

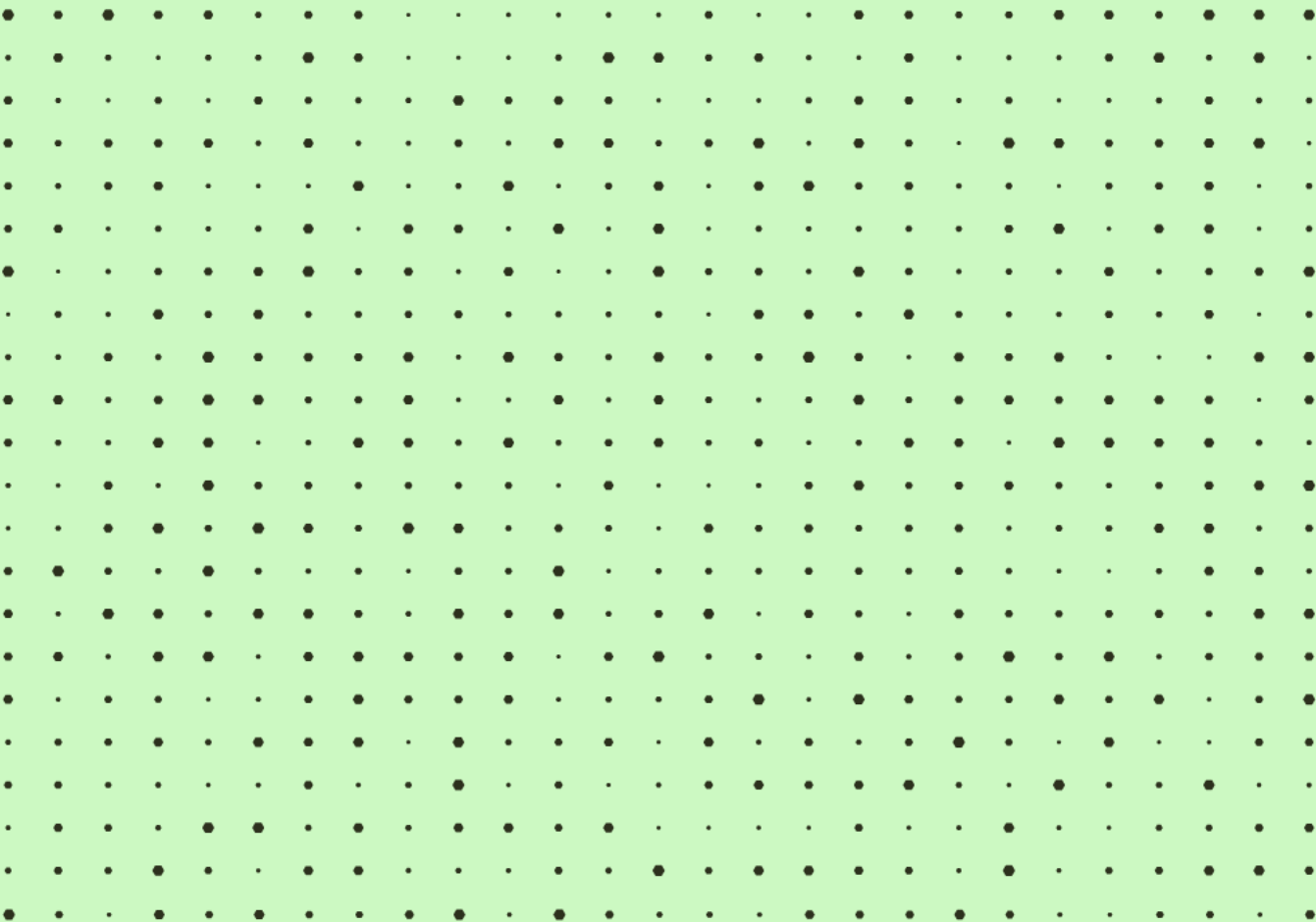
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Osimertinib (Tagrisso)

Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert, ikke-operabel NSCLC der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon.

ID2024_053

05.05.2025



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. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

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.

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.

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. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Innholdsfortegnelse	3
Logg	4
Metodevurdering av ID2024_053	6
Metode.....	6
Sykdom.....	7
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden.....	8
Utvidet informasjon.....	11
1. Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)	11
1.1 Behandling av NSCLC i norsk klinisk praksis	11
2. Klinisk evidensgrunnlag	13
2.1 Oversikt over relevant studie.....	13
2.2 Resultater	13
2.2.1 Effekt	14
2.2.2 Sikkerhet	17
3. Økonomi.....	18
3.1 Legemiddelkostnader	18
3.2 Totale kostnader for behandling	18
3.3 Budsjettkonsekvenser	18
Referanser	20
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	21
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent.....	22

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	19-12-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	21-10-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	12-02-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken*	03-03-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	05-03-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	20-03-2025
Rapport ferdigstilt	05-05-2025
Total tid hos DMP ¹	82 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	2 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	80 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	19 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	21 dager

*Det ble kun rekruttert en medisinsk fagekspert. En ytterligere medisinsk fagekspert ble forsøkt rekruttert, men var ikke på plass i tide til avslutning av saken.

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
Øystein Fløtten	Helse Vest
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og behandlingsvarighet i 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
Eirin Guldsten Robinson	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Metodevurdering av ID2024_053

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Tagrisso (osimertinib). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av osimertinib ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at osimertinib 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. Det er oppnevnt en medisinsk fagekspert til oppdraget om metodevurdering. Denne har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, pasientanslag og forventet behandlingsvarighet.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	2024_053: En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for osimertinib (Tagrisso) i monoterapi for behandling av voksne med lokalavansert, ikke-operabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	AstraZeneca
Preparat	Tagrisso
Virkestoff	Osimertinib
ATC-kode	L01EB04
Aktuell indikasjon	Tagrisso som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert, ikke-resektabel NSCLC der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner, og der sykdommen ikke har progrediert under eller etter platinabasert kjemoradioterapi.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Er innført ID2020_106: 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. Er innført ID2018_057: Behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk EGFR T790M mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft. Er innført ID2018_005: Førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft. Metodevurdering bestilt, venter på dokumentasjon fra leverandør ID2024_036: I kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi som førstelinjebehandling hos voksne med avansert NSCLC der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.
Virkningsmekanisme	Osimertinib er en tyrosinkinasehemmer (TKI) som irreversibelt hemmer epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) med sensitiviserende mutasjoner (EGFRm) og TKI-resistent T790M-mutasjon. Osimertinib virker ved å blokkere EGFR og kan bidra til å bremse eller stoppe veksten av lungekreften. Den kan også bidra til å minske størrelsen på svulsten og til å forhindre at svulsten kommer tilbake etter at den er fjernet ved kirurgi.
Dosering	Anbefalt dose er 80 mg osimertinib peroralt én gang daglig. Doseavbrudd og/eller dosereduksjon kan være nødvendig basert på bivirkninger og

	toleranse. Hvis en dosereduksjon er nødvendig, bør dosen reduseres til 40 mg én gang daglig. Preparatomtalen angir ingen begrensning i behandlingsvarighet spesifikt ved denne indikasjonen, men angir at behandling av lokalavansert eller metastatisk lungekreft bør foregå frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. I studien som ligger til grunn for MT kunne pasienter i osimertinib-armen fortsette på behandling (open label) etter progresjon dersom utprøver mente dette ville gagne pasienten. Den medisinske fageksperten utelukker ikke at videre behandling etter progresjon, slik det ble gjort i studien, kan være aktuelt i norsk klinisk praksis.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Sykdom

Lokalavansert, ikke-resektebar NSCLC der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner	
Om sykdommen	Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge og utgjør ca. 10 % av alle nye krefttilfeller. NSCLC utgjør ca. 80 % av lungekrefttilfellene. Sykdommen gir normalt lite symptomer i tidlige faser. Dette medfører at mange tilfeller oppdages i senere stadier (17 % i stadium III og 44 % i stadium IV). Forandringer i genet som koder for EGFR forekommer hos omtrent 10 % av pasientene med adenokarsinom i lunge. Disse pasientene kan få målrettet medikamentell behandling i form av EGFR tyrosinkinasehemmere.
Pasientgrunnlag i Norge	Den medisinske fageksperten rekruttert til oppdraget, anslår at det er færre enn 20 pasienter i året, men påpeker at de mangler gode tall for pasientantall. DMP legger derfor AstraZeneca sitt estimat på 13 nye pasienter årlig til grunn.
Behandling i norsk klinisk praksis	Lokalavansert, ikke-resektebar EGFR-mutasjonspositiv NSCLC behandles med platinabasert kjemoradiasjon. Dersom sykdommen ikke progredierer etter kjemoradiasjon følges pasientene opp med CT-kontroller inntil eventuell progresjon. Majoriteten av pasientene vil etter noe tid progrediere, og vil da motta behandling med osimertinib i metastatisk setting.
Plassering av osimertinib i behandlingsalgoritmen	Dersom vedlikeholdsbehandling med osimertinib innføres, innebærer dette at behandling med osimertinib fremskyndes uten å vente på progresjon til metastatisk setting.

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

Nytte

LAURA-studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, fase III-studie. Studien inkluderte 216 pasienter med EGFR-mutasjonspositiv, lokalavansert, ikke-resektabel NSCLC, uten sykdomsprogresjon under eller etter definitiv platinabasert kjemoterapi. Pasientene ble randomisert (2:1) til å få enten osimertinib 80 mg oralt én gang daglig (n = 143) eller placebo (n = 73). Studiebehandlingen skulle, i forkant av primæranalysen, fortsette inntil bekreftet sykdomsprogresjon eller intoleranse. Etter progresjon, kunne pasienter i osimertinib-armen fortsette med behandlingen (open label) dersom utprøver vurderte fortsatt behandling å være til gunst for pasienten. Pasienter randomisert til placebo kunne også få behandling med osimertinib ved progresjon. I alt 50 pasienter (81 %) i placeboarmen og 15 pasienter (28 %) i osimertinibarmen startet/ fortsatte behandling med osimertinib etter bekreftet progresjon. Det primære effektendepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert ved blindet, uavhengig sentral vurdering (BICR).

Hovedresultater:

- Det ble observert en statistisk signifikant, og klinisk relevant, forbedring i PFS i intervensjonsgruppen sammenlignet med placebo, etter en median oppfølgingstid på 22 måneder (datakutt januar 2024).
 - Median PFS 39,1 måneder (95 % KI: 31,5-NC) i intervensjonsarmen mot 5,6 måneder (95 % KI: 3,7-7,4) i komparatorarmen
 - HR 0,16 (95 % KI: 0,10-0,24)
 - 40 % av pasientene i osimertinib-gruppen og 86 % i placebo-gruppen hadde hatt en PFS-hendelse ved datakuttet
- En lavere andel av pasientene hadde nye CNS-lesjoner i osimertinibarmen sammenlignet med placeboarmen (henholdsvis 17/143 [12 %] vs. 26/73 [36 %]).
- Umodne overlevelseshdata og ikke statistisk signifikant forskjellige resultater på OS ved datakutt januar 2024 (HR 0,81, 95 % KI: 0,52-1,56).
- Ved oppdatert OS-analyse (november 2024) var det registrert 28 % dødsfall i intervensjonsarmen og 36 % i komparatorarmen. Det var fortsatt ikke statistisk signifikante forskjeller i totaloverlevelse, med HR 0,67 (95 % KI: 0,40-1,14).
- Estimert 3-års overlevelse (datakutt november 2024) var 81,5 % med osimertinib og 72,5 % med placebo. Overlevelseshdata må ses i lys av stor grad av behandlingsbytte i placeboarmen (81 %).

De vanligst rapporterte bivirkningene for osimertinib i de kliniske studiene var diaré (46 %), utslett (45 %), paronyki (33 %), tørr hud (31 %) og stomatitt (23 %). Bivirkninger av grad 3 og grad 4 på tvers av studiene var på henholdsvis 11 % og 0,2 %. Hos pasienter behandlet med osimertinib 80 mg én gang daglig fikk 3,4 % av pasientene redusert dosen på grunn av bivirkninger. Hos 5,5 % av pasientene måtte behandlingen seponeres som følge av bivirkninger.

Ressursbruk

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med osimertinib er om lag 57 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Estimert kostnad per pasient, for behandling med osimertinib frem til progresjon, basert på median progresjonsfri overlevelse i LAURA-studien (39,1 måneder), er ca. 2,2 millioner NOK (udiskontert, AUP uten mva.). Det foreligger rabatterte priser på osimertinib og disse blir belyst i et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

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 lokalavansert, ikke-resektbar NSCLC der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner, og der sykdommen ikke har progrediert under eller etter platinabasert kjemoterapi for pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

Lungekreft gir normalt lite symptomer i tidlige faser av sykdommen. Dette medfører at de fleste tilfeller oppdages etter spredning til andre organer. Ved mer avanserte stadier av sykdommen er livskvaliteten redusert, ofte på grunn av smerte, redusert funksjon og mobilitetstap.

I tidligere metodevurderinger hvor osimertinib er innført, er absolutt prognosetap anslått til å ligge på ca. 13 QALYs for pasienter med lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv NSCLC i første behandlingslinje og 7-9 QALYs for pasienter etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA NSCLC der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.

DMP vurderer at absolutt prognosetap for den aktuelle tilstanden ligger i samme område, og et sted mellom, alvorlighet estimert i de ovennevnte tidligere metodevurderingene.

Budsjettvirkninger

AstraZeneca har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk osimertinib som vedlikeholdsbehandling for aktuell pasientgruppe vil være om lag 14 millioner NOK i det femte budsjettåret (basert på maksimal AUP med mva.) dersom det legges til grunn at en innføring fortrenger behandling med osimertinib i metastatisk setting og at 44 pasienter vil behandles med osimertinib i det femte budsjettåret.

DMP vurderer at pasientantallet og kostnadsestimat som inngår i budsjettberegningene i hovedsak fremstår rimelige, men mener at det er usikkert i hvor stor grad vedlikeholdsbehandling med osimertinib vil fortrenge behandling i metastatisk setting, samt usikkerhet knyttet til gjennomsnittlig behandlingsvarighet i klinisk praksis (før progresjon og eventuelt etter progresjon). Dersom en eventuell innføring ikke fortrenger, men forlenger, dagens behandling med osimertinib, vil kostnadene forbundet med vedlikeholdsbehandling komme som et tillegg til allerede innført behandling i metastatisk setting. Budsjettkonsekvensene estimeres i et slikt scenario til 38 millioner NOK inkludert mva. (maksimal AUP) i det femte budsjettåret. Dette estimatet tar også utgangspunkt i en behandlingsvarighet på 39,1 måned som tilsvare median PFS i LAURA.

Usikkerhet

LAURA-studien er godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Osimertinib er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie, med behandlingsbytte til aktiv behandling med osimertinib for 81 % av pasientene i placebogruppen ved progresjon, som tilsvare forventet behandling ved progresjon i norsk klinisk praksis i dag. Det foreligger relativt modne data for PFS fra studien, spesielt i komparatorarmen (40 % modenhet i osimertinib-gruppen og 86 % modenhet i placebo-gruppen). DMP vurderer derfor at det er liten usikkerhet i estimatet for relativ effekt på PFS mellom osimertinib og dagens behandling i den perioden studien varte. Effekten på totaloverlevelse av osimertinib vedlikeholdsbehandling sammenlignet med som behandling ved progresjon til metastatisk sykdom, er usikker. Det er foreløpig ikke registrert statistisk signifikante forskjeller i OS mellom gruppene.

Ved beregning av legemiddelkostnader er det lagt til grunn at behandlingsvarighet i klinisk praksis vil tilsvare median PFS observert i studien. DMP påpeker at median PFS ikke nødvendigvis er et godt mål for (gjennomsnittlig) behandlingsvarighet i denne saken ettersom en betydelig andel av pasientene i intervensjonsarmen ikke hadde progrediert ennå/ fortsatt sto på behandling ved datakutt. Den medisinske fageksperten mente at pasienter i norsk klinisk praksis vil bli stående på behandling på ubestemt tid i fravær av progresjon. Det er også usikkerhet knyttet til hvorvidt en innføring av den aktuelle indikasjonen vil føre til en fortrenging av innført bruk i metastatisk setting, eller om det vil føre til en forlengelse av behandlingen. I LAURA-studien fortsatte 28 % av pasientene som progredierte på behandling med osimertinib etter progresjon. Den medisinske fageksperten oppgir at en eventuell innføring av vedlikeholdsbehandling sannsynligvis vil innebære at man for de fleste pasienter framskynder behandling med osimertinib og dermed erstatter bruk i metastatisk setting, men at det kan tenkes at noen pasienter også vil fortsette på behandling etter progresjon, som i LAURA-studien.

Utvidet informasjon

1. Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Den nest hyppigste kreftform hos både menn og kvinner i Norge er lungekreft, og utgjør ca 10 % av alle nye krefttilfeller. Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge. I følge Kreftregisteret ble lungekreft påvist hos 3 319 personer i 2023, hvorav 1 696 menn og 1 623 kvinner (1). I perioden 2014-18 var median alder ved diagnosetidspunkt 71 år for både kvinner og menn. Røyking er dominerende risikofaktor for lungekreft og er årsak til 80-90 % av tilfellene. Lungekreft oppstår også hos aldri-røykere, og er blant annet assosiert med passiv røyking, radon, luftforurensning og svevestøv, men kan også være assosiert med arvelighet (2).

Det skilles mellom to typer: ikke-småcellet (NSCLC= non-small cell lung cancer) og småcellet lungekreft (SCLC= small cell lung cancer). NSCLC utgjør ca. 80 % av lungekrefttilfellene og deles i undergrupper, hvor plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom er de vanligste. Sykdommen klassifiseres i stadier, fra stadium I til stadium IV. Inndelingen gjøres ut fra størrelsen på svulsten, og om den har spredd seg til lymfeknuter eller andre organer (2). Lungekreft gir normalt lite symptomer i tidlige faser av sykdommen. Dette medfører at mange tilfeller oppdages i senere stadier. I 2022-2023 ble diagnose stilt i stadium I for 29 %, 8 % i stadium II, 16,5 % i stadium III (stadium IIIA: 8 %, stadium IIIB 6 % og stadium IIIC: 2,5 %) og 44 % i stadium IV (3). Ved mer avanserte stadier av sykdommen er livskvaliteten redusert, ofte på grunn av smerte, redusert funksjon og mobilitetstap.

Epidermal growth factor reseptor (EGFR) er et protein i familien av tyrosinkinasereseptorer som normalt kontrollerer vekst og deling av celler. Forandringer i genet som koder for EGFR forekommer hos omtrent

10 % av pasientene med adenokarsinom i lunge. Disse pasientene kan få målrettet medikamentell behandling i form av EGFR tyrosinkinasehemmere. For påvisning av EGFR-mutasjoner brukes gensekvensering (3). Når det vurderes bruk av osimertinib hos pasienter med lokalavansert, ikke-resektbar NSCLC, der sykdommen ikke har progrediert under eller etter platinabasert kjemoterapi, indikerer positiv EGFR-mutasjonsstatus (ekson 19-delesjoner eller ekson 21 [L858R] substitusjonsmutasjoner) behandlingens egnethet. En validert test skal utføres på et klinisk laboratorium ved bruk av tumorvev DNA fra biopsi (4).

1.1 Behandling av NSCLC i norsk klinisk praksis

Norske behandlingsanbefalinger for NSCLC deles inn i kurativ og ikke-kurativ behandling (2). Kirurgi eller stråleterapi kan gi helbredelse ved NSCLC i stadium I-III. Operasjon skal anbefales til pasienter i tidlige stadier som er medisinsk og teknisk operable. Hos pasienter i stadium I-III som er inoperable eller som ikke ønsker operasjon er strålebehandling et alternativ. Kjemoterapi alene er ikke kurativt, men kan sammen med kirurgi og/eller strålebehandling øke muligheten for helbredelse.

Stadium III er en heterogen gruppe, og kurativ eller ikke-kurativ behandlingsintensjon må vurderes i forhold til definerte prognostiske faktorer. Disse inkluderer allmenntilstand (performance status/ECOG-status) og kirurgisk resektabilitet, samt alder, vekt og tumorstørrelse.

Ved lokalavansert inoperabel NSCLC, er platinabasert kjemoterapi indisert. Pasienter med EGFR-negativ kreft som ikke har progresjon etter kjemoterapi kan motta immunterapi. Pasienter som har EGFR-positiv kreft og ikke har progresjon etter kjemoterapi blir fulgt opp med observasjon og CT-kontroller fram til eventuell progresjon. Ved progresjon til metastatisk setting er osimertinib indisert og innført.

Osimertinib har flere indikasjoner innen NSCLC, og er innført for alle indikasjoner som har vært metodevurdert. Dette inkluderer både adjuvant behandling og førstelinje behandling hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk sykdom. Indikasjonen som vurderes vil medføre at pasienter med lokalavansert inoperabel EGFR-positiv kreft uten progresjon etter kjemoradioterapi vil kunne tilbys osimertinib uten å vente til sykdommen progredierer til metastatisk setting. I LAURA-studien, som denne vurderingen er basert på (se avsnitt 2.1), fikk pasienter som progredierte på osimertinib tilbud om videre behandling med osimertinib dersom utprøver mente det ville gagne pasienten. Den rekrutterte medisinske fageksperten utelukker ikke at det kan være aktuelt med videre behandling etter progresjon for pasienter i norsk setting. Det knytter seg dermed noe usikkerhet til hvorvidt en innføring av den aktuelle indikasjonen vil føre til en fremskynding, og dermed en erstatning av bruk av osimertinib i metastatisk setting, eller om det vil føre til en forlenget behandling.

AstraZeneca har i sin innsendelse antatt et årlig pasientantall på 13 pasienter. Estimatet legger til grunn en insidens av lungekreft på 3 267 pasienter. Det antas at 65 % har ikke-skvamøst karsinom, og av disse antas 11,5 % å ha EGFR-mutasjoner, og 9 % vil motta kjemoradioterapi. Dette utgjør et anslag på 22 pasienter i året. AstraZeneca antar videre at 60 % av de som behandles med kjemoradioterapi vil være kandidat for den aktuelle indikasjonen, hvilket utgjør 13 pasienter per år.

DMP mener at anslaget på 22 pasienter som årlig er kandidater for kjemoradioterapi er rimelig, tatt i betraktning tall fra Kreftregisteret (3). Det knytter seg noe usikkerhet til andelen respondere på kjemoradioterapi som dermed vil være kandidater til å motta osimertinib for den aktuelle indikasjonen. Den medisinske fageksperten anslår at det er færre enn 20 pasienter i året, men påpeker at de mangler gode tall for pasientantall. DMP legger derfor AstraZeneca sitt estimat på 13 pasienter til grunn.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Oversikt over relevant studie

EMA har vurdert at osimertinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert, ikke-resektebar NSCLC der tumor har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner, og der sykdommen ikke har progrediert under eller etter platinabasert kjemoradioterapi.

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er LAURA (5). Studien er oppsummet i tabellen under.

Tabell 1 Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen

LAURA (5)	
Studie ID	NCT03521154
Design	Fase III randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie
Studielokasjon	Internasjonal studie utført i flere land, inkludert Kina, Japan, Sør-Korea, Vietnam, Thailand, Taiwan, Spania, Tyrkia, Brazil og USA
Populasjon	Pasienter med EGFR-mutasjonspositiv, lokalavansert, ikke-resektebar NSCLC, uten sykdomsprogresjon under eller etter definitiv platinabasert kjemoradioterapi. Pasientene måtte ha fått et regime med samtidig kjemoradioterapi (concurrent chemoradiation therapy, CCRT) eller sekvensiell kjemoradioterapi (sequential chemoradiation therapy, SCRT), der minst 2 sykluser eller 5 ukentlige doser med platinabasert kjemoterapi og en total strålingsdose på 60 Gy $\pm$ 10 % (54 Gy til 66 Gy) måtte være fullført $\leq$ 6 uker før randomisering. Pasientenes tumorvevsprøver måtte ha en EGFR ekson 19-delesjon eller ekson 21 L858R-mutasjon, påvist ved sentral eller lokal testing ved bruk av en sertifisert/godkjent test.
Intervensjon	Osimertinib: 80 mg én gang daglig peroralt, mulighet for å fortsette behandling (open label) ved progresjon.
Komparator	Placebo, mulighet for behandlingsbytte til osimertinib ved progresjon.
Primært endepunkt	Det primære effektendepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert ved blindet, uavhengig sentral vurdering (BICR).
Viktige sekundære endepunkter	Ytterligere effektendepunkter omfattet OS og CNS PFS vurdert ved BICR utført av nevroradiolog.
Observasjonstid	Median observasjonstid: 29,5 måneder (range: 1,9 til 62,9) i Osimertinib-gruppen og 28,1 måneder (range: 4,9 til 61,2) i placebo-gruppen.
Datakutt	Datakutt for primæranalyse (PFS): 05-01-2024. Senere datakutt for OS: 29-11-2024.

2.2 Resultater

Effekt og sikkerhet ved bruk av osimertinib til behandling av pasienter med EGFR-mutasjonspositiv, lokalavansert, ikke-resektebar NSCLC, uten sykdomsprogresjon under eller etter definitiv platinabasert kjemoradioterapi, ble evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (LAURA). Før inklusjon måtte pasientene ha fått et regime med samtidig kjemoradioterapi (concurrent chemoradiation therapy, CCRT) eller sekvensiell kjemoradioterapi (sequential chemoradiation therapy,

SCRT), der minst 2 sykluser eller 5 ukentlige doser med platinabasert kjemoterapi og en total strålingsdose på 60 Gy $\pm$ 10 % (54 Gy til 66 Gy) måtte være fullført $\leq$ 6 uker før randomisering. Pasientenes tumorvevsprøver måtte ha en EGFR ekson 19-delesjon eller ekson 21 L858R-mutasjon, påvist ved sentral eller lokal testing ved bruk av en sertifisert/godkjent test.

2.2.1 Effekt

Pasientene ble randomisert (2:1) til å få enten osimertinib 80 mg oralt én gang daglig (n = 143) eller placebo (n = 73). Randomiseringen ble stratifisert etter tidligere strategi for kjemoradioterapi (CCRT vs. SCRT), tumorstadium før kjemoradioterapi (IIIA vs. IIIB/IIIC), og etter Kina-kohorten. Pasientene mottok studiebehandlingen inntil intoleranse mot behandlingen eller bekreftet sykdomsprogresjon oppsto. Det var tillatt å bytte fra placebo til osimertinib ved progredierende sykdom.

Det primære effektendepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert ved blindet, uavhengig sentral vurdering (BICR). Ytterligere effektendepunkter omfattet OS og CNS PFS vurdert ved BICR utført av nevroradiolog.

Demografi og sykdomskarakteristikker ved baseline for den samlede studiepopulasjonen var: median alder 63 år (36–84 år), $\geq$ 75 år (13 %), kvinner (61 %), asiatiske (82 %), hvite (14 %), aldri-røykere (70 %). WHO-funksjonsstatus ved baseline var 0 (51 %) eller 1 (49 %), 35 % av pasientene hadde stadium IIIA, 49 % av pasientene hadde stadium IIIB, og 16 % av pasientene hadde stadium IIIC NSCLC. Med tanke på EGFR-mutasjonsstatus var 54 % ekson 19-delesjoner, og 45 % var ekson 21 L858R-mutasjoner. Før randomisering fikk 89 % av pasientene CCRT, og 11 % av pasientene fikk SCRT. Alle pasientene fikk platinabasert kjemoterapi (55 % karboplatin-basert kjemoterapi og 44 % cisplatin-basert kjemoterapi). Median total strålingsdose var 60 Gy for pasientene i begge armene. Tabell 2 oppsummerer hovedresultatene fra studien (datakutt januar 2024).

Tabell 2 Effekresultater fra LAURA-studien (5)

	Osimertinib (N = 143)	Placebo (N = 73)
Progresjonsfri overlevelse (PFS)		
Antall (%) hendelser	57 (40)	63 (86)
Median PFS, måneder (95 % KI)	39,1 (31,5, NC)	5,6 (3,7, 7,4)
HR (95 % KI); p-verdi	0,16 (0,10, 0,24); p < 0,001	
Totaloverlevelse (OS)		
Antall (%) dødsfall	28 (20)	15 (21)
Median OS, måneder (95 % KI)	54,0 (46,5, NC)	NC (42,1, NC)
HR (95% KI); p-verdi	0,81 (0,42, 1,56); p = 0,530a	

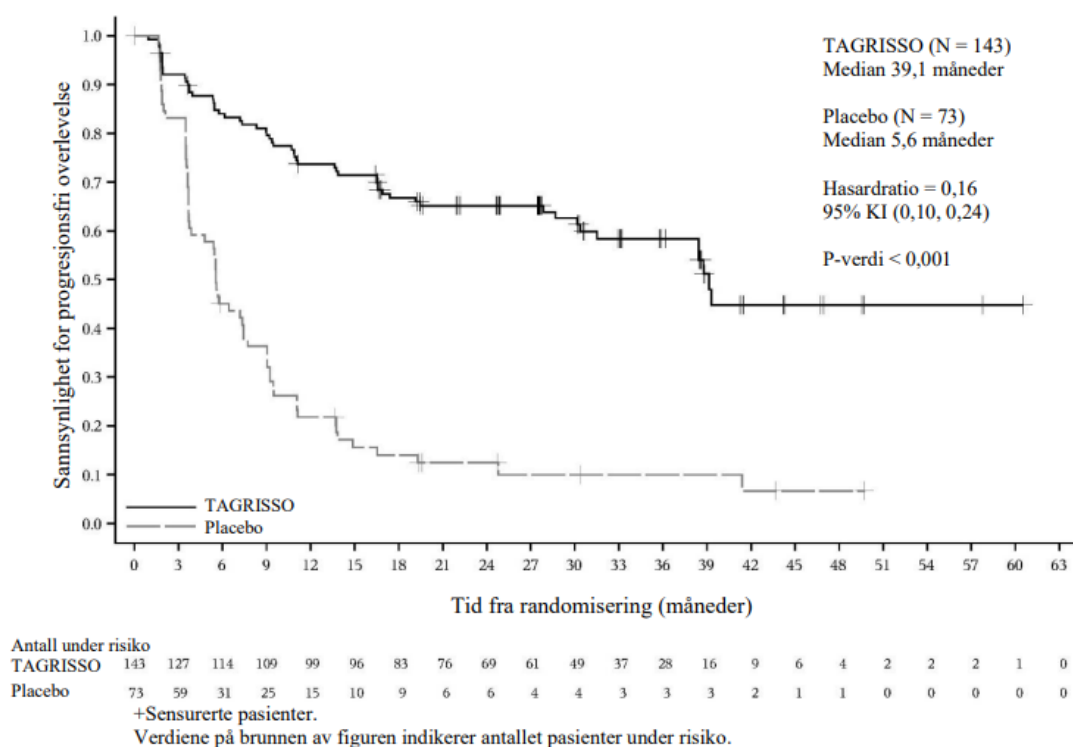
HR = hasardratio; KI = konfidensintervall, NC = kan ikke beregnes

PFS-resultater vurdert ved BICR.

Median oppfølgingstid for PFS hos alle pasienter var 22,0 måneder i TAGRISSO-armen og 5,6 måneder i placebo-armen.

a Justert for en interimanalyse (20 % modenhet) kreves det en p-verdi < 0,000036 for å oppnå statistisk signifikans.

Behandling med osimertinib etter platinabasert kjemoradioterapi førte til en statistisk signifikant forbedring i PFS sammenlignet med placebo (56 % modenhet; HR = 0,16; 95 % KI: 0,10, 0,24; p < 0,001, median på henholdsvis 39,1 måneder og 5,6 måneder), se Figur 1. Resultatet var relativt konsistent på tvers av prespesifiserte subgrupper, se Figur 2.

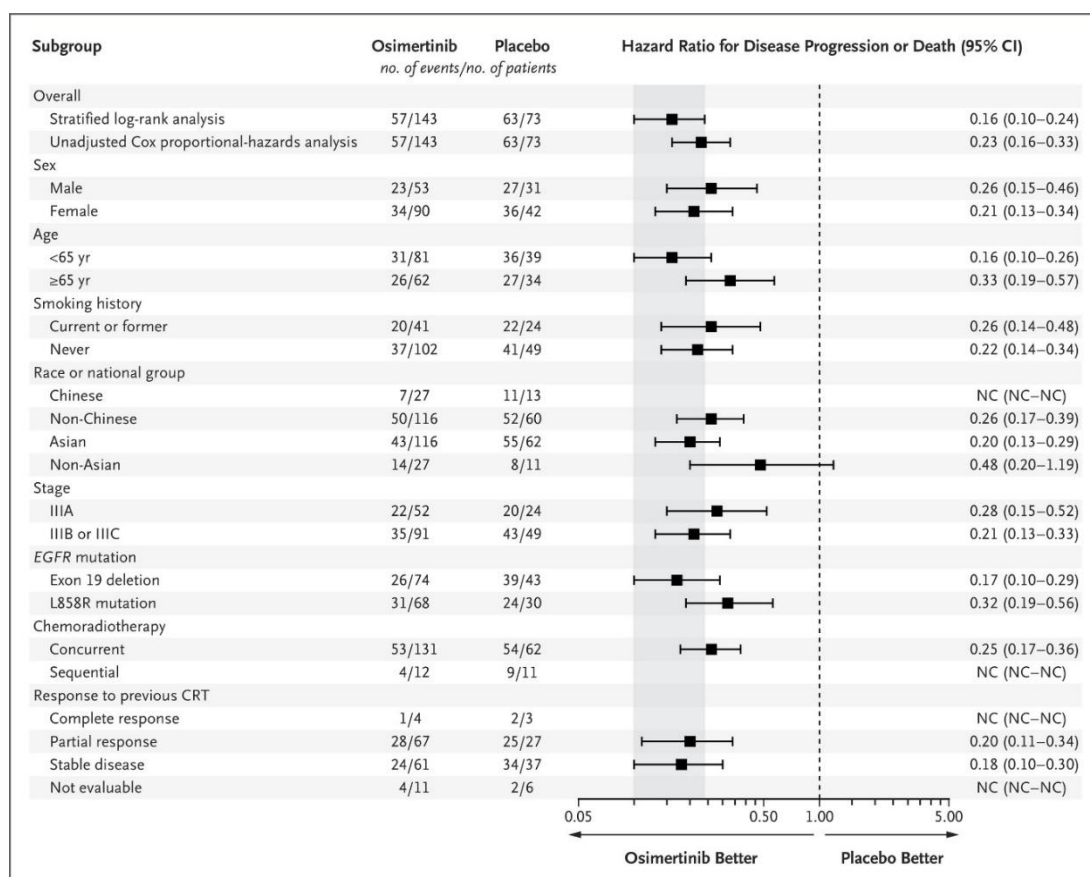


Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for PFS vurdert av BICR i LAURA (datakutt januar 2024). Kilde: preparatomtale

Subgrupper

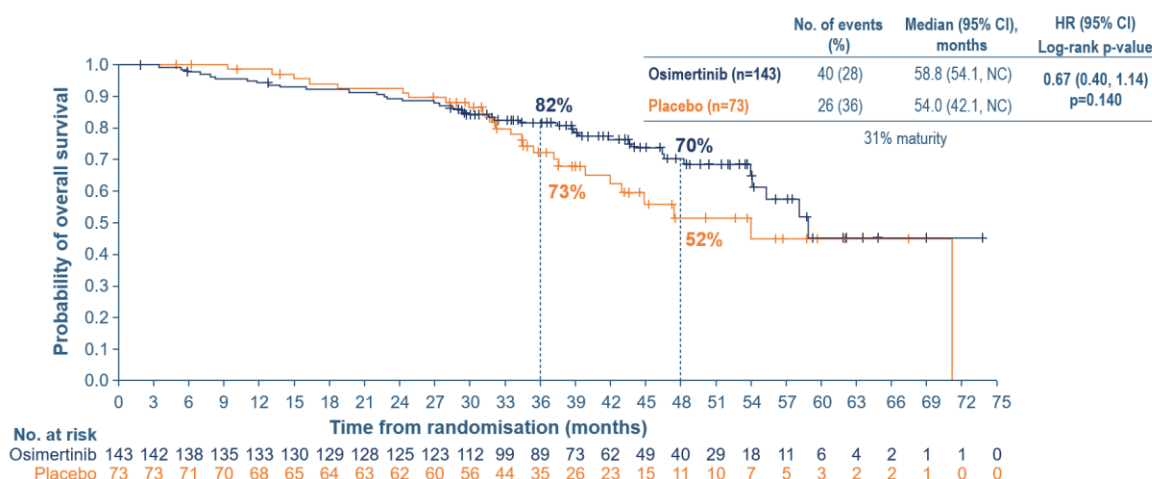
Som hovedregel vurderer DMP prioriteringskriteriene for den fulle pasientpopulasjonen som er studert og omfattet av godkjent indikasjon for legemidlet. Noen ganger kan det imidlertid være relevant å også vurdere undergrupper av pasienter, for eksempel pasientgrupper med mer alvorlig sykdom/ dårligere 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.

DMP har ikke gjort noen vurdering av ulike subgrupper i denne saken, og en oversikt over resultater for ulike subgrupper vises i figuren under.



Figur 2: Subgruppeanalyser PFS

Ved interimanalyse av totaloverlevelse (OS) (DCO: 05. januar 2024) var resultatene ikke statistisk signifikant forskjellige. I placebo-armen ble 50 av 62 pasienter (80,6 %) behandlet med osimertinib etter BICR-bekreftet sykdomsprogresjon. Ved oppdatert OS-analyse (november 2024) var det registrert 28 % dødsfall i intervensjonsarmen og 36 % i komparatorarmen. Det var fortsatt ikke statistisk signifikante forskjeller i totaloverlevelse, med HR 0,67 (95 % KI: 0,40–1,14), se Figur 3. Estimert 3-års overlevelse (datakutt november 2024) var 81,5 % med osimertinib og 72,5 % med placebo. Overlevelsesdata må ses i lys av stor grad av behandlingsbytte i placeboarmen (81 %).



- 55/69 (80%) patients who discontinued study treatment in the placebo group received subsequent treatment with a 3rd-gen EGFR-TKI*

Suresh S. Ramalingam

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

DDO: 29 November 2024
 Tick marks indicate censored data
 *Any line
 CI, confidence interval; DCO, data cut-off; gen, generation; HR, hazard ratio; NC, not calculable; OS, overall survival

Figur 3: Kaplan-Meier-kurver for OS i LAURA (datakutt november 2024) (6)

I henhold til protokollen gjennomgikk alle pasientene hjerneskaning med magnetresonanstomografi (MR) ved baseline, og for alle bortsett fra én pasient var MR-skanning av hjernen planlagt under behandlingen. En lavere andel av pasientene hadde nye CNS-lesjoner basert på 21 nevradiologvurdering i osimertinib-armen sammenlignet med placebo-armen (henholdsvis 17/143 [12 %] vs. 26/73 [36 %]).

2.2.2 Sikkerhet

Sikkerheten til osimertinib som monoterapi er basert på samlede data fra 1 956 pasienter med EGFR-mutasjonspositiv NSCLC. Disse pasientene fikk osimertinib i doser på 80 mg daglig i fem randomiserte fase 3-studier, to enkeltarmede fase 2-studier og en fase 1-studie. De fleste bivirkningene var av alvorlighetsgrad 1 eller 2. De vanligst rapporterte bivirkningene var diaré (46 %), utslett (45 %), paronyki (33 %), tørr hud (31 %) og stomatitt (23 %). Bivirkninger av grad 3 og grad 4 på tvers av studiene var på henholdsvis 11 % og 0,2 %. Hos pasienter behandlet med osimertinib 80 mg én gang daglig fikk 3,4 % av pasientene redusert dosen på grunn av bivirkninger. Hos 5,5 % av pasientene måtte behandlingen seponeres som følge av bivirkninger.

For utfyllende opplysninger se preparatomtale for Tagrisso (4).

3. Økonomi

3.1 Legemiddelkostnader

Legemiddelprisene er hentet fra DMPs nettsider, og er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten mva.

Tabell 3 Legemiddelpriser (maksimal AUP uten mva.) for Tagrisso (7)

Behandling	Paknings- størrelse og form	Styrke	Dosering	Kostnad pr. pakning (maksimal AUP uten mva.) (NOK)	Kostnad pr. måned behandling (maksimal AUP uten mva.) (NOK)
Tagrisso (osimertinib)	30 tabletter	40 mg	En tablett daglig	56 345,28	57 127,85
	30 tabletter	80 mg	En tablett daglig	56 345,28	57 127,85

3.2 Totale kostnader for behandling

I LAURA-studien var median PFS for osimertinib-gruppen 39,1 måneder. Om det antas at behandlingsvarighet i klinisk praksis vil tilsvare median PFS observert i studien, vil totale legemiddelkostnader, per pasient, for et behandlingsløp med osimertinib vedlikeholdsbehandling være NOK 2 235 229 (maksimal AUP uten mva.).

3.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvenser for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli innført for bruk av de regionale helseforetakene. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir innført for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke innført for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

AstraZeneca gjør følgende antakelser i sin budsjettkonsekvensanalyse:

- 13 nye pasienter er aktuelle for å starte på osimertinib vedlikeholdsbehandling årlig
- Median behandlingsvarighet for vedlikeholdsbehandling i klinisk praksis antas å tilsvare median PFS observert i LAURA (39,1 måneder). Det er antatt en konstant rate for avslutning av behandling.
- Dersom vedlikeholdsbehandling ikke innføres, antas det at 81 % av pasientene vil få behandling med osimertinib i metastatisk setting, basert på andel behandlingsbytte i LAURA. Det antas at disse vil starte opp behandling ett år senere enn pasienter på vedlikeholdsbehandling. Median behandlingsvarighet er basert på FLAURA-studien som undersøkte osimertinib i metastatisk setting.
- Alle pasienter som entrer et år i budsjettberegningene, antas å få et fullt års behandling.
- Kun legemiddelkostnader forbundet med behandling med osimertinib (vedlikehold eller i metastatisk setting) inkluderes.

Tabell 4: Estimert antall pasienter på **osimertinib vedlikeholdsbehandling**, per år etter oppstart på behandling, dersom vedlikeholdsbehandling innføres. AstraZeneca sin analyse.

	2026	2027	2028	2029	2030
Pasienter som starter på behandling i år 1	13	11	8	7	6
Pasienter som starter på behandling i år 2		13	11	8	7
Pasienter som starter på behandling i år 3			13	11	8
Pasienter som starter på behandling i år 4				13	11
Pasienter som starter på behandling i år 5					13
Totalt					44

Tabell 5: Estimert antall pasienter på **osimertinib i metastatisk setting**, per år etter oppstart på behandling, dersom vedlikeholdsbehandling *ikke* innføres. AstraZeneca sin analyse.

	2026	2027	2028	2029	2030
Pasienter som starter på behandling i år 1	0	11	8	5	3
Pasienter som starter på behandling i år 2		0	11	8	5
Pasienter som starter på behandling i år 3			0	11	8
Pasienter som starter på behandling i år 4				0	11
Pasienter som starter på behandling i år 5					0
Totalt					28

Tabell 6: Estimerte budsjettkonsekvenser, AstraZeneca.

	2026	2027	2028	2029	2030
Tagrisso vedlikeholdsbehandling innføres	11 147 561	20 154 045	27 430 681	33 309 716	38 059 583
Tagrisso vedlikeholdsbehandling innføres ikke	0	9 029 525	16 224 937	20 869 357	23 867 188
Budsjettkonsekvenser	11 147 561	11 124 520	11 205 744	12 440 359	14 192 394

AstraZeneca har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk osimertinib som vedlikeholdsbehandling for aktuell pasientgruppe vil være om lag **14 millioner NOK** i det femte budsjettåret (basert på maksimal AUP med mva.).

DMP har vurdert AstraZeneca sin innsendte budsjettkonsekvensanalyse, og syns antakelsene i hovedsak er rimelige. Det er imidlertid knyttet noe usikkerhet til hvorvidt vedlikeholdsbehandling vil komme i tillegg til, eller i stedet for, osimertinib i metastatisk setting, samt behandlingsvarighet i klinisk praksis. Dersom man legger til grunn at en innføring av osimertinib kommer i tillegg til allerede innført behandling i metastatisk setting, er budsjettkonsekvensene estimert til **38 millioner NOK** inkludert mva. (maksimal AUP) i det femte budsjettåret .

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Referanser

1. Lungekreft [Internett]. [sitert 31. mars 2025]. Tilgjengelig på:
<https://www.kreftregisteret.no/kreftformer/Lungekreft/>
2. Helsedirektoratet [Internett]. [sitert 13. mars 2025]. Lungekreft, mesoteliom og thymom –
handlingsprogram. Tilgjengelig på: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram>
3. Årsrapport for lungekreft [Internett]. [sitert 17. mars 2025]. Tilgjengelig på:
<https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Årsrapport-fra-kvalitetsregistre/Årsrapport-for-lungekreft/>
4. European Medicines Agency. Tagrisso | European Medicines Agency (EMA) [Internett]. 2016 [sitert
17. mars 2025]. Tilgjengelig på: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso>
5. Lu S, Kato T, Dong X, Ahn MJ, Quang LV, Soparattanapaisarn N, mfl. Osimertinib after
Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. N Engl J Med. 15. august
2024;391(7):585–97.
6. S.S. Ramalingam, M. Ozguroglu, M-J. Ahn, X. Dong, J.C-H. Yang. LBA4: Osimertinib (osi) after
definitive chemoradiotherapy (CRT) in patients (pts) with unresectable (UR) stage III EGFR-
mutated (EGFRm) non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated overall survival (OS) analysis
from the LAURA study. J Thorac Oncol Vol 20 Issue 3 Suppl 1 2025 Pages S123-S124 [Internett].
Tilgjengelig på:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S155608642500379X?via%3Dihub>
7. Legemiddelsøk [Internett]. [sitert 15. januar 2025]. Legemiddelsøk. Tilgjengelig på:
<https://www.legemiddelsok.no/>

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt en medisinsk fagekspert til oppdraget om metodevurdering. Denne har bistått DMP med avklaringer Denne har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, pasientanslag og forventet behandlingsvarighet. 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 den medisinske fageksperter utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

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