced NSCLC.
Study location(s)	The regions of enrolment included Australia, Canada, China, France, Japan, Korea, Republic of, Spain, Taiwan, United Kingdom and United States.
Population	Adult patients histologically or cytologically confirmed non-small cell lung cancer (NSCLC) that is metastatic or unresectable.
Intervention	Part 1: Amivantamab Monotherapy + Combination Dose Escalations. Combination treatments: Lazertinib + Amivantamab or carboplatin + pemetrexed + Amivantamab. Part 2: Amivantamab Monotherapy + Combination Dose Expansion. Combination treatments: Lazertinib + Amivantamab.
Comparator	N/A
Primary endpoint	• Part 1: ◦ Number of Participants With Dose Limiting Toxicity (DLT). • Part 2: ◦ Number of Participants With Adverse Events (AEs) and Serious AEs. ◦ Overall Response Rate (ORR) ◦ Duration of Response (DOR) ◦ Percentage of Participants With Clinical Benefit • Trough Serum Concentration (C_{trough}) of Amivantamab • Area Under the Curve From Time Zero to End of Dosing Interval (AUC_{tau}) of Amivantamab
Key secondary endpoints	• Maximum Serum Concentration (C_{max}) of Amivantamab • Time to Reach Maximum Observed Serum Concentration (T_{max}) of Amivantamab • Area Under the Serum Concentration-Time Curve From t₁ to t₂ Time (AUC[t₁-t₂]) of Amivantamab • Area Under the Curve From Time Zero to End of Dosing Interval (AUC_{tau}) of Amivantamab • Trough Serum Concentration (C_{trough}) of Amivantamab • Maximum Serum Concentration (C_{max}) of Lazertinib • Time to Reach Maximum Observed Serum Concentration (T_{max}) of Lazertinib • Trough Serum Concentration (C_{trough}) of Lazertinib • Accumulation ratio (R) of Amivantamab • Number of Participants With Anti-Drug Antibodies (ADA) • Progression-Free Survival (PFS) • Time to Treatment Failure (TTF) • Overall Survival (OS)
Primary data cut	2021-03-30
Estimated completion date	2025-06-30

Relevance of this study for the decision problem	Supportive evidence of the efficacy. Not used in the health economic analysis.
MARIPOSA-2	
Study ID (NCT number)	NCT04988295
Study design	An ongoing, phase III, randomised, open-label, parallel, multicentre trial.
Study location(s)	The regions of enrolment included Argentina, Belgium, Brazil, Bulgaria, Canada, China, Czechia, Denmark, France, Germany, Hong Kong, India, Israel, Italy, Japan, Korea, Republic of, Malaysia, Mexico, Netherlands, Poland, Portugal, Puerto Rico, Russian Federation, Spain, Sweden, Taiwan, Turkey, United Kingdom and United States.
Population	Adult patients with at least 1 measurable lesion, according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1, that has not been previously irradiated and with histologically or cytologically confirmed, locally advanced or metastatic, non-squamous NSCLC, characterized at or after the time of locally advanced or metastatic disease diagnosis by either EGFR Exon 19del or Exon 21 L858R mutation.
Intervention	Lazertinib + Amivantamab + Pemetrexed + Carboplatin
Comparator	Carboplatin + Pemetrexed
Primary endpoint	Progression-Free Survival (PFS) According to RECIST v1.1 Guidelines as Assessed by Blinded Independent Central Review (BICR).
Key secondary endpoints	• Objective Response as Assessed by BICR • Overall Survival (OS) • Duration of Response (DoR) • Time to Subsequent Therapy (TTST) • Progression-Free Survival After First Subsequent Therapy (PFS2) • Time to Symptomatic Progression (TTSP) • Intracranial PFS • Intracranial Objective Response Rate (ORR) as Assessed by BICR • Intracranial Duration of Response (DOR) as Assessed by BICR • Time to Intracranial Disease Progression as Assessed by BICR • Number of Participants with Adverse Events (AEs) • Number of Participants with Clinical Laboratory Abnormalities • Serum Concentration of Amivantamab • Plasma Concentration of Lazertinib • Number of Participants with Anti-Amivantamab Antibodies • Non-Small Cell Lung Cancer - Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ) • European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC-QLQ-C30) Score • Patient Reported Outcomes Measurement Information System-Physical Function (PROMIS-PF)
Primary data cut	2023-07-10
Estimated completion date	2025-12-08
Relevance of this study for the decision problem	Supportive evidence of the efficacy. Not used in the health economic analysis.

PALOMA-3	
Study ID (NCT number)	NCT05388669
Study design	A Phase 3, open-label, randomised study of lazertinib with subcutaneous amivantamab compared with intravenous amivantamab in patients with EGFR-mutated advanced or metastatic NSCLC After Progression on Osimertinib and Chemotherapy
Study location(s)	US, Argentina, Australia, Brazil, Canada, China, France, Israel, Italy, Japan, Republic of Korea, Malaysia, Poland, Portugal, Spain, Taiwan, Thailand, Turkey, UK.
Population	Inclusion Criteria: - Aged 18 years or above - Have histologically or cytologically confirmed, advanced or metastatic NSCLC, characterized by either EGFR ex19del or Exon 21 L858R mutation - Have progressed on or after osimertinib (or another approved 3rd generation EGFR TKI) and platinum-based chemotherapy (irrespective of order). a) The 3rd generation EGFR TKI must have been administered as the first EGFR TKI for metastatic disease or as the second TKI after prior treatment with first- or second-generation EGFR TKI in participants with metastatic EGFR T790M mutation positive NSCLC. b) Participants who decline or are otherwise ineligible for chemotherapy may be enrolled after discussion with the medical monitor. c) Any adjuvant or neoadjuvant treatment, whether with a 3rd generation EGFR TKI or platinum-based chemotherapy, would count towards the prior treatment requirement if the participant experienced disease - Have at least 1 measurable lesion, according to RECIST version 1.1 - Have an ECOG performance status of 0 to 1 - Any toxicities from prior anticancer therapy must have resolved to CTCAE Version 5.0 Grade 1 or baseline level (except for alopecia [any grade], Grade less than or equal to ($\leq$) 2 peripheral neuropathy, and Grade $\leq$2 hypothyroidism stable on hormone replacement) Exclusion Criteria: - Participant has received cytotoxic, investigational, or targeted therapies beyond one regimen of platinum-based chemotherapy and EGFR inhibitors - Participant has received radiotherapy for palliative purposes less than 7 days prior to randomization - Participant has symptomatic or progressive brain metastases - Participant has leptomeningeal disease, or participant has spinal cord compression not definitively treated with surgery or radiation - Participant has uncontrolled tumour-related pain - Participant has a medical history of ILD, including drug-induced ILD or radiation pneumonitis Enrolment (actual): 418 (206 patients in the amivantamab SC arm and 212 patients in the amivantamab IV arm)
Intervention	Lazertinib with amivantamab SC-CF. Lazertinib 240 mg will be administered orally once daily. Participants will receive amivantamab subcutaneous and co-formulated with recombinant human hyaluronidase (SC-CF), 1,600 mg/ 2,240 mg depending on the body weight by manual injection.
Comparator	Lazertinib with amivantamab (IV). Lazertinib 240 mg will be administered orally once. Participants will receive amivantamab, 1,050 mg or 1,400 mg depending on the body weight as an IV infusion.

Primary endpoint	Observed Serum Concentration (Ctough) of amivantamab at Pre-dose of cycle 2 day 1 [time frame: cycle 2 day 1 (28 days cycle)]. Ctough is the observed serum concentration of amivantamab at pre-dose of cycle 2 day 1 immediately prior to the next drug administration. Area under the concentration time curve from day 1 to day 15 (AUC [day 1-15]) of amivantamab of cycle 2 [time frame: cycle 2 day 1 to cycle 2 day 15 (28 days cycle)]. AUC (day 1-15) defined as area under the concentration time curve from cycle 2 day 1 to day 15.
Important secondary endpoint(s)	Efficacy: ORR, PFS, OS Safety: AEs and laboratory abnormalities, IRRs PRO: TASQ Process: Participant chair time, Duration of treatment administration time, Active healthcare provider time for drug preparation, treatment administration and posttreatment monitoring, Participant time in treatment room
Observation time	At the time of the 3 January 2024 data cut-off, the median follow-up was 7.0 months (range: 0.1, 14.4).
Data cuts	Study start: 2022-08-05 Primary analysis data cut: 2024-01-03 Data cut underlying the application: 2024-01-03 Study completion: 2025-12-31 (estimated)
Was the study part of the EMA MA approval process relevant for this STA?	☒ Yes ☐ No
PALOMA-2	
Study ID (NCT number)	NCT05498428
Study design	A phase 2, global, open-label, parallel cohort study of SC amivantamab in multiple regimens in patients with advanced or metastatic solid tumours including EGFR-mutated NSCLC. Allocation is non-randomised.
Study location(s)	US, Brazil, China, France, Germany, Israel, Italy, Japan, Republic of Korea, Malaysia, Spain, UK.
Population	Inclusion Criteria: Participant must have histologically or cytologically confirmed, locally advanced or metastatic, NSCLC that is not amenable to curative therapy including surgical resection or chemoradiation. Additional Cohort (1,5 or 6) specific disease requirements include: • Cohorts 1, 5, and 6: EGFR ex19del or Exon 21 L858R mutation; • Cohorts 1,5, and 6: Participant should not have received any prior systemic therapy for locally advanced or metastatic NSCLC. • All cohorts except Cohort 4: Participants must have at least 1 measurable lesion, according to RECIST version 1.1. If the only target lesion has been previously irradiated, it must show signs of disease progression since radiation was completed. If only 1 non-irradiated measurable lesion exists, which undergoes a biopsy and is acceptable as a target lesion, the baseline tumour assessment scans should be performed at least 14 days after the biopsy

	• May have a prior or concurrent second malignancy (other than the disease under study) which natural history or treatment is unlikely to interfere with any study endpoints of safety or the efficacy of the study treatment(s) • Have adequate organ (renal, hepatic, haematological, coagulation and cardiac) functions • Participant must have ECOG status of 0 or 1 • Cohort 6: Must be eligible for, and agree to comply with, the use of prophylactic anticoagulation with a direct oral anticoagulant or a low molecular weight heparin during the first 4 months of study treatment • A participant must agree not to donate eggs (ova, oocytes) or freeze for future use for the purposes of assisted reproduction during the study and for a period of 6 months after receiving the last dose of study treatment. Female participants should consider preservation of eggs prior to study treatment as anti-cancer treatments may impair fertility Exclusion Criteria: • Participant has a medical history of ILD, including drug induced ILD or radiation pneumonitis • Participant has a history of hypersensitivity to any excipients of the investigational products to be used in their enrolment cohort • Participant has received a live or live attenuated vaccine within 3 months before Cycle 1 Day 1. The seasonal influenza vaccine and non-live vaccines against Coronavirus disease 19 are not exclusionary • For all cohorts (with regimens potentially including lazertinib): Participant is currently receiving medications or herbal supplements known to be potent Cytochrome (CYP3A4/5) inducers and is unable to stop use for an appropriate washout period prior to Cycle 1 Day 1 • Other clinically active liver disease of infectious origin • Participant has a history of clinically significant cardiovascular disease including, but not limited to: a) All cohorts: diagnosis of deep vein thrombosis or pulmonary embolism within 1 month prior to the first dose of study treatment(s), or any of the following within 6 months prior to the first dose of study treatment(s): myocardial infarction, unstable angina, stroke, transient ischemic attack, coronary/peripheral artery bypass graft, or any acute coronary syndrome. Clinically non-significant thrombosis, such as non-obstructive catheter-associated clots, are not exclusionary; b) All cohorts (with regimens potentially including lazertinib): Participant has a significant genetic predisposition to venous thromboembolic events (VTE; such as Factor V Leiden); c) All cohorts (with regimens potentially including lazertinib): Participant has a prior history of VTE and is not on appropriate therapeutic anticoagulation as per NCCN or local guidelines; d) prolonged corrected QT interval by Fridericia (QTcF) interval greater than (>) 480 milliseconds (msec) or clinically significant cardiac arrhythmia or electrophysiologic disease (example, placement of implantable cardioverter defibrillator or atrial fibrillation with uncontrolled rate); e) uncontrolled (persistent) hypertension: systolic blood pressure >160 mmHg(s); diastolic blood pressure >100 mmHg; f) Congestive heart failure defined as NYHA class III-IV or hospitalization for congestive heart failure (any NYHA class) within 6 months of treatment initiation at Cycle 1/day 1; g) pericarditis/clinically significant pericardial effusion; h) myocarditis; i) baseline left ventricular ejection fraction below the institution's lower limit of normal at screening, as assessed by echocardiogram or multi-gated acquisition scan • Participant has symptomatic brain metastases. A participant with asymptomatic or previously treated and stable brain metastases may participate in this study. Participants who have received definitive radiation or surgical treatment for symptomatic or unstable brain metastases and have been clinically stable and asymptomatic for at least 2 weeks before Screening are eligible, provided they have been either off corticosteroid treatment or are receiving low-dose corticosteroid treatment (less than or equal to [$\leq$] 10 mg/day prednisone or equivalent) for at least 2 weeks prior to treatment allocation
--	--

	Enrolment (estimated) 390 – recruiting.
Intervention	Cohort 1 (ex19del/Exon21 L858R NSCLC, 1L, Previously Untreated): Amivantamab (Q2W) + Lazertinib Cohort 5 (ex19del/Exon21 L858R NSCLC, 1L, Previously Untreated): Amivantamab (Q4W) + Lazertinib Cohort 6 (ex9del/Exon21L858R, NSCLC1L, Previously Untreated): Amivantamab (Q2W)+ Lazertinib + Anticoagulant
Comparator	Not applicable
Primary endpoint	ORR based on investigator assessment.
Key secondary endpoints	Efficacy data: PFS, OS, Duration of response Safety data: Number of AEs including VTEs and abnormalities in clinical laboratory values PROs: Patient Global Impression of Change (PGIC) Scale Score and Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS) Scale Score
Observation time	The median follow-up at the data cut-off (January 6, 2024) was 10.0 months for Cohort 1 and 6.1 months for Cohort 6, though it should be noted that the study is still ongoing.
Data cuts	Study start: 2022-11-11 Primary analysis data cut: 2025-10-31 (estimated) Data cut underlying the application: 2024-01-06 Study completion: 2026-08-05 (estimated)
Was the study part of the EMA MA approval proses relevant for this STA?	☒ Yes ☐ No

Appendiks B: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

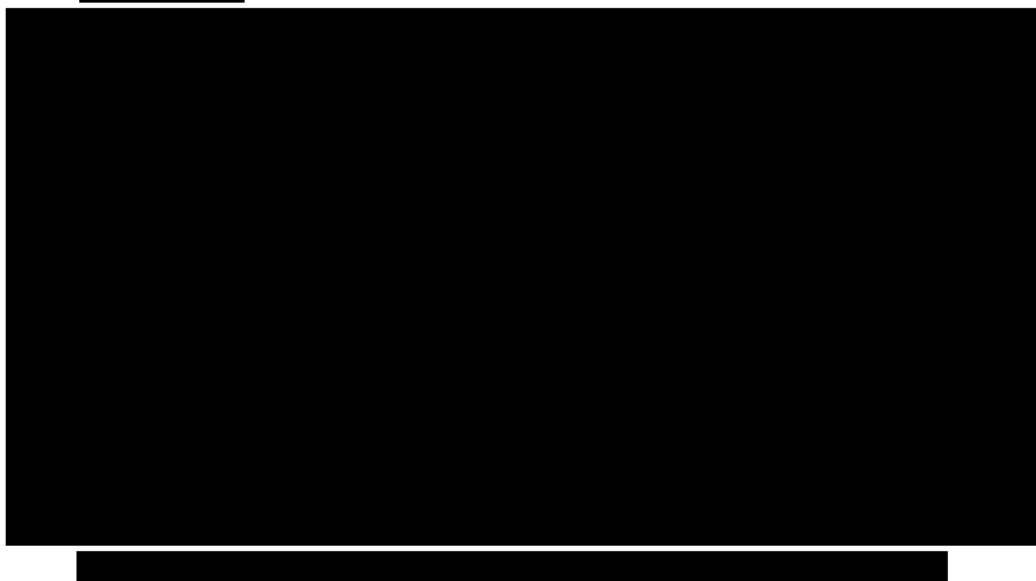
Generelt

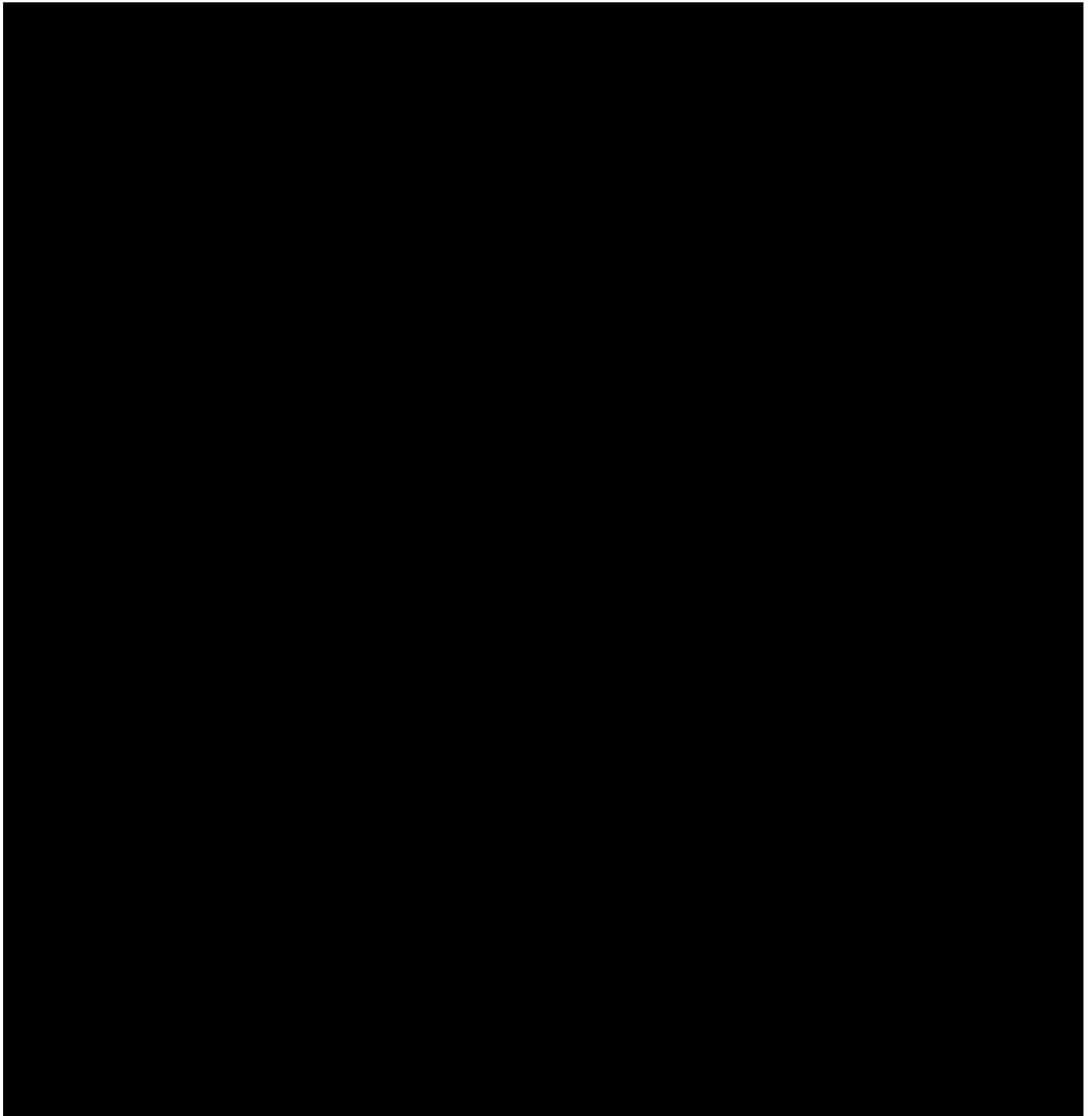
Tabell 53. Dokumentasjon levert av J&J for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer

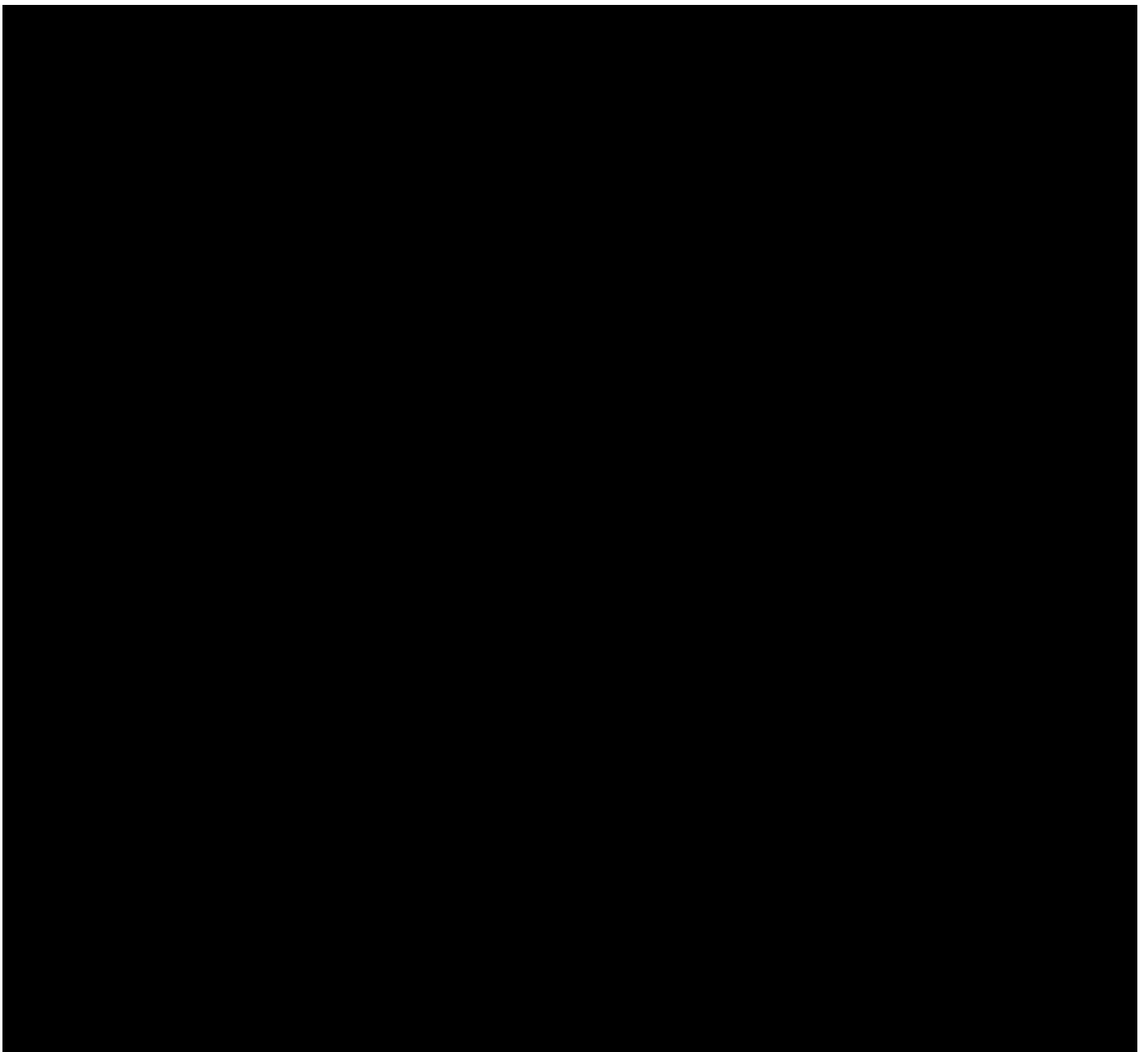
Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av J&J
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Log-kumulativ hasardplott</i> <i>Schoenfeld residualplott</i> <i>Quantile-Quantile-plot</i>	Ja
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Akaike Information Criterion (AIC)</i> <i>Bayesian Information Criterion (BIC)</i>	Ja
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra <studienavn> og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra <studienavn> (for alle parametriserte endepunkter)	Ja
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene ved hjelp av: <i>Eksterne data (f.eks. registerdata, resultater fra studier i tidligere faser, sammenlignbare metodevurderinger, etc.)</i> <i>Innspill fra medisinske fageksperter med kjennskap til norsk klinisk praksis</i>	Ja

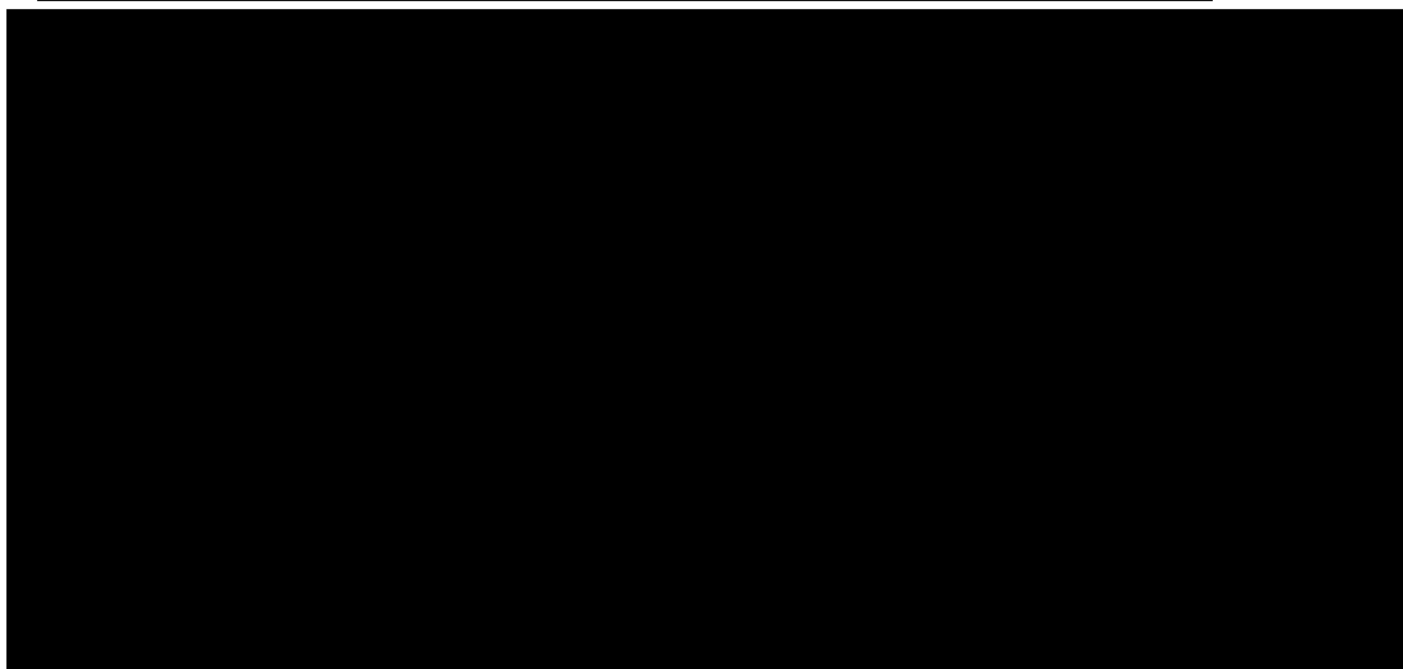
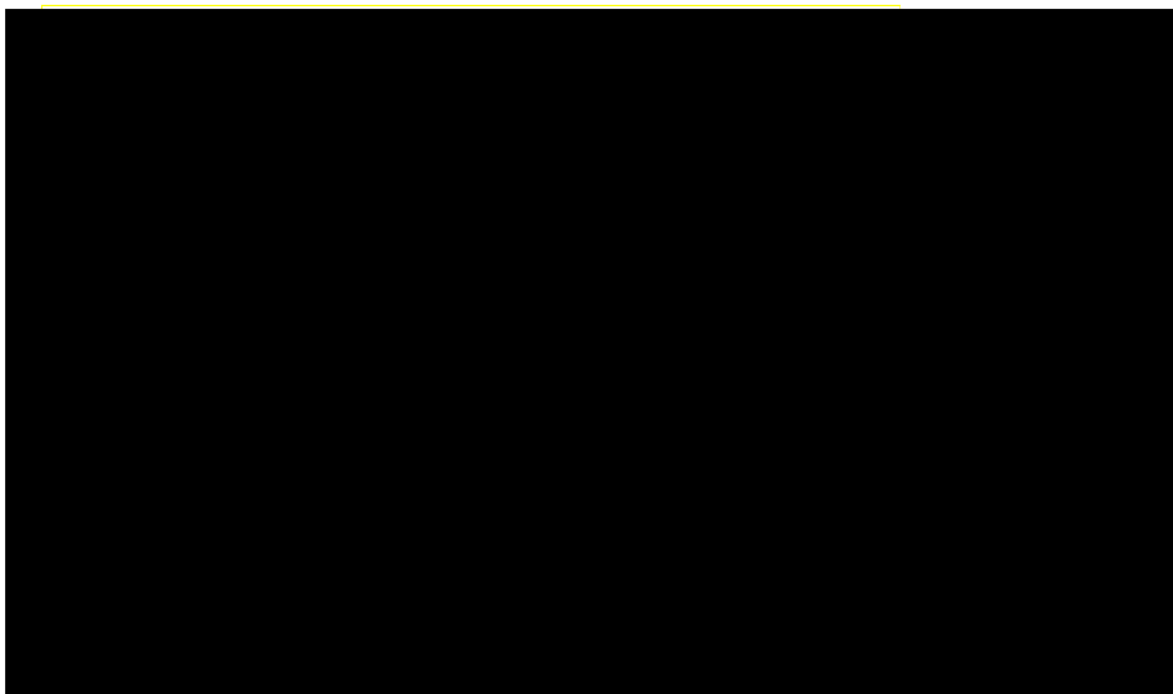
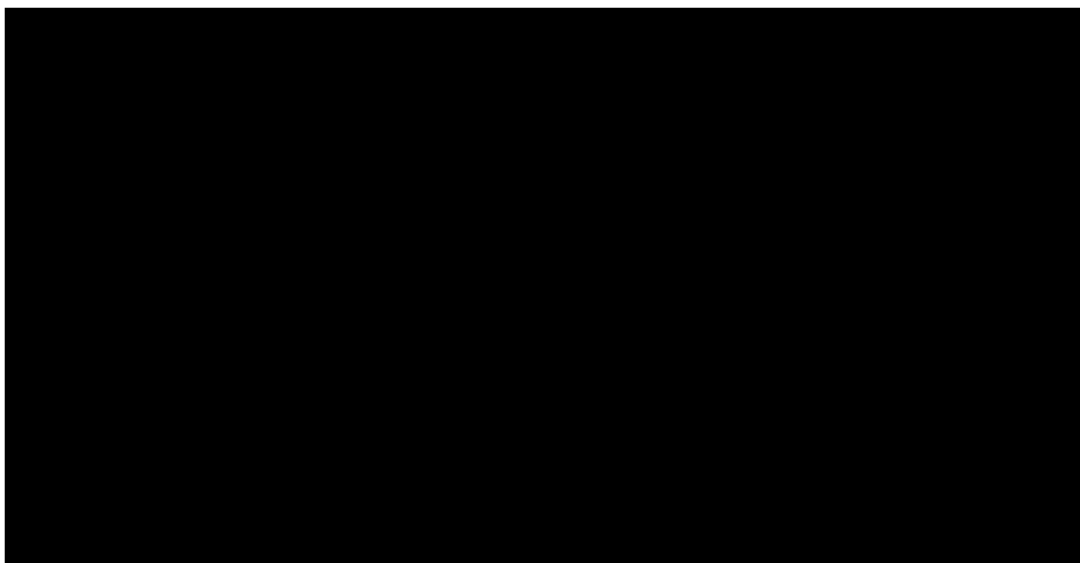
Behandlingsvarighet

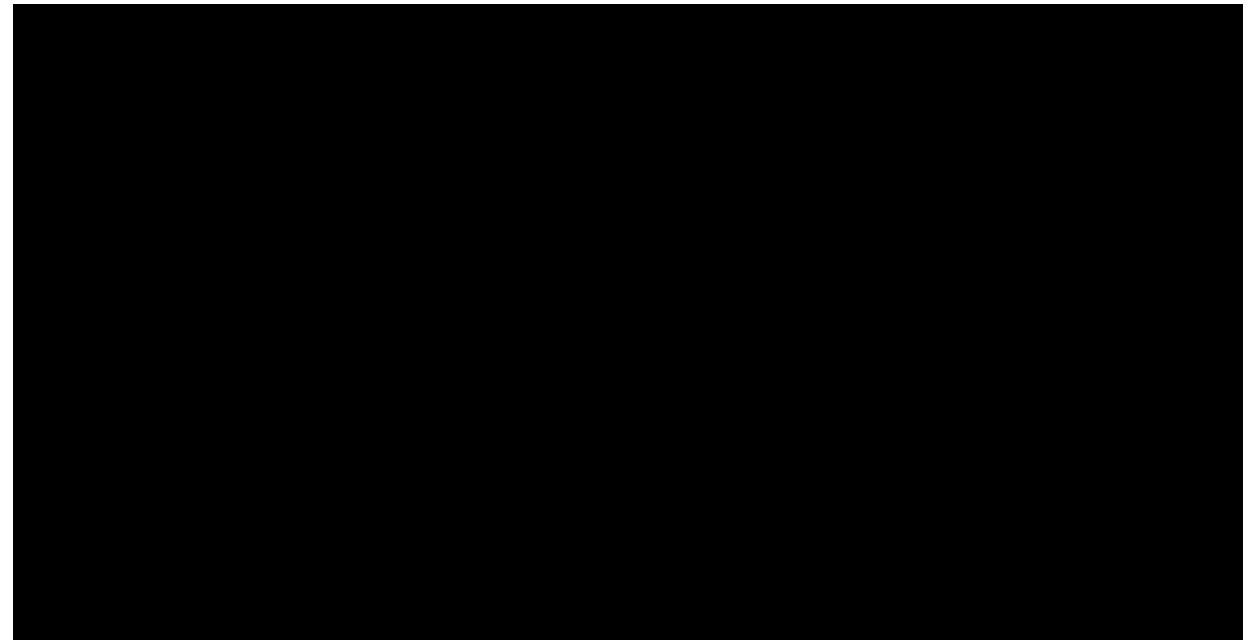
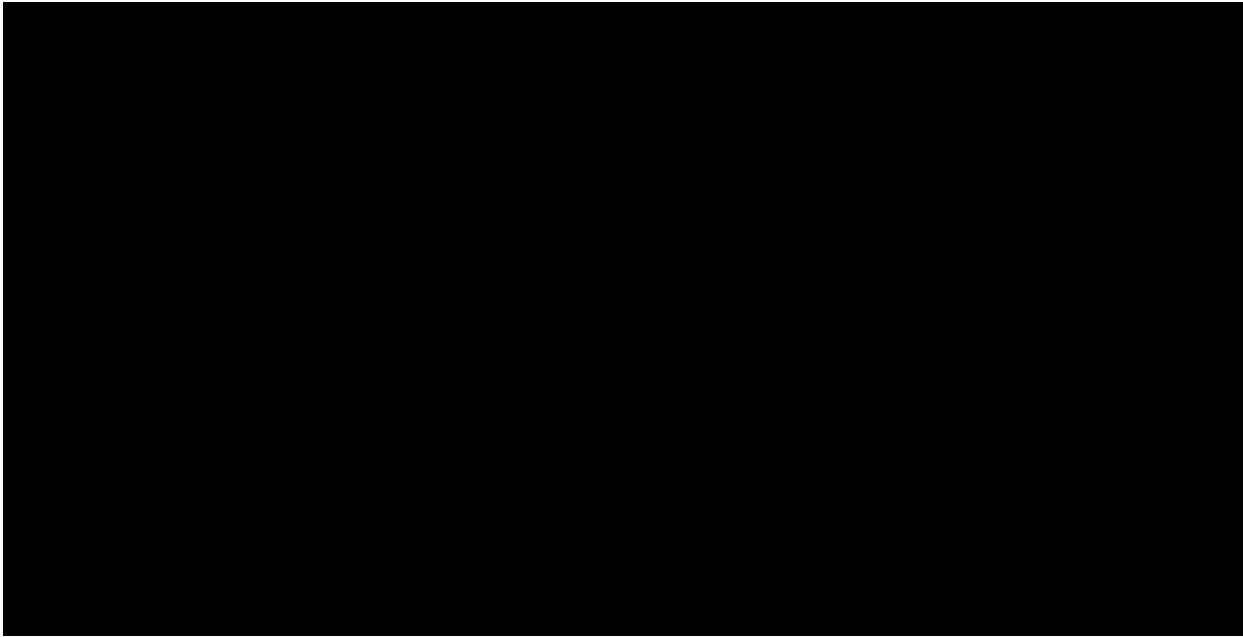
Amivantamab

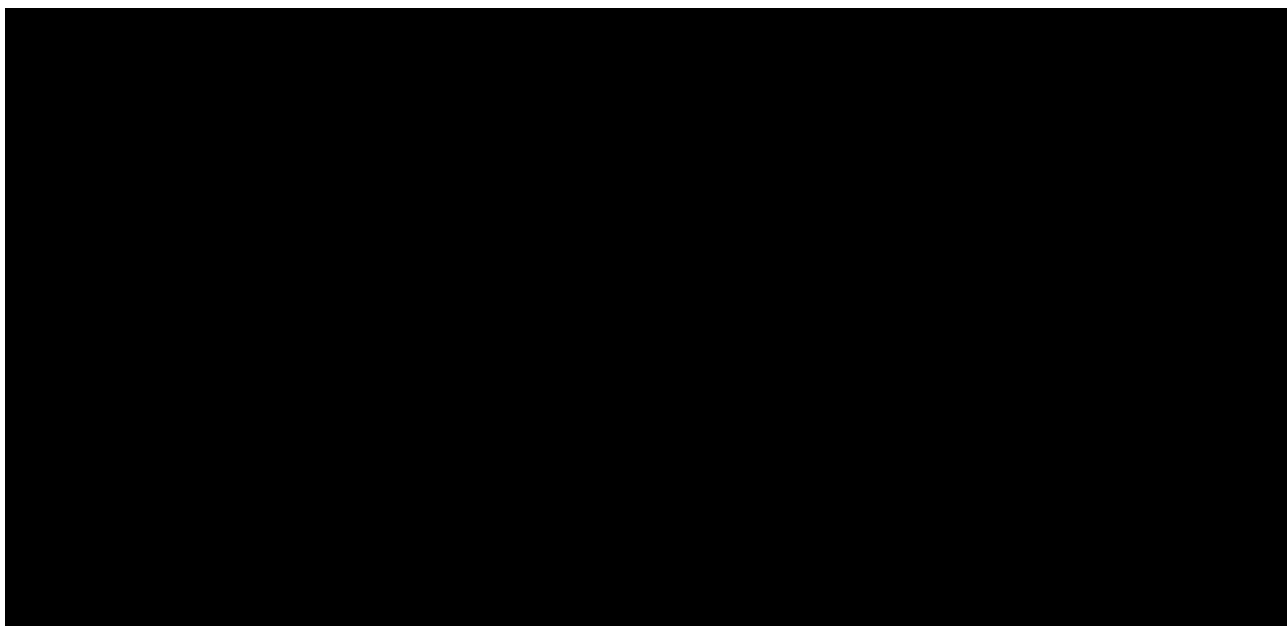
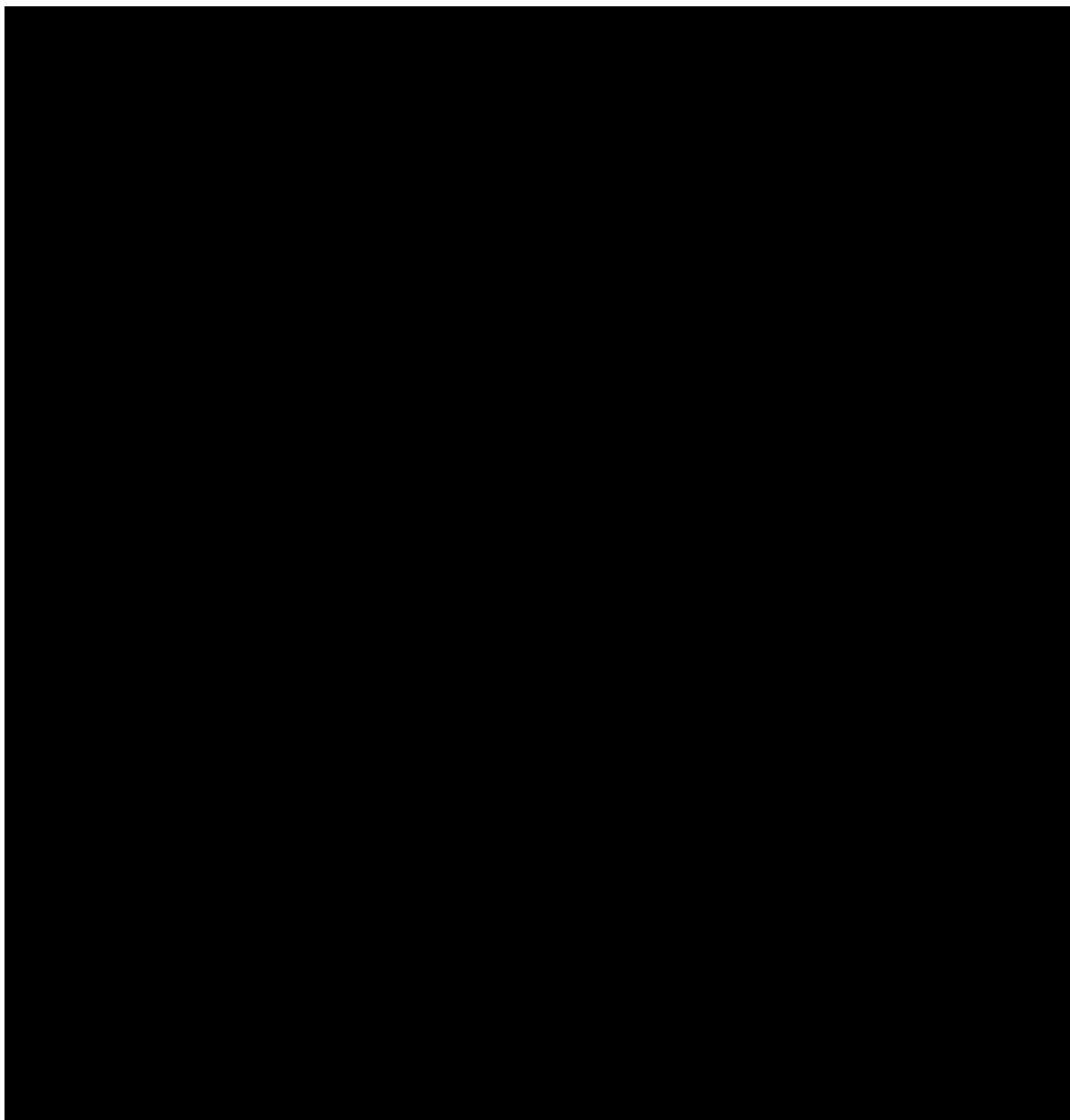


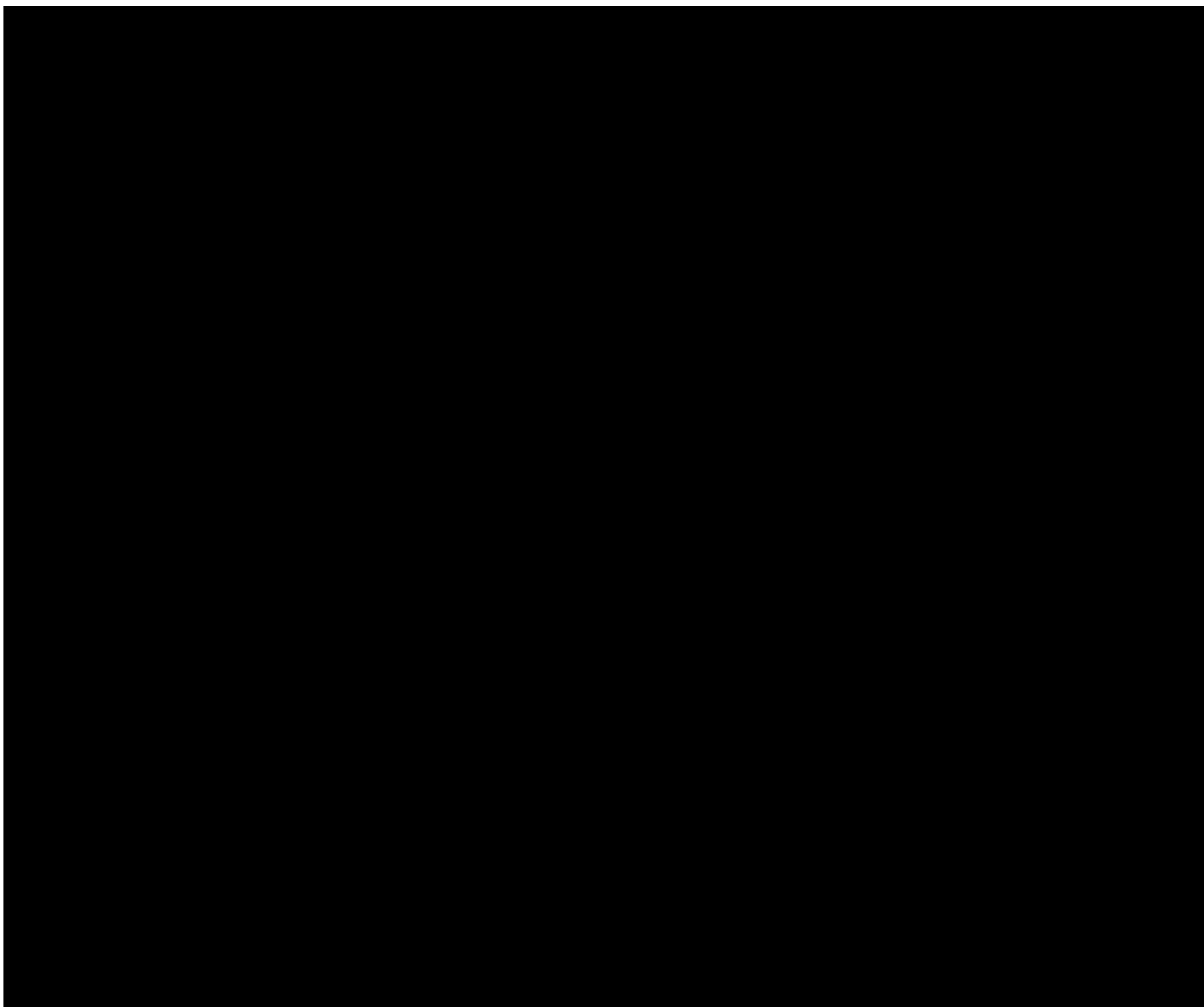
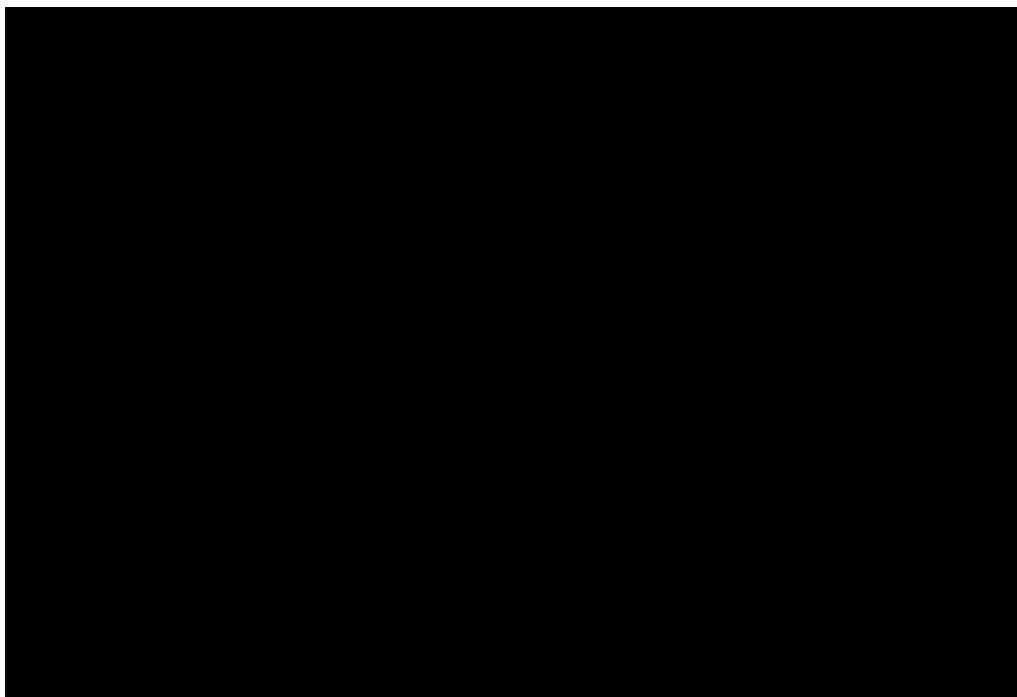


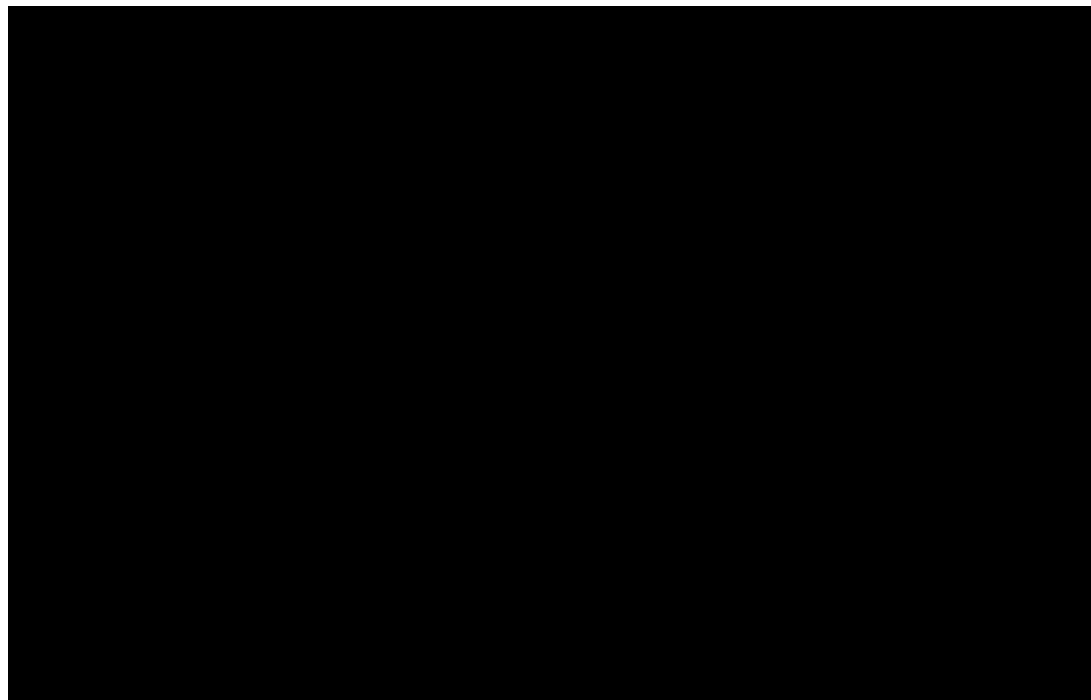
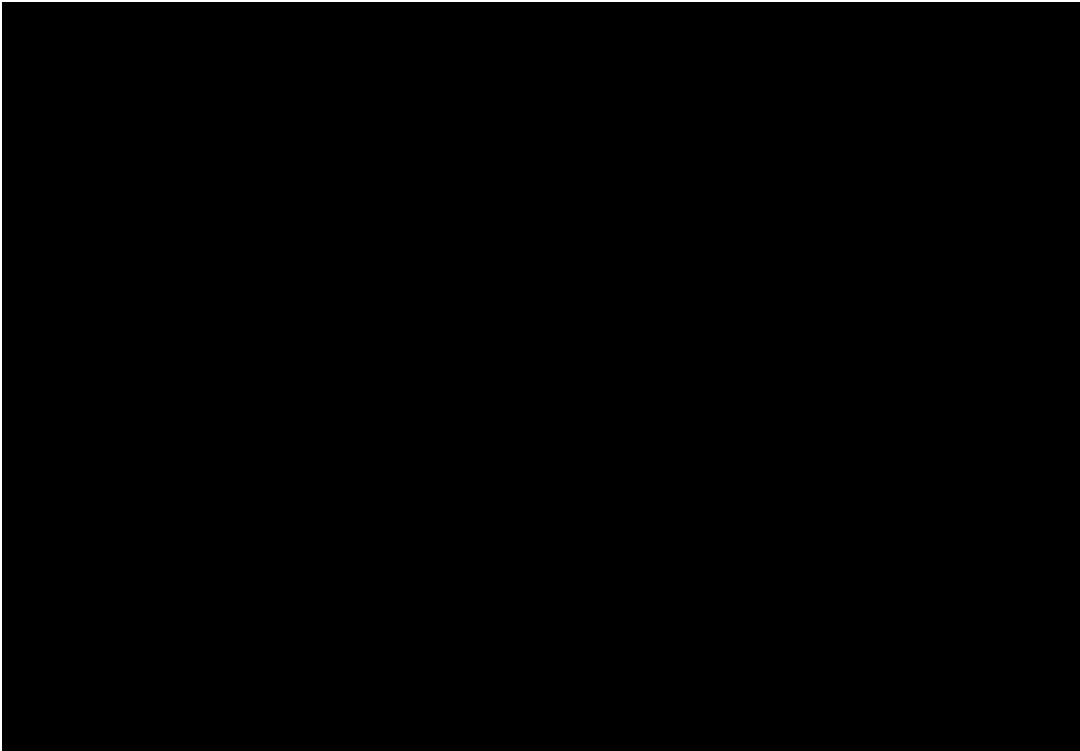
Lazertinib

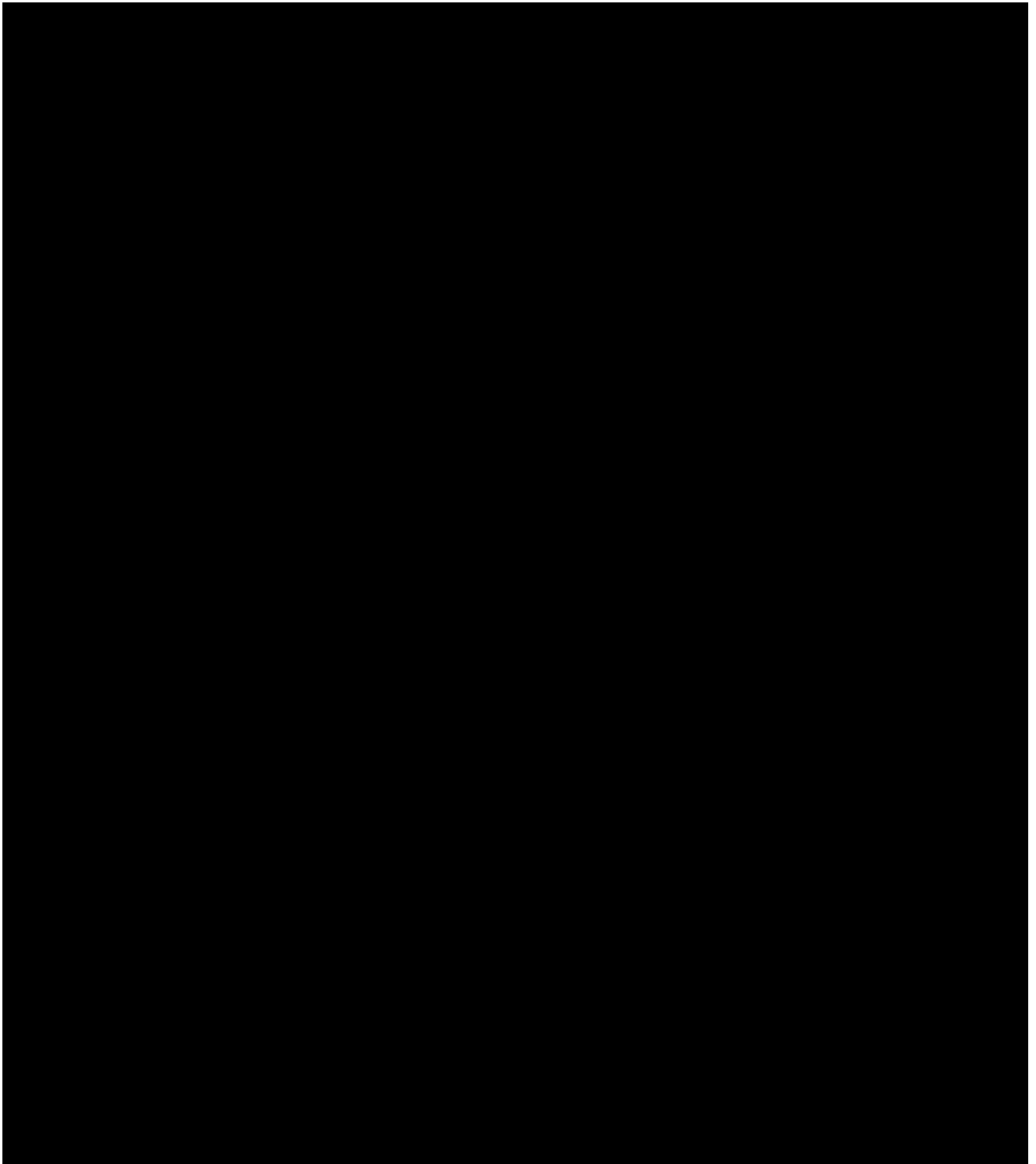


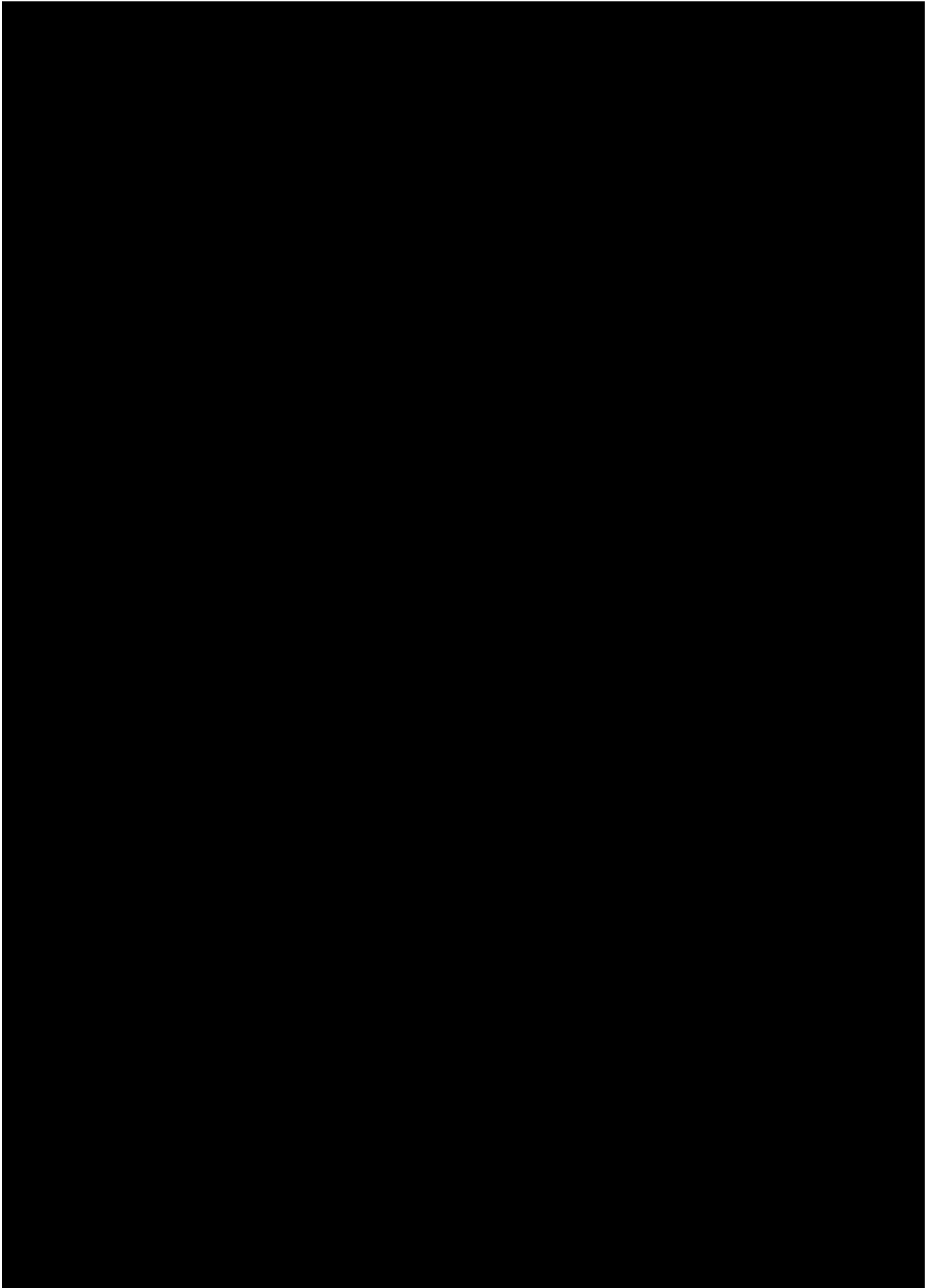


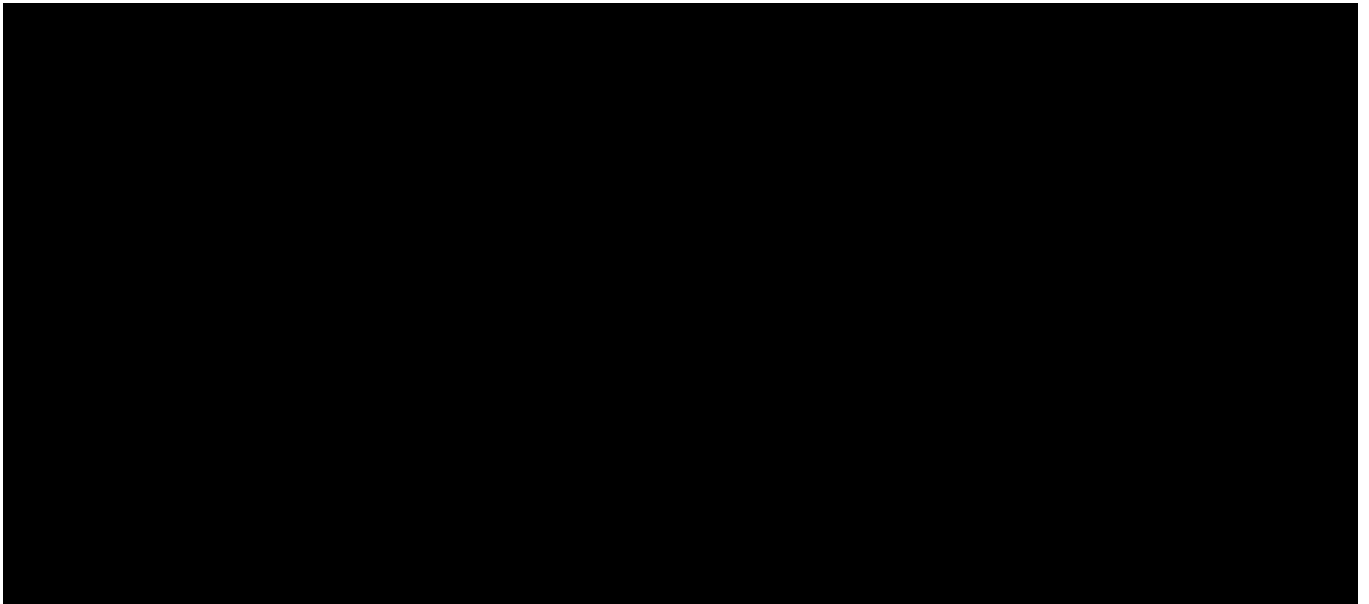












Appendiks C: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med <virkestoff komparator/er>. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er studiedata/gjennomsnittsalder ved baseline fra MARIPOSA-studien.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALYsA. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁴. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)⁵. Tabellen under viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette PA. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALYsA - PA$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁶ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

DMP har oppdatert livskvalitetsvektene⁶ for den generelle befolkningen med normtallene til Stavem et al ⁷. De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (28), delt inn i aldersgruppene 19-30

⁴ SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁵ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

⁶ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁷ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

(0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70⁸ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt⁹ av rådata fra Stavem et al¹⁰. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹¹. DMP antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

⁸ I Stavem et al er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og DMP har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

⁹ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹⁰ Stavem- personlig kommunikasjon

¹¹ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2019;20(2):205-16.

König HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. Health and quality of life outcomes. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,98	0,926	36	38,85	0,870	72	11,68	0,808
1	70,19	0,926	37	38,01	0,870	73	11,05	0,808
2	69,29	0,926	38	37,16	0,870	74	10,44	0,808
3	68,37	0,926	39	36,32	0,870	75	9,83	0,808
4	67,45	0,926	40	35,48	0,870	76	9,24	0,808
5	66,54	0,926	41	34,65	0,846	77	8,66	0,808
6	65,62	0,926	42	33,84	0,846	78	8,09	0,808
7	64,70	0,926	43	33,03	0,846	79	7,53	0,808
8	63,78	0,926	44	32,22	0,846	80	6,99	0,808
9	62,86	0,926	45	31,40	0,846	81	6,48	0,730
10	61,94	0,926	46	30,60	0,846	82	6,05	0,730
11	61,01	0,926	47	29,79	0,846	83	5,62	0,730
12	60,09	0,926	48	28,98	0,846	84	5,21	0,730
13	59,17	0,926	49	28,18	0,846	85	4,83	0,730
14	58,25	0,926	50	27,37	0,846	86	4,45	0,730
15	57,33	0,926	51	26,59	0,811	87	4,11	0,730
16	56,41	0,926	52	25,82	0,811	88	3,78	0,730
17	55,50	0,926	53	25,07	0,811	89	3,47	0,730
18	54,59	0,926	54	24,32	0,811	90	3,19	0,730
19	53,70	0,906	55	23,57	0,811	91	2,93	0,730
20	52,81	0,906	56	22,82	0,811	92	2,68	0,730

21	51,92	0,906	57	22,08	0,811	93	2,47	0,730
22	51,04	0,906	58	21,34	0,811	94	2,29	0,730
23	50,15	0,906	59	20,60	0,811	95	2,10	0,730
24	49,27	0,906	60	19,88	0,811	96	1,94	0,730
25	48,38	0,906	61	19,15	0,811	97	1,83	0,730
26	47,50	0,906	62	18,43	0,811	98	1,71	0,730
27	46,61	0,906	63	17,72	0,811	99	1,55	0,730
28	45,72	0,906	64	17,02	0,811	100	1,41	0,730
29	44,83	0,906	65	16,32	0,811	101	1,30	0,730
30	43,95	0,906	66	15,64	0,811	102	1,29	0,730
31	43,08	0,870	67	14,96	0,811	103	1,19	0,730
32	42,24	0,870	68	14,29	0,811	104	1,09	0,730
33	41,39	0,870	69	13,62	0,811	105	0,87	0,730
34	40,54	0,870	70	12,97	0,811	106	0,37	0,730
35	39,70	0,870	71	12,31	0,808			

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av kombinasjonsbehandlingen i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen. Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

J&J takker for muligheten til å gi innspill.

Det er positivt at DMP har gjort en grundig vurdering av de ulike administrasjonsregimene for amivantamab, som tar hensyn til det kommende subkutane regimet (s.c.) med dosering hver fjerde uke (positiv CHMP opinion i desember 2025). Fagekspertene i metodevurderingen spiller inn at denne vil bli brukt for samtlige pasienter ved innføring. Amivantamab s.c. hver fjerde uke, i kombinasjon med lazertinib, gir en ICER på rundt 3,5 millioner NOK med norsk tariff for nyttevekter. ICER reduseres ytterligere til 3,4 millioner NOK når man bruker samlede nytteverdier i PFS-tilstanden, uavhengig av behandlingsarm.

I ESMO sine retningslinjer anbefales amivantamab i kombinasjon med lazertinib som førstelinjebehandling for pasienter med avansert NSCLC med vanlige EGFR-mutasjoner. Retningslinjene spesifiserer at det er en sterk anbefaling (I), en foretrukket behandling (A), med en MCBS-score 4. I høst ble anbefalingen for ESMO-MCBS score oppdatert til «substantial benefit» (4) basert på seneste overlevelsesdataⁱ.

Videre ønsker vi å belyse egenskaper ved amivantamab som kan ha en viktig rolle for framtidig pasientbehandling, men som ikke eksplisitt kvantifiseres i en metodevurdering. Med dagens standardbehandling, osimertinib monoterapi, utgjør resistensmekanismer en hyppig utfordring for pasienter. Resultater fra MARIPOSA-studien viser at behandling med amivantamab i kombinasjon med lazertinib er assosiert med en betydelig lavere forekomst av både MET-amplifikasjon og EGFR-resistensmutasjoner sammenlignet med osimertinib monoterapiⁱⁱ:

- fire ganger lavere forekomst av MET-amplifikasjoner sammenlignet med osimertinib (3,4 % vs. 13,1 % [p=0,002])
- fem ganger lavere forekomst av EGFR-resistensmutasjoner sammenlignet med osimertinib (1,4 % vs. 7,6 % [p=0,01]).

Med amivantamab sin virkningsmekanisme er det sannsynlig at behandlingen kan bidra til å motvirke utvikling av resistens mot EGFR-hemming, og anses som relevante for den totale overlevelsen observert med amivantamab + lazertinib.

Amivantamab i kombinasjon med lazertinib tilbyr en ny standardbehandling for pasienter med avansert førstelinje NSCLC med de vanligste EGFR-mutasjonene, og forbedrer total overlevelse og andre kliniske- og pasientrelevante behandlingsutfall sammenlignet med osimertinib monoterapi. Amivantamab og lazertinib opprettholder helserelatert livskvalitet og funksjonsnivå hos pasientene, samtidig som kjemoterapi kan forbeholdes som et alternativ i etterfølgende behandlinger.

ⁱ Yang J.C.H., Lu S., Hayashi H., *et al.* 2025. Overall Survival with Amivantamab–Lazertinib in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*, 393, 70. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2503001>

ⁱⁱ Hayashi H, Besse B, Lee S-H, *et al.* Mechanisms of Acquired Resistance to First-Line Amivantamab Plus Lazertinib Vs Osimertinib: Updated Analysis from MARIPOSA. Presented at: World Conference on Lung Cancer (WCLC); September 6-9 2025; Barcelona, Spain.