

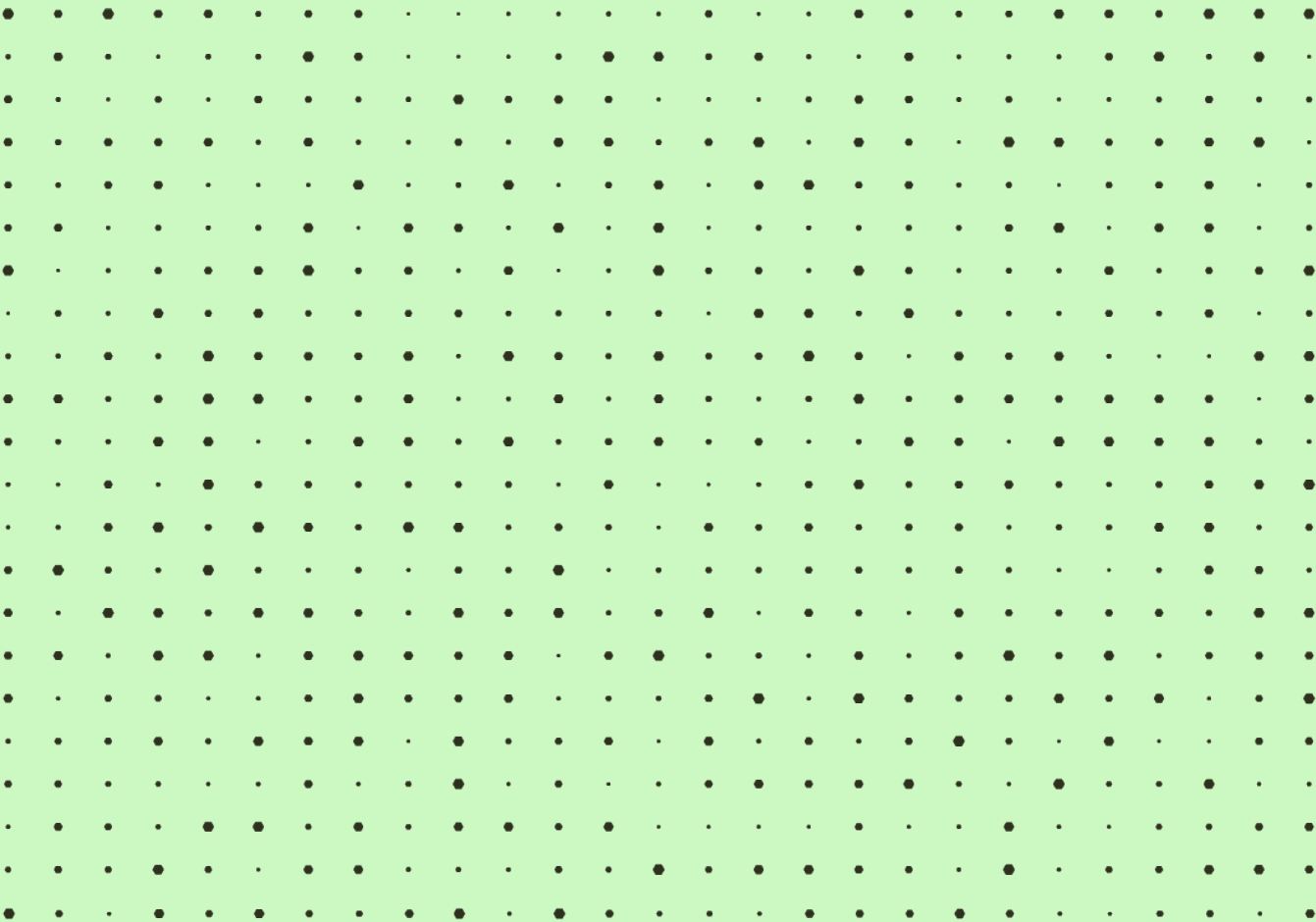
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Osimertinib (Tagrisso)

i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi som
førstelinjebehandling hos voksne pasienter med avansert NSCLC
der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R)
substitusjonsmutasjoner

ID2024_036

21.01.2026



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.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

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 og angitt ressursbruk. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen) 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).

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Innholdsfortegnelse	3
Logg	4
Forkortelser	6
Metodevurdering av ID2024_036	7
Metode	7
Sykdom	8
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	9
1. Bakgrunn	11
1.1 Avansert EGFR-mutert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)	11
1.2 Behandling av avansert EGFR-mutert NSCLC i norsk klinisk praksis og forventet plassering av osimertinib i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi i behandlingsalgoritmen	12
2. Klinisk evidensgrunnlag	13
2.1 Oversikt over relevante studier	13
2.2 Resultater	15
2.2.1 Effekt	15
2.2.2 Sikkerhet	20
2.3 Relativ effekt av osimertinib i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi sammenlignet med osimertinib monoterapi	21
Referanser	22
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	23
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent	24

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	28-06-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	26-08-2024 og 17-11-2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	10-07-2025*
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	06-06-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	13-08-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	29-09-2025
Rapport ferdigstilt	21-01-2026
Total tid hos DMP ¹	195 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	31 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	164 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	34 dager

*DMP ble informert om oppdatert datakutt, med endelig OS-analyse som medførte endringer i innsendt dokumentasjon, 26.08.25. Endelig dokumentasjon ble mottatt 23.09.25.

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet 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
Martin Petersen	Helse- Vest
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
Ida Jonson	Saksutreder	Seniorrådgiver
Per Anders Svor	Saksutreder	Rådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

I arbeidet med denne rapporten har DMP benyttet kunstig intelligens (KI) som et verktøy i enkelte deler av arbeidet.

Vi har brukt KI til å forbedre tekst, lage tabell over forkortelser og til oversettelser. Bruken av KI har bidratt til å effektivisere metodevurderingsprosessen. Alle resultater generert av KI er kontrollert og godkjent av fagpersoner. Dette inkluderer kontroll av datakvalitet, vurdering av innholdets nøyaktighet, samt språklig og faglig kvalitetssikring. DMP mener det er helt nødvendig at fagpersoner følger opp bruken av KI. Det sikrer at resultatene er riktige, pålitelige og etterprøvbare. Dette er et grunnleggende prinsipp for alt vårt arbeid der KI benyttes.

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
APT	Absolutt prognosetap
CNS	Sentralnervesystemet
DCR	Sykdomskontroll-rate (Disease Control Rate)
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
DOR	Responsvarighet (Duration of Response)
EGFR	Epidermal vekstfaktor-reseptor
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået (European Medicines Agency)
HR	Hasard ratio (Hazard Ratio)
ILD	Interstitiell lungesykdom (Interstitial Lung Disease)
ITT	Intention-to-Treat (analysepopulasjon der alle randomiserte pasienter inkluderes)
KI	Kunstig intelligens
MT	Markedsføringstillatelse
NE	Ikke estimert (Not Estimated)
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft (Non-Small Cell Lung Cancer)
ORR	Objektiv responsrate (Objective Response Rate)
OS	Totaloverlevelse (Overall Survival)
PFS	Progresjonsfri overlevelse (Progression-Free Survival)
PFS2	Tid til andre progresjon (Progression-Free Survival 2)
QALY	Kvalitetsjusterte leveår (Quality-Adjusted Life Years)
RECIST v1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors versjon 1.1
RHF	Regionale helseforetak
SAE	Alvorlig bivirkning (Serious Adverse Event)
TKI	Tyrosinkinasehemmer (Tyrosine Kinase Inhibitor)

Metodevurdering av ID2024_036

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Tagrisso (osimertinib) i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av osimertinib ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at osimertinib i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt 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 AstraZeneca. 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 virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_036: En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, med fokus på relativ effekt, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør for osimertinib (Tagrisso) i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi som førstelinjebehandling hos voksne pasienter med avansert NSCLC der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.
Legemiddelfirma	AstraZeneca AS
Preparat	Tagrisso
Virkestoff	Osimertinib
ATC-kode	L01EB04
Aktuell indikasjon	Osimertinib er indisert i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi som førstelinjebehandling hos voksne pasienter med avansert NSCLC der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Monoterapi for behandling av voksne med lokalavansert, ikke-resekerbar ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner, og der sykdommen ikke har progrediert under eller etter platinabasert kjemoradioterapi. ID2024_053, besluttet innført. Monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIa ikke-småcellet lungekreft der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner. ID2020_106, besluttet innført. Behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk EGFR T790M mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft. ID2018_057, besluttet innført. Førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft. ID2018_005, besluttet innført.
Virkningsmekanisme	Osimertinib er en tyrosinkinasehemmer (TKI) som irreversibelt hemmer EGFR med sensitiviserende mutasjoner (EGFRm) og den TKI-resistente T790M-mutasjonen. Ved binding til mutert EGFR, blokkeres signalveier som stimulerer cellevekst, noe som fører til hemming av kreftcellevekst og celledød. I

	kombinasjon med kjemoterapi kan behandlingen gi en mer omfattende effekt ved å angripe kreftcellene gjennom både målrettet og cytotoxisk virkning.
Dosering	Osimertinib (80 mg) én gang daglig oralt med pemetreksed (500 mg/m ²) og enten cisplatin (75 mg/m ²) eller karboplatin (AUC5) administrert intravenøst på dag 1 av hver 21-dagers syklus i 4 sykluser, etterfulgt av osimertinib (80 mg) én gang daglig oralt og pemetreksed (500 mg/m ²) administrert intravenøst hver 3. uke.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒
Kommentar	Opprinnelig bestilling var en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse. Bestillingen ble endret til en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse i Bestillerforum 17.11.2025. Osimertinib er fra før innført som monoterapi til aktuell pasientgruppe i samme behandlingslinje og DMP vurderer at legemiddelkostnadene for henholdsvis kombinasjonsbehandling og en sekvensiell strategi i klinisk praksis kan være sammenlignbare.
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen

Sykdom

Lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i EGFR	
Om sykdommen	Lungekreft er den nest vanligste kreftformen i Norge, og NSCLC utgjør rundt 80 % av tilfellene. EGFR-mutasjoner forekommer hos omtrent 1 av 10 pasienter og er assosiert med økt risiko for hjernemetastaser. Over halvparten av pasientene diagnostiseres først i avansert stadium. Avansert EGFR-mutert NSCLC er en ikke-kurerbar sykdom, men målrettet behandling kan gi bedre prognose sammenlignet med pasienter uten mutasjon.
Pasientgrunnlag i Norge	De medisinske fagekspertene vurderer at det er svært usikkert hvor stort opptaket av metoden vil bli i klinisk praksis. De ga opprinnelig et anslag på mellom 30-50 pasienter i året basert på en vurdering av dagens praksis og fagmiljøets preferanser, men har senere påpekt at dette anslaget sannsynligvis er for lavt dersom kombinasjonsbehandlingen blir anbefalt i handlingsprogrammet.
Behandling i norsk klinisk praksis	Dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis er osimertinib monoterapi. Ved progresjon anbefales platinabasert kjemoterapi og osimertinib fortsettes utover progresjon så lenge det er vurdert å gi nytte (typisk frem til neste progresjon). Handlingsprogrammet, sist faglig oppdatert 14.05.2025, beskriver at kombinasjonsbehandling med osimertinib og kjemoterapi i førstelinje bør vurderes selektivt grunnet økt toksisitet.
Plassering av osimertinib i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi i behandlingsalgoritmen	FLAURA2-data viser en statistisk signifikant overlevelsesfordel for kombinasjonsbehandling med osimertinib og kjemoterapi i førstelinje. Flere i fagmiljøet anser kombinasjonen som førstevalg for pasienter som kan tåle kjemoterapi. Medisinske fage eksperter rekruttert til dette oppdraget, vurderer imidlertid at sekvensiell behandling fortsatt bør foretrekkes for hovedandelen av pasientene, grunnet betydelig økt toksisitet og usikkerhet rundt den faktiske merverdien av å flytte kjemoterapi til førstelinje sammenlignet med dagens sekvensielle strategi i norsk klinisk praksis.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Nytte

Effektdokumentasjonen for osimertinib i kombinasjon med kjemoterapi i førstelinje er basert på FLAURA2-studien, som viser en signifikant forbedring i progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) sammenlignet med osimertinib monoterapi. Median PFS var 25,5 måneder i kombinasjonsarmen mot 16,7 måneder i monoterapiarmen (HR 0,62), og median OS var 47,5 måneder mot 37,6 måneder (HR 0,77) (1, 2).

Selv om studieresultatene viser en tydelig effekt av å legge kjemoterapi til osimertinib i første linje, er overførbarheten til norske forhold begrenset. I norsk praksis fortsettes behandling med osimertinib ved progresjon og kombineres med kjemoterapi, en strategi som ikke ble reflektert i kontrollarmen i FLAURA2, der svært få (under 3 %) fikk denne behandlingen. COMPEL-studien, en randomisert fase III-studie, undersøkte effekten av å fortsette osimertinib med tillegg av kjemoterapi sammenlignet med bruk av kjemoterapi alene for pasienter med progresjon på osimertinib monoterapi. Studien var ikke statistisk dimensjonert for å påvise signifikante forskjeller i overlevelse, men resultatene viste en numerisk forbedring for både PFS og OS for pasienter som fikk kombinasjonsbehandlingen sammenlignet med kjemoterapi alene og flere real-world-studier peker i samme retning (3-5). Disse dataene indikerer at deler av sykdomskontrollen som oppnås med kombinasjonsstrategien i FLAURA2, også potensielt kan oppnås sekvensielt gjennom osimertinib monoterapi etterfulgt av kjemoterapi med fortsatt osimertinib ved progresjon.

I tillegg medfører kombinasjonsbehandling en klart økt behandlingsbyrde sammenlignet med monoterapi, og de medisinske fagekspertene har spilt inn at tillegg av kjemoterapi i første linje vil føre til en sykeliggjøring av pasientgruppen sammenlignet med dagens behandling. FLAURA2 viser at kombinasjonsstrategien er forbundet med betydelig høyere forekomst av grad ≥ 3 bivirkninger (70 % vs. 34 %), alvorlige bivirkninger, doseavbrudd og behandlingsseponeringer, særlig drevet av hematologisk toksisitet. I tillegg innebærer kjemoterapi hyppigere sykehusbesøk for infusjonsbehandling, laboratorieoppfølging og håndtering av bivirkninger, noe som øker tidsbruk og belastning for pasientene samt ressursbruken i helsetjenesten.

I fravær av overlevelsedata som direkte sammenligner kombinasjonsbehandling med en sekvensiell behandlingsstrategi som inkluderer kontinuerlig osimertinib ved progresjon, er det fortsatt usikkerhet knyttet til den reelle merverdien av å flytte kjemoterapi frem i første linje. Kombinasjonsbehandling medfører en økt toksisitets- og behandlingsbyrde sammenlignet med monoterapi, noe som kan påvirke pasientenes livskvalitet og ressursbruken i helsetjenesten.

Kombinasjonen av osimertinib og platinabasert kjemoterapi i førstelinje anses av fagmiljøet som et nyttig tillegg i behandlingsarsenalet for avansert EGFR-mutert NSCLC. Særlig potensiell nytte fremheves hos pasienter med høy sykdomsbyrde, raskt progredierende sykdom eller behov for rask og dyp tumorrespons. Samtidig vurderes dagens praksis, med sekvensiell behandling, som et effektivt alternativ for mange pasienter, med lavere toksisitetsbelastning og større fleksibilitet.

Ressursbruk

DMP vurderer at legemiddelkostnadene for henholdsvis kombinasjonsbehandling og en sekvensiell strategi i klinisk praksis kan være sammenlignbare. Platinabasert kjemoterapi med pemetreksed er relativt lite kostbart sammenlignet med målrettet behandling, og selv om kombinasjonsarmen i FLAURA2-studien er forbundet med lengre behandlingsvarighet av osimertinib, kan dette i stor grad utjevnes av dagens kliniske praksis i Norge, der osimertinib videreføres utover progresjon. Det er imidlertid noe usikkerhet knyttet til den faktiske behandlingsvarigheten og kostnadene i praksis. DMP vurderer at det ikke vil være betydelige budsjettkonsekvenser for sykehusenes legemiddelbudsjett av å innføre kombinasjonsbehandling i første linje.

Når det gjelder ressursbruk i helsevesenet, vil kombinasjonsbehandling i førstelinje medføre hyppigere sykehusbesøk for infusjonsbehandling, laboratorieoppfølging og håndtering av bivirkninger. Dette kan øke belastningen på helsetjenesten sammenlignet med dagens praksis.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke benyttet en kvantitativ metode for å estimere alvorlighetsgraden av avansert EGFR-mutert NSCLC for pasienter som behandles med dagens standardbehandling. Basert på en tidligere metodevurdering av osimertinib monoterapi ([ID2018_005](#)) for samme pasientpopulasjon, der absolutt prognosetap (APT) ble estimert til 13 QALYs for pasienter behandlet med gefitinib (en 1. generasjons EGFR-hemmer), vurderer DMP at APT for aktuelle pasienter nå er noe lavere og anslås til 11-12 QALYs.

Usikkerhet

Usikkerheten i vurderingen skyldes hovedsakelig manglende overførbarhet av resultatene fra FLAURA2-studien til norske forhold. I norsk klinisk praksis er det vanlig å fortsette osimertinib ved progresjon og kombinere dette med kjemoterapi, noe som ikke ble reflektert i kontrollarmen i FLAURA2. FLAURA2-studien gir derfor begrenset informasjon om den inkrementelle effekten av å introdusere kjemoterapi tidligere fremfor å reservere den til progresjonstidspunktet. Dette gjør det utfordrende å vurdere den relative effekten av å flytte kjemoterapi til førstelinje i en norsk kontekst.

1. Bakgrunn

1.1 Avansert EGFR-mutert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Lungekreft er den nest vanligste kreftformen for både menn og kvinner og er den kreftformen som tar flest liv i Norge. I 2024 ble 3 396 personer diagnostisert med, og 2 205 personer døde av lungekreft. Median alder ved diagnose i Norge er 74 år (6), men for pasienter med EGFR-mutasjon kan median alder ligge noe lavere. Om lag 80-85 % av lungekrefttilfeller er ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), og om lag 10 % av pasientene med NSCLC har epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR)-mutasjon.

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) er ofte asymptomatisk i tidlige stadier, og over halvparten av pasientene diagnostiseres først når sykdommen har utviklet seg til et avansert stadium (stadium III eller IV).

Symptomer på lungekreft inkluderer vedvarende hoste, tung pust, blodig hoste, gjentatte luftveisinfeksjoner, heshet, pipende pust, og uforklarlig vekttap. Symptomer som smerter i brystkassen eller øvre del av magen, hodepine, svimmelhet og svelgevansker kan være tegn på metastaser. Sentralnervesystemet (CNS) er et vanlig metastasested, og 20–40 % av pasientene utvikler hjernemetastaser i løpet av sykdomsforløpet (7, 8).

EGFR-mutasjoner

Epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) er en reseptor tyrosinkinase som spiller en sentral rolle i cellevekst, differensiering og overlevelse, og er involvert i utviklingen av mange karsinomer. Aktiverende mutasjoner i EGFR kan føre til vedvarende (konstitutiv) aktivering av reseptoren, slik at vekstsignalet forblir konstant aktivt. Dette overstyrer normal kontroll av celledeling og fører til ukontrollert celleproliferasjon og tumorutvikling. Slike mutasjoner gir cellene onkogene egenskaper og resulterer i oppregulering av signalveier som gjør dem avhengige av EGFR for overlevelse. Pasienter med EGFR-mutert NSCLC har en økt risiko for hjernemetastaser sammenlignet med pasienter med EGFR-villtype. Mutasjonene kan gi økt proliferasjon og tendens til tidlig metastasering, men ved målrettet behandling har denne pasientgruppen ofte bedre prognose enn pasienter uten EGFR-mutasjon.

De vanligste mutasjonene, ekson 19-delesjoner og L858R-punktmutasjoner i ekson 21, utgjør om lag 85–90 % av alle EGFR-mutasjoner ved NSCLC og gjør svulsten følsom for EGFR-hemmere. Mindre vanlige mutasjoner, som G719X (ekson 18), S768I (ekson 20) og L861Q (ekson 21), gir varierende respons på behandling. I Norge anbefales testing for EGFR-mutasjon som rutine hos alle pasienter med ikke-småcellet ikke-plateepitelkarsinom. Mutasjonene forekommer oftere hos kvinner, ikke-røykere og i asiatiske populasjoner (7, 8).

Pasientgrunnlag

Det er betydelig usikkerhet rundt hvor mange pasienter som vil være aktuelle for denne behandlingen i norsk praksis. I en tidligere metodevurdering av osimertinib i monoterapi for samme pasientpopulasjon, vurderte DMP at om lag 200 pasienter kunne være aktuelle for osimertinib årlig. De medisinske fagekspertene rekruttert til saken mente imidlertid at dette var et overestimat, basert på tall fra kvalitetsregisteret for lungekreft (6). De anslo at mellom 80 og 120 pasienter årlig vil være aktuelle for behandling per indikasjon.

Det er videre usikkert hvor mange av disse pasientene som vil få kombinasjonsbehandling fremfor monoterapi i første linje. Fagekspertene vurderte at osimertinib i monoterapi, med raskt tillegg av kjemoterapi ved eventuell manglende sykdomskontroll, vil være å foretrekke for hovedandelen av pasientene. Samtidig har kombinasjonsbehandlingen blitt omtalt av flere i fagmiljøet som ny standardbehandling for pasienter som kan tåle den. På bakgrunn av dette, estimerte fagekspertene at om lag 40 % av pasientene kan være aktuelle for kombinasjonsbehandlingen per i dag. Dette tilsvarer omtrent 30 – 50 pasienter årlig. De understreket imidlertid at dette estimatet er svært usikkert og at dersom kombinasjonsbehandlingen blir anbefalt i handlingsprogrammet som standard førstelinjebehandling, kan dette estimatet vise seg å være for lavt.

1.2 Behandling av avansert EGFR-mutert NSCLC i norsk klinisk praksis og forventet plassering av osimertinib i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi i behandlingsalgoritmen

Helsedirektoratet har utarbeidet et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (7). Avansert EGFR-mutert NSCLC er en ikke-kurerbar sykdom og handlingsprogrammet beskriver at behandling har som målsetning å være livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende. Anbefalinger for medikamentell behandling av avansert EGFR-mutert NSCLC er gjengitt under:

Måltrettet EGFR-hemming er førstevalg ved avansert (lokalavansert ikke-resektabel eller metastatisk) EGFR-mutert NSCLC, hvor osimertinib i første linje anbefales som standardbehandling på grunn av bedre progresjonsfri overlevelse, bedre totaloverlevelse og særlig overlegent CNS-respons sammenlignet med eldre EGFR-TKI-er. Ved toksisitet eller kontraindikasjon kan eldre TKI-er (erlotinib/afatinib/dakomitinib) benyttes, men osimertinib vurderes som førstevalg i norsk klinisk praksis.

Immunterapi har i hovedsak begrenset effekt ved EGFR-mutasjoner og anbefales ikke i førstelinje, videre må man unngå sekvensiering som øker risiko for alvorlig pneumonitt (dvs. immunterapi før osimertinib).

Ved progresjon etter osimertinib er standardvalg platinumbasert kjemoterapi (karboplatin + pemetreksed). Ved evt. progresjon etter eldre EGFR-TKI bør man teste for T790M og bytte til osimertinib ved positivt funn.

Handlingsprogrammet beskriver også kombinasjonsbehandlingen med osimertinib og platina-basert kjemoterapi, og påpeker at data viser at kombinasjonen kan gi forlenget PFS. Det spesifiseres imidlertid i handlingsprogrammet at nytten særlig ses hos utvalgte pasienter med høy sykdomsbyrde og at den medfører betydelig økt toksisitet. Dermed spesifiseres det at denne kombinasjonen bør vurderes selektivt.

I lys av det oppdaterte datakuttet fra FLAURA2-studien, som viser en statistisk signifikant overlevelsesfordel ved å legge platinabasert kjemoterapi til osimertinib i førstelinje, er det flere i det kliniske fagmiljøet som nå anser kombinasjonsbehandlingen som førstevalg for pasienter som kan tåle kjemoterapi. De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget, vurderer imidlertid at dagens praksis med sekvensiell behandling – der osimertinib monoterapi etterfølges av kombinasjonsbehandling ved progresjon – fortsatt vil være å foretrekke for hovedandelen av pasientene.

Dette begrunnes med at FLAURA2-studien ikke sammenligner kombinasjonsbehandling i førstelinje med en sekvensiell strategi. Studien gir derfor begrenset informasjon om den inkrementelle effekten av å introdusere kjemoterapi tidligere, sammenlignet med å reservere den til progresjonstidspunktet. I tillegg vurderer fagekspertene at kombinasjonsbehandling medfører en betydelig økt sykkeliggjøring av pasientene sammenlignet med monoterapi.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Oversikt over relevante studier

EMA har vurdert at osimertinib i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget indikasjonsutvidelse for behandling av avansert NSCLC der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er FLAURA2 (1, 2). Studien er oppsummert i tabellen under.

Tabell 1. Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen

FLAURA2	
Studie ID	NCT04035486
Design	Fase 3, kontrollert, åpen randomisert studie.
Studielokasjon	Global
Populasjon	Studien inkluderte voksne pasienter med tidligere ubehandlet EGFR-mutert (ekson 19 delesjon eller L858R mutasjon) avansert NSCLC. Pasientene ble randomisert 1:1 og randomisering ble stratifisert etter etnisitet (kinesisk/asiatisk, ikke-kinesisk/asiatisk eller ikke-asiatisk), funksjonsstatus (0 eller 1) og metode for vevstesting (sentral eller lokal). Pasientene fikk studiebehandling inntil intoleranse mot behandlingen oppsto, eller utprøver avgjorde at pasienten ikke lenger opplevde klinisk nytte.
Intervensjon	Osimertinib (80 mg) én gang daglig oralt med pemetreksed (500 mg/m ²) og utprøvers valg av cisplatin (75 mg/m ²) eller karboplatin (AUC5) administrert intravenøst på dag 1 av hver 21-dagers syklus i 4 sykluser, etterfulgt av osimertinib (80 mg) én gang daglig oralt og pemetreksed fram til uhåndterbar toksisitet eller progresjon (behandling kunne fortsette utover progresjon dersom behandlende lege vurderte at pasienten fortsatt hadde klinisk nytte av behandlingen).
Komparator	Osimertinib monoterapi (80 mg daglig) fram til uhåndterbar toksisitet eller progresjon (behandling kunne fortsette utover progresjon dersom behandlende lege vurderte at pasienten fortsatt hadde klinisk nytte av behandlingen)
Primært endepunkt	Utprøvervurdert progresjonsfri overlevelse (PFS)
Viktige sekundære endepunkter	Totaloverlevelse (OS), responsrate (ORR), responsvarighet (DOR), sykdomskontroll-rate (DCR), responsdybde og tid til andre progresjon (PFS2)
Observasjonstid	Median oppfølgingstid for OS var 31,7 måneder i osimertinib-kjemoterapi-armen og 30,5 måneder i osimertinib monoterapi-armen.
Datakutt	Primæranalyse: 03.04.2023 Interimanalyse: 08.01.2024 Endelig analyse: 12.06.2025

I tillegg til FLAURA2 har DMP identifisert COMPEL-studien (4) som relevant for denne metodevurderingen, basert på innspill fra medisinske fagekspertene. COMPEL-studien evaluerte osimertinib kombinert med kjemoterapi versus placebo kombinert med kjemoterapi hos pasienter med avansert EGFR-mutert NSCLC etter progresjon på førstelinje osimertinib. Studien ble påpekt som viktig av fagekspertene da den dokumenterer effekten av å fortsette osimertinib og kombinere med platinabasert kjemoterapi ved

progresjon, en strategi som samsvarer med dagens kliniske praksis. Studien er oppsummert i tabellen under.

Tabell 2: Oversikt over tilleggsstudie som dokumenterer effekten av å fortsette osimertinib med tillegg av kjemoterapi sammenlignet med bruk av kjemoterapi alene for pasienter med progresjon på osimertinib monoterapi.

COMPEL	
Studie ID	NCT04765059
Design	Fase 3, randomisert, dobbeltblindet studie.
Studielokasjon	Global
Populasjon	COMPEL inkluderte 98 pasienter med EGFR-mutert avansert NSCLC og non-CNS progresjon etter førstelinje osimertinib. Randomisering (1:1) ble stratifisert etter CNS metastasestatus ved baseline (med/uten metastaser). Pasientene ble behandlet til progresjon eller uhåndterbar toksisitet, med mulighet for å fortsette behandling etter progresjon dersom klinisk nytte ble vurdert av utprøver.
Intervensjon	Osimertinib (80 mg daglig, oralt) kombinert med pemetreksed (500 mg/m ²) og cisplatin (75 mg/m ²) eller karboplatin (AUC5) intravenøst hver 21. dag i 4 sykluser, etterfulgt av osimertinib (80 mg daglig) og vedlikeholdsbehandling med pemetreksed (500 mg/m ² hver 21. dag) til progresjon eller uhåndterbar toksisitet.
Komparator	Placebo (daglig, oralt) kombinert med samme kjemoterapiregime som intervensjonsarmen (cisplatin eller karboplatin + pemetreksed).
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av utprøver.
Viktige sekundære endepunkter	OS og CNS PFS
Observasjonstid	Median oppfølgingstid for OS var 12,0 måneder i osimertinib-kjemoterapi-armen og 11,1 måneder i placebo-kjemoterapi-armen.
Datakutt	28. oktober 2024.

2.2 Resultater

2.2.1 Effekt

2.2.1.1 Progresjonsfri overlevelse (PFS)

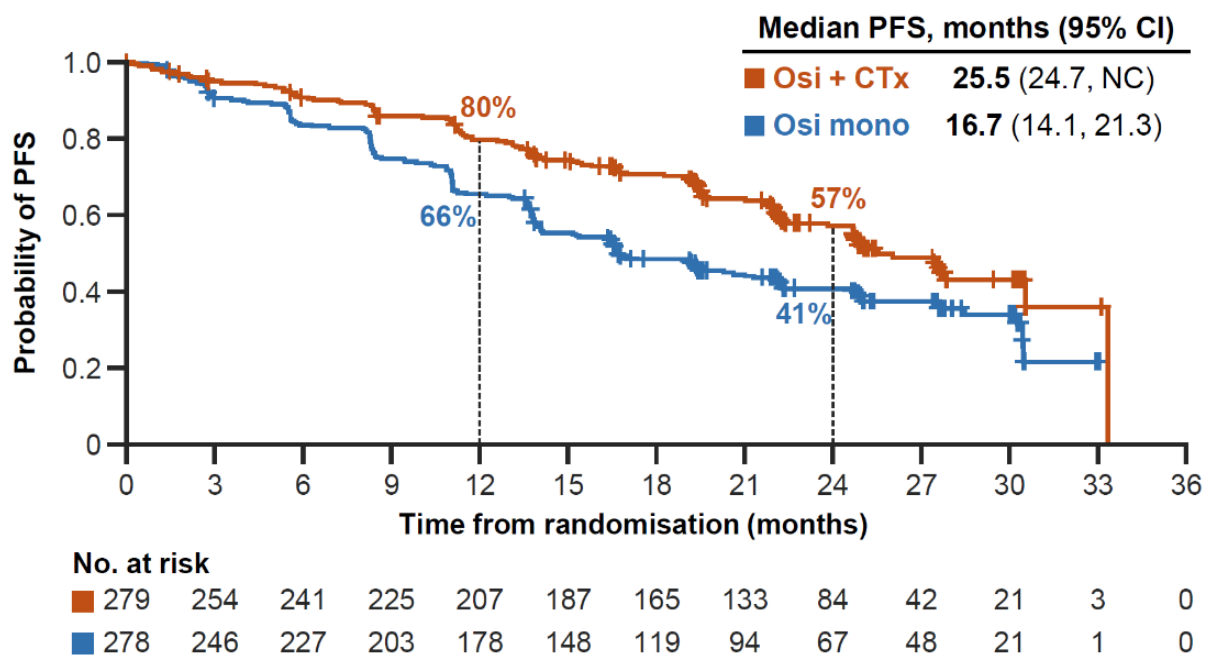
Innsendt klinisk dokumentasjon

Respons ble vurdert av utprøver ved hjelp av RECIST v1.1 og PFS var primæreendepunktet i FLAURA2. Ved datakuttet for PFS analysen (03.04.2023) i FLAURA2 var median oppfølgingstid på 19,5 måneder i osimertinib + kjemoterapi-armen og 16,5 måneder i osimertinib monoterapi-armen. Median PFS var 25,5 måneder i osimertinib + kjemoterapi-armen og 16,7 måneder i osimertinib monoterapi-armen. HR for PFS var 0,62 (95 % KI 0,49 – 0,79, $p < 0,001$). Ved siste datakutt (12.06.2025) var det 127 og 185 pasienter som hadde progrediert i hhv. osimertinib + kjemoterapi-armen og osimertinib monoterapi-armen. For tid til andre progresjon (PFS2) var median 33,9 vs. 27,6 måneder for hhv. osimertinib + kjemoterapi-armen og osimertinib monoterapi-armen, med en HR på 0,81 (95 % KI 0,65 – 1,0). Resultater fra PFS-analysene er presentert i Tabell 3 og KM-kurven for PFS i Figur 1.

Tabell 3: PFS og PFS2 resultater fra FLAURA2, datakutt hhv. 03.04.2023 og 12.06.2025 (Kilde: innsendt dokumentasjon, (1, 2)).

PFS	Osimertinib + kjemoterapi* (n = 279)	Osimertinib monoterapi (n = 278)
Hendelser, n (%)	120 (43,0)	166 (59,7)
Median PFS, mnd. (95 % KI)	25,5 (24,7 - NE)	16,7 (14,1 – 21,3)
HR (95 % KI), p-verdi	0,62 (0,49 – 0,79), $p < 0,001$	
Estimert 12 mnd. progresjonsfri overlevelse	80 %	66 %
Estimert 24 mnd. progresjonsfri overlevelse	57 %	41 %
PFS2		
Hendelser, n (%)	164 (59)	193 (69)
Median PFS2, mnd. (95 % KI)	33,9 (31,2 – 36,6)	27,6 (26,0 – 30,4)
HR (95 % KI), p-verdi	0,81 (0,65 – 1,00)	

* kjemoterapi = pemetreksed + karboplatin eller cisplatin



Figur 1: PFS resultater fra FLAURA2, datakutt 03.04.2023 (Kilde: innsendt dokumentasjon).

2.2.1.2 Totaloverlevelse (OS)

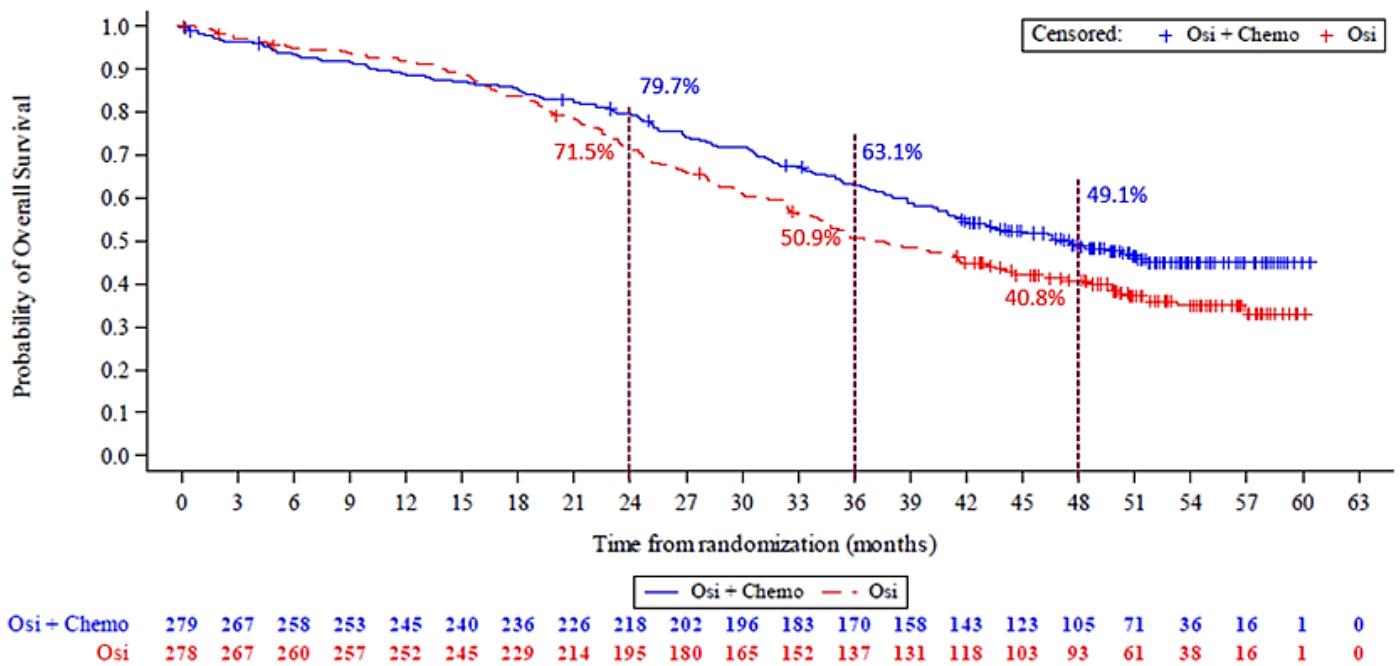
Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved siste datakutt (12.06.2025) i FLAURA2 var median oppfølgingstid på ca. 51 måneder. Ved dette tidspunktet var 144 av 279 pasienter (52 %) døde i osimertinib + kjemoterapi-armen og 171 av 278 (62 %) døde i osimertinib monoterapi-armen. Median overlevelse var 47,5 måneder i osimertinib + kjemoterapi-armen og 37,6 måneder i osimertinib monoterapi-armen. HR for OS var 0,77 (95 % KI 0,61 – 0,96, $p = 0,02$). Resultater fra OS-analysen er presentert i Tabell 4 og KM-kurven i Figur 2.

Tabell 4: OS resultater fra FLAURA2, datakutt 12.06.2025 (Kilde: innsendt dokumentasjon).

	Osimertinib + kjemoterapi* (n = 279)	Osimertinib monoterapi (n = 278)
Hendelser, n (%)	144 (51,6)	171 (61,5)
Median OS, mnd. (95 % KI)	47,5 (41,0 – NE)	37,6 (33,2 – 43,2)
HR (95 % KI), p-verdi	0,77 (0,61 – 0,96), $p = 0,0202$	
Estimert 24 mnd. overlevelse, % (95 % KI)	79,7 (74,5 – 84,0)	71,5 (65,8 – 76,5)
Estimert 36 mnd. overlevelse, % (95 % KI)	63,1 (57,1 – 68,5)	50,9 (44,8 – 56,6)
Estimert 48 mnd. overlevelse, % (95 % KI)	49,1 (43,0 – 55,0)	40,8 (34,9 – 46,6)

* kjemoterapi = pemetreksed + karboplatin eller cisplatin



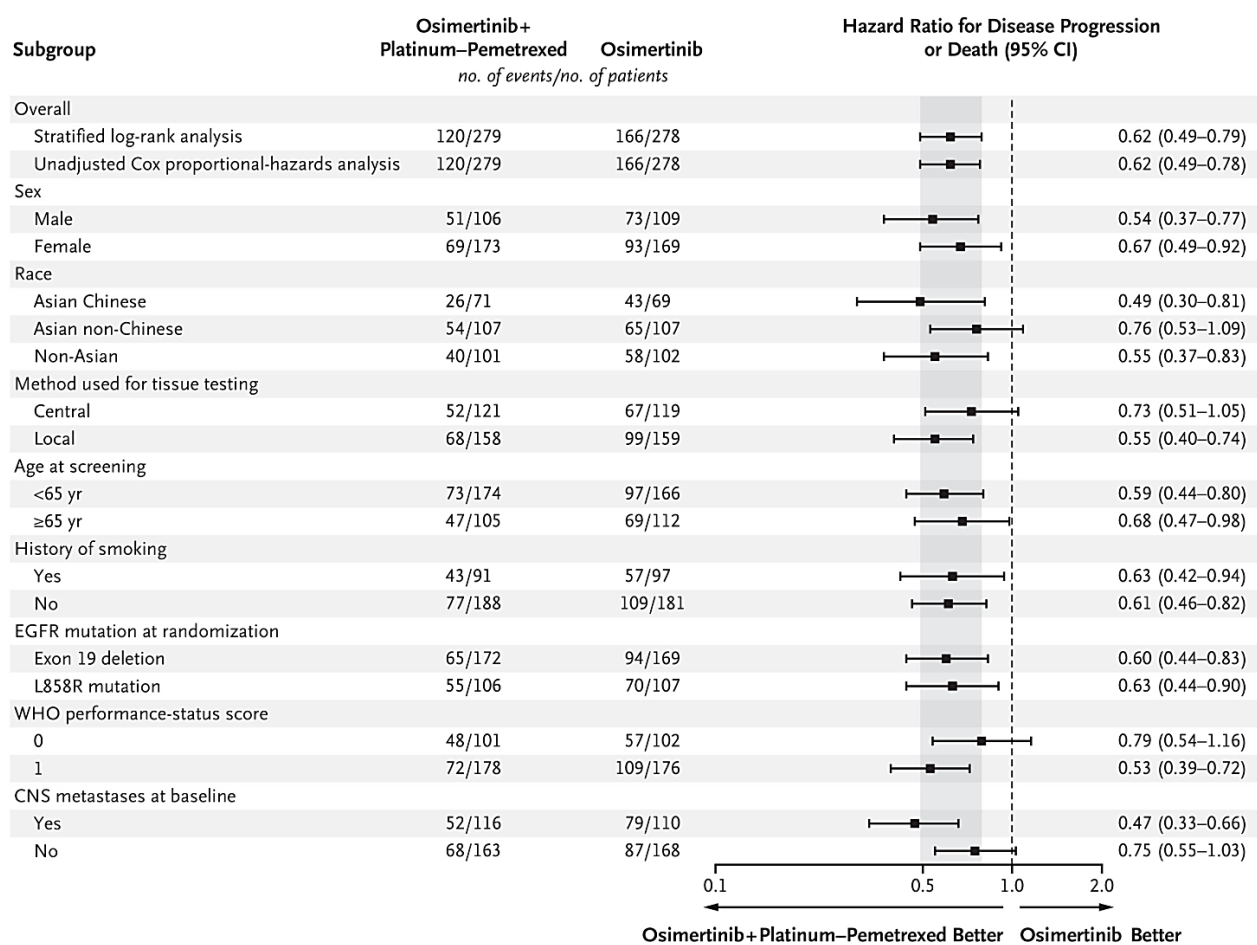
Figur 2: OS resultater fra FLAURA2, datakutt 12.06.2025 (Kilde: innsendt dokumentasjon).

2.2.1.3 Subgrupper

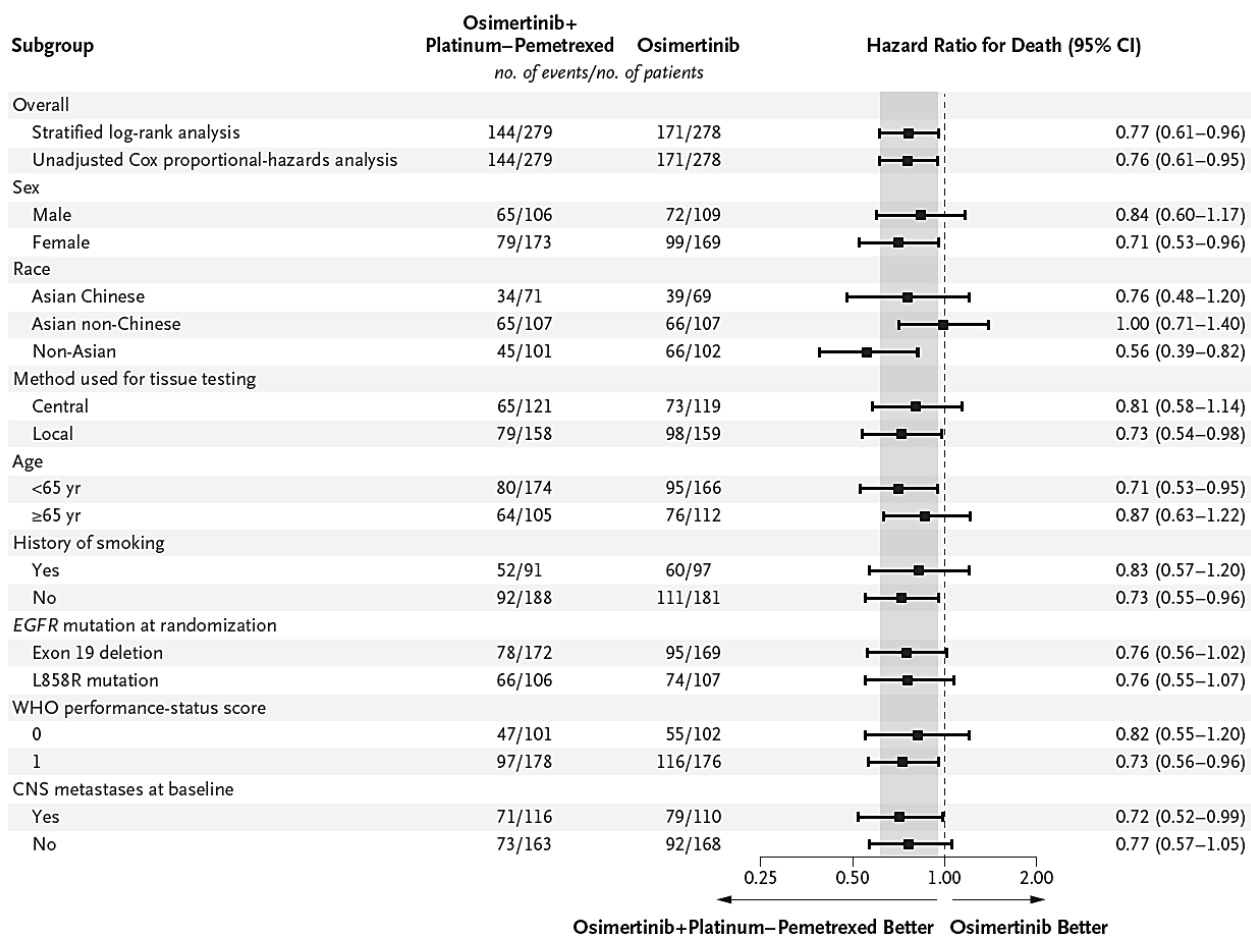
Som hovedregel vurderer DMP prioriteringskriteriene for hele pasientpopulasjonen som er studert og omfattet av godkjent indikasjon for legemidlet. Noen ganger kan det imidlertid være relevant å også vurdere undergrupper av pasienter, for eksempel pasientgrupper med mer alvorlig sykdom/ dårligere prognose på dagens standardbehandling og/eller bedre forventet effekt av legemidlet som vurderes. For at DMP skal vurdere prioriteringskriteriene for en slik subgruppe, må det eksistere kliniske data for denne pasientgruppen som er egnet for å inngå som grunnlag i vurderingen. Det er også viktig at en slik subgruppe av pasienter kan identifiseres og er relevant i norsk klinisk praksis.

Klinisk dokumentasjon

Forest plot med subgruppe analyser for PFS og OS er vist i hhv. Figur 3 og Figur 4 under.



Figur 3. Subgruppe-analyse av PFS fra FLAURA2, datakutt 2023 (2).



Figur 4. Subgruppe-analyse av OS fra FLAURA2, datakutt 2025 (1).

DMPs vurdering

Subgruppeanalyser av PFS og OS viser relativt konsistente resultater. AstraZeneca fremhever pasientgruppen med CNS metastaser ved baseline som en gruppe med spesielt god effekt av kombinasjonsbehandlingen. DMP har spurt de rekrutterte medisinske fagekspertene om de mener det finnes relevante subgrupper av pasienter hvor det kan antas at prioriteringskriteriene nytte og/eller alvorlighet skiller seg vesentlig fra totalpopulasjonen. De medisinske fagekspertene ville imidlertid ikke peke på noen subgrupper og påpeker at selv om HR for PFS virker noe lavere for pasientene med CNS metastaser enn for ITT-populasjonen er det ingen betydelig forskjell i HR for OS (0,72 vs. 0,77).

2.2.2 Sikkerhet

Sikkerhetsdata er hentet fra EPAR (9) og er basert på FLAURA2 med data fra datakutt 03.04.23. På tidspunktet for dette datakuttet ble bivirkninger av grad 3 eller høyere rapportert hos 64 % av pasientene i osimertinib + kjemoterapi-armen og hos 27 % av pasientene i osimertinib-armen. Ved det nyeste datakuttet (12.06.25) var andelen henholdsvis 70 % i osimertinib + kjemoterapi-armen og 34 % i osimertinib-armen.

De hyppigst rapporterte bivirkningene i FLAURA2 (≥ 10 % av pasientene) var anemi, diaré og kvalme i osimertinib + kjemoterapi-armen, mens de hyppigste i osimertinib-armen var diaré, paronyki og tørr hud.

En høyere andel av pasientene rapporterte legemiddelrelaterte bivirkninger av grad ≥ 3 i osimertinib + kjemoterapi-armen (35,9 %) sammenlignet med osimertinib-armen (7,7 %). De hyppigst rapporterte bivirkningene av grad ≥ 3 i osimertinib + kjemoterapi-armen var anemi, nøyttropeni og redusert nøyttrofiltall, mens i osimertinib-armen var det COVID-19-lungebetennelse. Forekomsten av grad 4 bivirkninger (livstruende) var også høyere i osimertinib + kjemoterapi-armen (8,0 %) sammenlignet med osimertinib-armen (1,1 %).

De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene (SAEs, ≥ 2 % av pasientene) i osimertinib + kjemoterapi-armen var anemi, lungebetennelse, COVID-19, lungeemboli, febril nøyttropeni og redusert blodplatetall, mens i osimertinib-armen var det lungebetennelse. En høyere andel av pasientene opplevde en SAE i osimertinib + kjemoterapi-armen (37,7 %) sammenlignet med osimertinib-armen (19,3 %).

Bivirkninger av spesiell interesse inkluderer interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt, hjertesvikt og hematologisk toksisitet;

- ILD/pneumonitt ble rapportert hos 3,3 % av pasientene i osimertinib + kjemoterapi-armen og hos 3,6 % av pasientene i osimertinib-armen.
- Hjertesvikt-bivirkninger ble rapportert hos 9,4 % av pasientene i osimertinib + kjemoterapi-armen og 3,6 % av pasientene i osimertinib-armen.
- Hematologisk toksisitet ble rapportert hos 71,4 % av pasientene osimertinib + kjemoterapi-armen og hos 24,0 % av pasientene i osimertinib-armen.

Seponering av studiebehandling på grunn av bivirkninger ble rapportert hos en høyere andel av pasientene i osimertinib + kjemoterapi-armen (47,8 %) sammenlignet med osimertinib-armen (6,2 %), hovedsakelig på grunn av seponering av kjemoterapi (45,3 %). De hyppigst rapporterte bivirkningene som førte til seponering av osimertinib i begge behandlingsarmene var primært ILD og pneumonitt.

Samlet sett er sikkerhetsprofilen og typen bivirkninger rapportert i FLAURA2-studien for kombinasjonen osimertinib + kjemoterapi i tråd med de kjente toksisitetene for osimertinib og for behandling med pemetreksed og cisplatin/karboplatin.

2.3 Relativ effekt av osimertinib i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi sammenlignet med osimertinib monoterapi.

Den relative effekten av å legge kjemoterapi til osimertinib i førstelinje i norsk klinisk praksis er usikker. Resultatene fra FLAURA2-studien kan ikke uten videre overføres til norske forhold, da komparatorarmen i studien ikke reflekterer dagens behandlingspraksis. I Norge fortsetter pasientene med osimertinib utover progresjon, og kjemoterapi legges til i kombinasjon. I FLAURA2-studien var det mulig å fortsette osimertinib ved progresjon, og 62 % av pasientene i monoterapiarmen gjorde dette. Median varighet for behandling med osimertinib etter progresjon var imidlertid kun tre måneder, og kjemoterapi ble i hovedsak først gitt etter avsluttet behandling med osimertinib (per studie-protokollen, (1)). Det var svært få (under 3 %) pasienter som fikk kombinasjonsbehandling med osimertinib og kjemoterapi ved progresjon på osimertinib monoterapi. Dette skiller seg fra praksis i Norge, hvor medisinske fageksperter spilte inn at opp mot 90 % av pasientene får kombinasjonsbehandling ved progresjon.

Data fra COMPEL-studien viste en numerisk fordel for både PFS og OS ved å kombinere osimertinib med platinabasert kjemoterapi ved progresjon (4). Pasientene i COMPEL som fikk kjemoterapi i kombinasjon med osimertinib levde median 6 måneder lenger enn pasientene som fikk kjemoterapi og placebo, med en hasard ratio (HR) for OS på 0,71 (95 % KI 0,42 – 1,23). Selv om COMPEL-studien ikke var statistisk dimensjonert for å påvise signifikante forskjeller i overlevelse, gir de deskriptive analysene støtte til en klinisk relevant effekt av kombinasjonsbehandling. Tilsvarende estimer er rapportert i flere real-world-studier, som peker i samme retning (3, 5). Behandlingsstrategien med å fortsette osimertinib utover progresjon i kombinasjon med kjemoterapi, er nå standard praksis i mange land, inkludert Norge, basert på dens dokumenterte effekt (3-5). FLAURA2-studien, som ikke inkluderte denne tilnærmingen i sin kontrollarm, reflekterer dermed ikke lenger den mest relevante behandlingspraksisen. Hvis alle pasientene i FLAURA2s kontrollarm hadde fått videre behandling med osimertinib kombinert med platinakjemoterapi ved progresjon, som i COMPEL-studien, ville effekten av å flytte kjemoterapi til førstelinje sannsynligvis vært mindre.

De medisinske fagekspertene rekruttert til saken har spilt inn at å flytte kjemoterapi til førstelinje vil kunne føre til en merkbar sykeliggjøring av pasientene sammenlignet med dagens praksis. Mange pasienter har god effekt av osimertinib monoterapi og kan stå på denne behandlingen i flere år før de progredierer og får behov for mer aggressiv behandling. De vurderer videre at mange pasienter kan opprettholde god livskvalitet og tilnærmet normal funksjonsevne under behandling med osimertinib i monoterapi. Dette gjør det mulig for flere å fortsette i arbeid og opprettholde en aktiv livsstil. Dersom kjemoterapi flyttes frem til førstelinje, vil den intensive behandlingen kunne medføre økt toksisitet og redusert livskvalitet, noe som i praksis vil kunne begrense pasientenes mulighet til å leve et aktivt og selvstendig liv.

Videre vil behandlingsregimet med kjemoterapi innebære hyppige sykehusbesøk, inkludert infusjoner hver tredje uke, tett monitorering og oppfølging av eventuelle bivirkninger. Dette fører til økt reisetid, tap av fritid og kan også påvirke pårørende. I motsetning til dette tas osimertinib som en daglig tablett hjemme, med legeoppfølging for reseptfornyelse kun hver tredje måned. Ressursbruken, både for pasientene og helsevesenet, er derfor betydelig lavere ved osimertinib monoterapi.

Gitt usikkerheten rundt den inkrementelle gevinsten av å legge kjemoterapi til osimertinib i førstelinje, fremstår dagens praksis med sekvensiell behandling som et veietablert og pasientvennlig alternativ. Denne tilnærmingen kan være fordelaktig med tanke på toksisitet, livskvalitet og de praktiske implikasjonene for pasientene, særlig når kjemoterapi kan reserveres til progresjon. Samtidig anses kombinasjonen av osimertinib og platinabasert kjemoterapi i førstelinje som et verdifullt behandlingsalternativ for avansert EGFR-mutert NSCLC av fagmiljøet. Særlig potensiell nytte sees hos pasienter med høy sykdomsbyrde, raskt progredierende sykdom eller kliniske karakteristika som tilsier behov for rask og dyp tumorrespons, hvor maksimal tidlig sykdomskontroll vurderes som spesielt viktig.

Referanser

1. Janne PA, Planchard D, Kobayashi K, Yang JC, Liu Y, Valdiviezo N, et al. Survival with Osimertinib plus Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2025.
2. Planchard D, Janne PA, Cheng Y, Yang JC, Yanagitani N, Kim SW, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(21):1935-48.
3. Patil T, Gao D, Watson A, Sakamoto M, Nie Y, Gibson A, et al. The efficacy of continuing osimertinib with platinum pemetrexed chemotherapy upon progression in patients with metastatic non-small cell lung cancer harboring sensitizing EGFR mutations. *Lung Cancer*. 2025;199:108040.
4. Peled N, Tufman A, Sequist LV, Pasello G, Wang Q, Antonuzzo L, et al. COMPEL: osimertinib plus platinum-based chemotherapy in patients with EGFR-mutated advanced NSCLC and progression on first-line osimertinib. *ESMO Open*. 2025;10(10):105807.
5. Robinson ND, Canavan ME, Zhan PL, Udelsman BV, Pathak R, Boffa DJ, et al. Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients With EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer After Progression on Osimertinib. *Clin Lung Cancer*. 2025;26(1):9-17 e3.
6. Kreftregisteret. Årsrapport 2024 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. 2025.
7. Helsedirektoratet. Lungekreft, mesoteliom og thymom – handlingsprogram: Helsedirektoratet; 2025 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram>].
8. Lungekreftforeningen. [Available from: <https://www.lungekreftforeningen.no/>].
9. European Medicines Agency (EMA). TAGRISSO - EPAR - Assessment report 2024 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tagrisso-h-c-004124-ii-0053-epar-assessment-report-variation_en.pdf].

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 virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

AstraZeneca har fått mulighet til å levere en 1-2 siders kommentar som vedlegges rapporten og følger saken. AstraZeneca har imidlertid valgt å avstå fra å gi en slik kommentar i denne saken.