Direktoratet for medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Amivantamab (Rybrevant)

I kombinasjon med kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon

ID2024_019

08.05.2025

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.

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-risiko-balansen). 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 legemiddelet Rybrevant (amivantamab) i kombinasjon med kjemoterapi (karboplatin og pemetreksed) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med metastatisk NSCLC med aktiverende EGFR ekson 20-innsettingsmutasjoner. 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 karboplatin og pemetreksed har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. 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. Det er oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt pasientkarakteristika, dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av amivantamab i behandlingsalgoritmen, behandlingslinjer, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_019 En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, for amivantamab (Rybrevant) i kombinasjon med kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon.
Legemiddelfirma	Johnson & Johnson Innovative Medicines
Preparat	Rybrevant®
Virkestoff	Amivantamab
ATC-kode	L01FX18
Aktuell indikasjon	I kombinasjon med karboplatin og pemetreksed til førstelinjebehandling av voksne pasienter med fremskreden NSCLC med aktiverende EGFR ekson 20-innsettingsmutasjoner.
Virkningsmekanisme	Amivantamab er et humant IgG1-basert EGFR-MET bispesifikt antistoff, som hemmer EGFR- og MET-signalering, og hindrer dermed tumorvekst og -utvikling. Binding av amivantamab til EGFR og MET på overflaten til tumorcellene gjør også at cellene blir merket for destruksjon av immuneffektorceller via antistoffavhengig cytotoksisitet og trygocytosemekanismer.
Dosering	1 dose ukentlig i 4 uker 1 400 mg (1 750 mg ved kroppsvekt ≥ 80 kg) Uke 1: delt infusjon på dag 1 og 2. Uke 2-4: infusjon dag 1. 1 dose hver tredje uke med oppstart i uke 7. 1 750mg (2 100mg ved kroppsvekt ≥ 80 kg)

	Det anbefales av behandlingen fortsetter til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Dosen skal avbrytes midlertidig ved bivirkninger av grad 3 eller 4, og gjenopptas med redusert dose som beskrevet i preparatomtalen.
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.

Sykdom

Metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon	
Om sykdommen	Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge. Forventet overlevelse ved start av 1. linjebehandling er 16 måneder for pasienter med ekson 20 innsettingsmutasjon. Pasienter med EGFR-mutasjon er oftere kvinner, ikke-røykere og asiater sammenlignet med andre lungekreftpasienter. Ekson 20 innsettingsmutasjon er sjelden og forekommer i 4-12 % av tilfeller med EGFR-mutasjoner.
Pasientgrunnlag i Norge	DMP anslår basert på litteratur og klinikerinnspill at omtrent 10 nye pasienter årlig kan være aktuelle for behandling med amivantamab.
Behandling i norsk klinisk praksis	Nasjonalt Handlingsprogram anbefaler førstelinjebehandling med kjemoterapi (fortrinnsvis karboplatin + pemetreksed) ved metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon. Handlingsprogrammet anbefaler testing med nestegenerasjonssekvensering for å avdekke EGFR mutasjoner hos pasienter med NSCLC. Amivantamab i kombinasjon med kjemoterapi vil kunne erstatte kjemoterapi alene i første behandlingslinje.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon.
Intervensjon	Amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed.
Komparator	Karboplatin og pemetreksed
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	PAPILLON, randomisert, kontrollert, åpen, fase 3 studie
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 30 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Johnson & Johnson og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP (apotekenes utsalgspris) uten merverdiavgift (mva.) for alle legemidler som inngår i analysen.

Tabell 1. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i DMPs hovedanalyse.

	Amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed	Karboplatin og pemetreksed	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 306 645	538 911	1 767 734
Totale QALYs Totale leveår	3,02 3,92	1,67 2,19	1,35 1,73
Kostnad (NOK) per vunnet QALY Kostnad (NOK) per vunnet leveår			1 314 300 1 021 812

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

DMPs vurdering av nytte:
Effekt og sikkerhet av amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed sammenlignet med kjemoterapi (karboplatin og pemetreksed) til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon er dokumentert i den åpne, randomiserte, kontrollerte, fase 3 studien PAPILLON. Basert på innspill fra medisinske fageksperter har DMP konkludert med at karboplatin og pemetreksed er relevant komparator for denne pasientgruppen. Pasientpopulasjonen i studien er relevant for norsk klinisk praksis.

Median oppfølgingstid for PFS var omtrent 15 måneder i PAPILLON. Median PFS i intervensjonsarmen var 11,4 måneder mens den i komparatorarmen var 6,7 måneder. Det ga en hasard ratio (HR) på 0,40 (95 % KI: 0,30-0,53). Ved 18 måneder hadde 69 % av pasientene i intervensjonsarmen rapportert en PFS-hendelse sammenlignet med 87 % av pasientene i komparatorarmen.

Rapportert totaloverlevelse (OS) ved 24 måneder var 72 % i intervensjonsarmen og 54 % i komparatorarmen. Median OS var ikke nådd i intervensjonsarmen, og var 28,6 måneder i komparatorarmen. Median oppfølgingstid ved siste datakutt var 20,9 måneder. HR for ITT populasjonen var 0,76 (95 % KI: 0,50-1,14). Pasienter randomisert til komparatorarmen i PAPILLON fikk tilbud om behandlingsbytte til amivantamab ved progresjon. Da amivantamab ikke er aktuell som andrelinjebehandling i norsk klinisk praksis i dag, er overlevelsesdataene i komparatorarmen justert for effekten av behandlingsbyttet. Ved bruk av DMPs foretrukne statistiske metode for justering, som ligger til grunn i DMPs hovedanalyse, ga dette en HR på 0,58 (0,37-0,90).

Pasientrapporterte utfallsmål om livskvalitet ble samlet inn i PAPILLON og ble benyttet for beregning av nyttevekter i grunnanalysen.

Basert på data for PFS og OS fra PAPILLON vurderer DMP at nytten av amivantamab er vesentlig bedre enn dagens behandling for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed i gjennomsnitt får 1,35 flere gode kvalitetsjusterte leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med karboplatin og pemetreksed. Amivantamab gjør at pasienter forblir progresjonsfri lengre og fører samtidig til at de lever lenger.

Sikkerhetsdata fra PAPILLON kan tyde på at amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed gir økt forekomst av uønskede medisinske hendelser sammenlignet med karboplatin og pemetreksed.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med amivantamab er om lag 83 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med administrasjon, premedisinering, monitorering, bivirkninger, transport, samt kostnader som påløper ved livets slutt. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med amivantamab er ca. 2,3 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er 1,8 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med karboplatin og pemetreksed.

DMP har estimert at kostnad for amivantamab sammenliknet med karboplatin og pemetreksed basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er 1,3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og 1 million 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 aktuell pasientpopulasjon med metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon, behandlet med dagens standardbehandling som er karboplatin og pemetreksed, har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 17 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene legemiddelbudsjett ved å ta i bruk amivantamab ved behandling av metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon vil være om lag 20 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 10 nye pasienter vil starte behandling årlig, og at 16 pasienter vil behandles med amivantamab 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:

PAPILLON er relativt godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Amivantamab er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie, og det finnes relativt modne data for progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse fra studien. Videre vurderer oppnevnte medisinske fageksperter at pasientene i PAPILLON er representative for aktuelle norske pasienter. DMP vurderer derfor at det er lite usikkerhet i estimatet for PFS mellom amivantamab og dagens behandling i den perioden det er studiedata. Modne data reduserer også usikkerheten i ekstrapoleringen av PFS. Data for helserelatert livskvalitet er innsamlet i PAPILLON og reduserer graden av usikkerhet tilknyttet nyttevekter.

Relativ effekt mellom amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed sammenlignet med karboplatin og pemetreksed på OS og generelt i et livstidsperspektiv er imidlertid fortsatt usikker. Valg av framskrivningskurve for PFS og OS har stor innvirkning på resultatet i modellen. Deltagerne i komparator-armen fikk tilbud om behandlingsbytte til amivantamab ved progresjon. Til tross for at det er foretatt en justering av overlevelsesdata for å gjenspeile effekten av karboplatin og pemetreksed, uten behandlingsbytte til amivantamab, gir det usikkerhet i effektdataene til komparatorgruppen for utfallsmålet totaloverlevelse.

DMP har i sin hovedanalyse vektet to scenarioanalyser som skiller seg ved at ulike parametriske funksjoner for framskrivning av totaloverlevelse i intervensjonsarmen legges til grunn. Lik vekting mellom analysen som benytter gamma funksjon og analysen som benytter Weibull gir en plausibel framskrivning

for resultatene av totaloverlevelse. Endringer i valg av parametrisk funksjon for framskrivning og valg av statistisk metode for justering av behandlingsbytte har en vesentlig betydning på inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER).

Innholdsfortegnelse

Forord **2**

Sammendrag **4**

Metode 4

Sykdom 5

Helseøkonomisk analyse 5

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden 6

Innholdsfortegnelse **9**

Liste over tabeller **11**

Liste over figurer **13**

Logg **14**

Forkortelser **16**

1. Bakgrunn **17**

1.1 Oversikt over oppdraget 17

1.1.1 Intervensjon 17

1.1.2 Oppdragsramme 18

1.2 Metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon 18

1.3 Behandling av metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon i norsk klinisk praksis 19

1.4 Forventet plassering av amivantamab i behandlingsalgoritmen 19

2. Klinisk evidensgrunnlag **20**

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier 20

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier 20

3. Analysemetode og PICO **22**

3.1 Problemstilling 22

3.2 Helseøkonomisk modell 22

3.3 Pasientpopulasjon 24

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon 24

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell 25

3.3.3 Norsk klinisk praksis 25

3.3.4 DMPs vurdering 25

3.4 Intervensjon 26

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis 26

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen 27

3.4.3 DMPs vurdering 28

3.5 Komparator 29
3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis 29
3.5.2 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen 30
3.5.3 DMPs vurdering 30
3.6 Kliniske utfallsmål 31
3.6.1 Relativ effekt 31
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser 44
3.6.3 Livskvalitet 46
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell 49
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator 49
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader 52
3.7.3 Administrasjonskostnader 55
3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser 56
3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell 57
3.7.6 Monitorering og oppfølging 58
3.7.7 Øvrige kostnader 59
4. Analyseresultater 59
4.1 Kostnad-per-QALY analyse 59
4.1.1 Firmaets grunnanalyse 60
4.1.2 DMPs hovedanalyse 60
4.1.3 Analyser av usikkerhet 62
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap 63
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater 63
5. Budsjettberegninger 64
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med amivantamab i kombinasjon med kjemoterapi ved behandling av metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon i Norge 64
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient 64
5.3 Budsjettkonsekvenser 65
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett 65
Referanser 66
Appendiks 1: Litteratursøk 67
Appendiks 2: Relevante pågående studier for amivantamab 76
Appendiks 3: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning 79
Appendiks 4: Dokumentasjon av livskvalitet 86
Appendiks 5: Alvorlighetsberegninger 87
Appendiks 6: Detaljerte budsjettberegninger 90
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget 91
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent 92

Liste over tabeller

Tabell 1. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i DMPs hovedanalyse. 6
Tabell 2. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder. 17
Tabell 3. Oppdragsrammen for metodevurderingen. 18
Tabell 4. Oversikt over PAPILLON-studien som ligger til grunn for metodevurderingen (kilde: Johnson & Johnson)..... 20
Tabell 5. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen. 23
Tabell 6. Pasientkarakteristika hos ITT populasjon ved baseline (kilde: Johnson & Johnson). 24
Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. 25
Tabell 8. Karakteristikker ved intervensjon (kilde: Johnson & Johnson og preparatomtale)..... 26
Tabell 9. Framskrivning av behandlingsvarighet av amivantamab + kjemoterapi i Johnson & Johnson sin grunnanalyse (kilde: Johnson & Johnson). 28
Tabell 10. Karakteristikker ved komparator (kilde: Johnson & Johnson og preparatomtale). 29
Tabell 11. Framskrivning av behandlingsvarighet av pemetreksed i Johnson & Johnson sin grunnanalyse. 30
Tabell 12. Framskrivning av progresjonsfri overlevelse i Johnson & Johnson sin grunnanalyse 33
Tabell 13. Data for totaloverlevelse for ITT populasjon amivantamab-armen sammenlignet med CP-armen ved siste datakutt (kilde: Johnson & Johnson)..... 35
Tabell 14. Hasard ratio for totaloverlevelse justert for behandlingsbytte (kilde: Johnson & Johnson)..... 36
Tabell 15. Prognostiske faktorer vurdert for inklusjon i justering for behandlingsbytte (kilde: Johnson & Johnson)..... 37
Tabell 16. Framskrivning av totaloverlevelse i Johnson & Johnson sin grunnanalyse. 38
Tabell 17. Objektiv responsrate målt ved BICR (kilde: Johnson & Johnson)..... 43
Tabell 18. Uønskede hendelser (≥ grad 3) som inngår i den helseøkonomiske modellen (kilde: Johnson & Johnson)..... 45
Tabell 19. Manglende data ved utfylling av EQ-5D-5L i intervensjons- og komparatorgruppen (kilde: Johnson & Johnson). 46
Tabell 20. Base-case nyttevekter (kilde: Johnson & Johnson). 47
Tabell 21. Totalt nyttetap ved uønskede hendelser (kilde: Johnson & Johnson). 48
Tabell 22. EQ-5D nyttevekter (dansk tariff) (kilde: Johnson & Johnson). 48
Tabell 23. DMPs nyttevekter basert på UK tariff 3L (kilde: Johnson & Johnson). 49
Tabell 24. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. (kilde: Johnson & Johnson). 50
Tabell 25. Legemiddelkostnader (maksimal AUP uten mva.) i Johnson & Johnsons grunnanalyse – kostnader per uke, amivantamab + CP (kilde: Johnson & Johnson, modifisert DMP). 50
Tabell 26. Ukentlige legemiddelkostnader etter behandlingsfase for CP. 51
Tabell 27. Premedisinering: Legemiddelkostnader per pakning, AUP uten mva. (kilde: Johnson & Johnson). 52
Tabell 28. Fordeling og varighet av 2L og 3L (+ senere linjer) behandling (kilde: Johnson & Johnson)..... 53
Tabell 29. Legemiddelkostnader ved påfølgende behandling (kilde: Johnson & Johnson). 53
Tabell 30. Ukentlig legemiddelkostnader ved påfølgende behandling etter behandlingsfase (kilde: Johnson & Johnson) 53
Tabell 31. Ukentlige kostnader for legemiddeladministrasjon etter behandlingsfase, påfølgende behandling (kilde: Johnson & Johnson). 54
Tabell 32. Kostnader for legemiddeladministrasjon i modellen (kilde: Johnson & Johnson). 55
Tabell 33. Kostnader i modellen for uønskede hendelser (kilde: Johnson & Johnson) 56
Tabell 34. Kostnader forbundet med helsetilstander i modellen (kilde: Johnson & Johnson)..... 57
Tabell 35. Monitoreringskostnader for amivantamab + CP og CP (kilde: Johnson & Johnson). 58

Tabell 38 Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. per pasient. Diskonterte tall. 60
Tabell 37. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Johnson & Johnson sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 60
Tabell 38. **DMPs hovedanalyse, scenario A og B vektet 50/50.** Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 61
Tabell 39. **Scenario A**. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 61
Tabell 40.**Scenario B**. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 62
Tabell 41. Sensitivitetsanalyse på DMPs analyse med framskrivning gamma funksjon av OS 62
Tabell 42. DMPs beregning av absolutt prognosetap. 63
Tabell 43. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger 64
Tabell 44. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for amivantamab + CP og CP. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert 65
Tabell 45. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Rybrevant i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed til behandling av metastatisk NSCLC (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) 65
Tabell 46. Inklusjons- og eksklusjonskriterier (PICOS) for litteratursøket (Johnson & Johnson, innsendt dokumentasjon). 67
Tabell 47. Beskrivelse av relevante inkluderte studier (Johnson & Johnson, innsendt dokumentasjon) 69
Tabell 48. Oppsummering av relevante pågående studier for amivantamab (kilde: Johnson & Johnson, innsendt dokumentasjon). 76
Tabell 49. Dokumentasjon levert av Johnson & Johnson for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer. 79
Tabell 50. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til PFS data for amivantamab i kombinasjon med kjemoterapi (kilde: Johnson & Johnson). 81
Tabell 51. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til PFS data for kjemoterapi (kilde: Johnson & Johnson). 81
Tabell 52. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til OS data for amivantamab i kombinasjon med kjemoterapi (kilde: Johnson & Johnson). 81
Tabell 53. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til OS data for kjemoterapi (kilde: Johnson & Johnson). 82
Tabell 54. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Johnson & Johnson, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet. 86
Tabell 55. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Johnson & Johnson, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell. 86
Tabell 56. Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning. 88
Tabell 57. Budsjettvirkninger for helse og omsorgstjenesten (millioner NOK). 90

Liste over figurer

Figur 1. Modellstruktur i den helseøkonomiske modellen. 22
Figur 2. KM for behandlingsvarighet og parametrisk framskrivning av amivantamab og CP i intervensjons-arm (kilde: Johnson & Johnson). 28
Figur 3. KM for behandlingsvarighet og parametrisk framskrivning av karboplatin og pemetreksed i komparator-armen (kilde: Johnson & Johnson). 31
Figur 4. KM-kurve for PFS for amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed sammenlignet med karboplatin og pemetreksed (kilde: Johnson & Johnson). 32
Figur 5. KM for PFS og parametrisk framskrivning av intervensjonsarmen (kilde: Johnson & Johnson). 34
Figur 6. KM for PFS og parametrisk framskrivning av komparatorarmen (kilde: Johnson & Johnson). 34
Figur 7. KM-kurver for OS (kilde: Johnson & Johnson). 35
Figur 8. KM-kurver for intervensjonsgruppe, komparatorgruppe ITT, og komparatorgruppe justert for behandlingsbytte med IPCW (kilde: Johnson & Johnson). 38
Figur 9. Ekstrapolering av OS for intervensjonsgruppen. 39
Figur 10. Ekstrapolering av OS for komparatorgruppen. 39
Figur 11. OS kurver der CP armene er ujustert (øverst venstre), IPCW justert (øverst høyre), TSE justert uten re-sensurering (nederst venstre) og TSE justert med re-sensurering (nederst høyre) (kilde: Johnson & Johnson). 41
Figur 12. Progresjonsfri overlevelse etter første påfølgende behandling for amivantamab-armen vs. kjemoterapi-armen (PFS 2) (kilde: Johnson & Johnson). 42
Figur 13. Antall hendelser hos forhåndsbestemte relevante subgrupper i intervensjons- og komparatorgruppen (Johnson & Johnson). 44
Figur 14. Gjennomsnittlig plott av EQ-5D-5L nytteverdier (dansk tariff) over tid ved baseline og opptil syklus 27 (kilde: Johnson & Johnson). 47
Figur 15. PRISMA flytskjema for litteratursøket som omfattet klinisk effekt og sikkerhet (Johnson & Johnson, innsendt dokumentasjon) 69
Figur 16. Ekstrapolering av TTDD for intervensjonsgruppen. 79
Figur 17. Ekstrapolering av TTDD for komparatorgruppen. 80
Figur 18. Ekstrapolering av PFS for intervensjonsgruppen. 80
Figur 19. Ekstrapolering av PFS for komparatorgruppen. 81
Figur 20. Cumulative hazard plot for amivantamab + CP and CP PFS (BICR). 83
Figur 21. Schoenfeld test for amivantamab + CP and CP PFS (BICR). 83
Figur 22. Schoenfeld test for amivantamab + CP and CP (IPCW, n=78) OS – October 2023. 84
Figur 23. Smoothed hazard plot with parametric extrapolations for CP (IPCW, n=78) OS – October 2023. 84
Figur 24. Smoothed hazard plot with parametric extrapolations for Amivantamab + CP OS – October 2023. 85
Figur 25 Glattet hasard for intervensjon (venstre) og komparator (høyre) fra PAPILLON og parametriske kurver (kilde: Johnson & Johnson). 85

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelse	27-06-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	22-04-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	10-10-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	02-12-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	01-11-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med[4]	27-11-2024
Rapport ferdigstilt	08-05-2025
Total tid hos DMP[1]	210 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	33 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[2]	**177 dager**
Herunder[3]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	53 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	22 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.
[4] Dato for involvering av medisinske fageksperter er tidligere enn dato for deres rekrutering til saken. Da en av de medisinske fagekspertene ble rekruttert tidlig og samtidig involvert i saken.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	**Tilknytning**
Åsa Kristina Øjlert	Oslo universitetssykehus
Øystein Fløtten	Haukeland universitetssykehus
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**
Alexander Tingulstad	*Utredningsleder*	*Seniorrådgiver*
Espen Movik	*Saksutreder*	*Seniorrådgiver*
Randi Krontveit	*Statistiker*	*Seniorrådgiver*
Ingrid Albert	*Kvalitetssikrer*	*Seniorrådgiver*
Hilde Røshol	*Kvalitetssikrer*	*Seniorrådgiver*
Per Anders Svor	*Kvalitetssikrer*	*Rådgiver*
Elisabeth Bryn	*Har godkjent endelig rapport*	*Enhetsleder*

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike information criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
BICR	Blindet uavhengig komite
CP	Karboplatin + pemetreksed
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
HR	Hasard ratio
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IPCW	Inverse probability of censoring weights
IV	Intravenøs
Johnson & Johnson	Johnson & Johnson Innovative Medicines
MVA	Merverdiavgift
NE	Ikke estimerbart
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RPSFT	Rank-preserving structural failure times
TKI	Tyrosinkinasehemmer
TSE	Two-stage estimation

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 har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. 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 sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Johnson & Johnson Innovative Medicines (Johnson & Johnson).

1.1.1 Intervensjon

Tabell 2. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.

Amivantamab (Rybrevant)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	I kombinasjon med karboplatin og pemetreksed til førstelinjebehandling av voksne pasienter med fremskreden NSCLC med aktiverende EGFR ekson 20-innsettingsmutasjoner.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for amivantamab	• Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med fremskreden NSCLC med aktiverende EGFR Exon 20-innsettingsmutasjoner, etter at platinabasert behandling har mislyktes. *Tidligere metodevurdert og besluttet ikke innført (Nye metoder ID2021_107)* • 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. *Metodevurdering bestilt, DMP venter på dokumentasjon fra leverandør (Nye metoder ID2025_006)* • 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. *Ikke registrert i Nye metoder*
Virkningsmekanisme	Amivantamab er et humant IgG1-basert EGFR-MET bispesifikt antistoff, som hemmer EGFR- og MET-signalering, og hindrer dermed tumorvekst og -utvikling. Binding av amivantamab til EGFR og MET på overflaten til tumorcellene gjør også at cellene blir merket for destruksjon av immuneffektorceller via antistoffavhengig cytotoksisitet og trygocytosemekanismer.
Dosering ved relevant indikasjon	1 dose ukentlig i 4 uker 1 400 mg (1 750 mg ved kroppsvekt ≥ 80 kg) Uke 1: delt infusjon på dag 1 og 2. Uke 2-4: infusjon dag 1. 1 dose hver tredje uke med oppstart i uke 7. 1 750 mg (2 100 mg ved kroppsvekt ≥ 80 kg) Det anbefales av behandlingen fortsetter til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Dosen skal avbrytes midlertidig ved bivirkninger av grad 3 eller 4, og gjenopptas med redusert dose som beskrevet i preparatomtalen.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 27.06.2024. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 3. Oppdragsrammen for metodevurderingen.

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2024_019 I kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med metastatisk NSCLC med aktiverende EGFR ekson 20-innsettingsmutasjoner	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY og budsjettanalyse	
PICO definert av bestillingen		
	Beskrivelse	**Kapittel for utredning**
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	3.3
Intervensjon	Amivantamab (Rybrevant) i kombinasjon med kjemoterapi (karboplatin og pemetreksed)	3.4
Komparator	Karboplatin og pemetreksed	3.5
Utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), Helserelatert livskvalitet	3.6

Metodevurderingen er basert på en randomisert, kontrollert, fase 3 studie som sammenligner effekt og sikkerhet av amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed med relevant komparator karboplatin og pemetreksed (CP).

1.2 Metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon

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 avansert sykdom er ettårs overlevelse ca. 30 %. Strålebehandling og/eller medikamentell behandling er aktuelt for de fleste av disse (2).

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 (3). Sammenlignet med andre lungekreftpasienter er pasienter med EGFR-mutasjoner oftere kvinner, ikke-røykere og asiater. EGFR-mutasjonene er oftest ekson 19 delesjoner eller punktmutasjonen L858R i ekson 21, men en liten andel er ekson 20 innsettingsmutasjoner, hvorav de fleste medfører kreft som ikke responderer på dagens tilgjengelig målrettede behandling mot EGFR (4). Pasienter med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon i førstelinjebehandling har en betydelig dårligere prognose enn de med vanlige EGFR-mutasjoner. Bazhenova et al., har undersøkt forventet overlevelse ved start av 1. linjebehandling basert på Real World Evidence, og rapporterer at forventet overlevelse er 16 måneder for pasienter med ekson 20 innsettingsmutasjon sammenlignet med 25 måneder for NSCLC-pasienter med andre EGFR-mutasjoner (5).

Data fra 2022-2023 viser en forekomst på totalt 3 297 nye tilfeller av lungekreft registrert i Norge, og 1 646 ble diagnostisert med NSCLC, hvorav 11,5 % hadde EGFR mutasjoner (6). Det er tidligere rapportert at 4-12 % av mutasjonene i EGFR er ekson 20-innsettingsmutasjon (7). Johnson & Johnson har estimert ca. 8-12 aktuelle pasienter årlig i Norge.

Bruk av amivantamab forutsetter mutasjonstesting. Handlingsprogrammet anbefaler testing med nestegenerasjonssekvensering (NGS) for å avdekke EGFR mutasjoner hos pasienter med NSCLC (2).

1.3 Behandling av metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon i norsk klinisk praksis

Et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom, sist oppdatert i november 2024, foreligger (2). Ved EGFR-mutasjoner anbefales målrettet behandling. Ved aktiverende EGFR-mutasjoner, som inkluderer ekson 20, er bruk av tyrosinkinasehemmere (TKI) en del av anbefalt målrettet behandling. Men, i motsetning til andre aktiverende EGFR-mutasjoner, har pasienter med insersjoner i ekson 20 ofte liten eller ingen nytte av dagens behandling med EGFR-TKI. Dagens anbefalinger i handlingsprogrammet til førstelinjebehandling av insersjoner i ekson 20 er kjemoterapi (for eksempel karboplatin + pemetreksed). Dette gjelder uavhengig av PD-L1-uttrykk grunnet liten sannsynlighet for effekt av immunterapi. Et unntak i dagens behandling er insersjonen A763_Y764 insFQEA som kan ha respons av osimertinib.

1.4 Forventet plassering av amivantamab i behandlingsalgoritmen

Hvis amivantamab innføres i norsk klinisk praksis til førstelinjebehandling av metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon er det forventet at metoden vil erstatte dagens behandling med kun kjemoterapi. Ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene vil også pasienter med insersjonen A763_Y764 insFQEA motta amivantamab så lenge det ikke foreligger noen kontraindikasjoner.

Dagens behandling med karboplatin og pemetreksed vil fortsatt bli benyttet i første linje, men da i kombinasjon med amivantamab. Senere behandlingslinjer er lite etablert, og den ene rekrutterte medisinske fageksperten angir docetaksel som aktuell i andrelinjebehandling. Fagekspertene angir også at tredjelinjebehandling sjelden forekommer.

DMPs konklusjon om komparator
DMP mener karboplatin og pemetreksed er den mest relevante komparator for metodevurderingen som omhandler voksne pasienter med metastatisk NSCLC med aktiverende EGFR ekson 20-innsettingsmutasjoner.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Johnson & Johnson har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. Siste oppdatering av søk ble utført mars 2024.

DMPs konklusjon om innsendt litteratursøk
Litteratursøket var omfattende, grundig beskrevet og inklusjonskriteriene var relevante. Søket ble oppdatert ved flere anledninger, sist i mars 2024. Det tilsier at søket var eldre enn 6 mnd. ved innsendelse av dokumentasjon fra Johnson & Johnson. DMP vurderer at litteratursøket kunne vært oppdatert, men aksepterer innsendt søk. Se Appendiks 1 for beskrivelse av litteratursøk.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 4. Oversikt over PAPILLON-studien som ligger til grunn for metodevurderingen (kilde: Johnson & Johnson).

PAPILLON	
Studie ID	NCT04538664
Design	Randomisert kontrollert, åpen fase 3 studie
Studielokasjon	Global
Populasjon	Pasienter (≥18 år) med metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon. Pasienter ble randomisert i en 1:1 rate. Arm A = amivantamab + kjemoterapi (karboplatin + pemetreksed) (N=150) Arm B = kjemoterapi (karboplatin + pemetreksed) alene (N=150) Stratifisert på tidligere hjernemetastaser (ja vs. nei), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus (0 vs. 1) og tidligere bruk av EGFR TKI (ja vs. nei). Viktige inklusjonskriterier: Histologisk eller cytologisk bekreftet, lokalt avansert eller metastatisk, ikke-plateepitel NSCLC med primær EGFR exon20ins aktiverende mutasjon ECOG-status 0 eller 1 Tilstrekkelig organ- og benmargsfunksjon Viktige eksklusjonskriterier: Ubehandlede hjernemetastaser, kontraindikasjon mot karboplatin eller pemetreksed, tidligere systemisk behandling for lokalt avansert eller metastatisk sykdom (med noen unntak).
Intervensjon	Amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed. Amivantamab: 1 dose som intravenøs (IV) infusjon ukentlig i 4 uker, deretter hver tredje uke til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. De fire første ukene var dose per administrasjon 1 400 mg (1 750mg ved kroppsvekt ≥ 80 kg), deretter 1 750mg (2 100mg ved kroppsvekt ≥ 80 kg). Karboplatin: IV 550mg hver 3. uke, i opptil 12 uker.

	Pemetreksed: IV 500 mg/m^2 hver 3. uke til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Komparator	Karboplatin og pemetreksed Karboplatin: IV 550mg hver 3. uke, i opptil 12 uker. Pemetreksed: IV 500 mg/m^2 hver 3. uke til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Behandlingsbytte ved progresjon: Amivantamab monoterapi: dosert som angitt under intervensjon.
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse vurdert av en blindet uavhengig komite (BICR)
Viktige sekundære endepunkter	Totaloverlevelse Progresjonsfri overlevelse etter påfølgende behandling Behandlingsrespons Uønskede hendelser Livskvalitet Tid til symptomatisk progresjon Tid til oppfølgende behandling
Observasjonstid	Median oppfølgingstid: 14,9 mnd. 20,9 mnd. for oppdaterte data for OS.
Datakutt	Primæranalyse: 03.05.2023 Totaloverlevelse: 31.10.2023
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

Relevante pågående studier

Se Appendiks 2: Relevante studier for amivantamab for oversikt over pågående studier for amivantamab for pasienter med NSCLC.

DMPs vurdering

PAPILLON ligger til grunn for markedsføringstillatelsen for indikasjonsutvidelsen av amivantamab, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien er relevant, men DMP bemerker at pasienter i komparatorarmen kunne motta behandling med amivantamab ved sykdomsprogresjon. Dette introduserer en utfordring i vurderingen av relativ totaloverlevelse (se Kapittel 3.6.1). DMP vurderer at data fra PAPILLON kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO

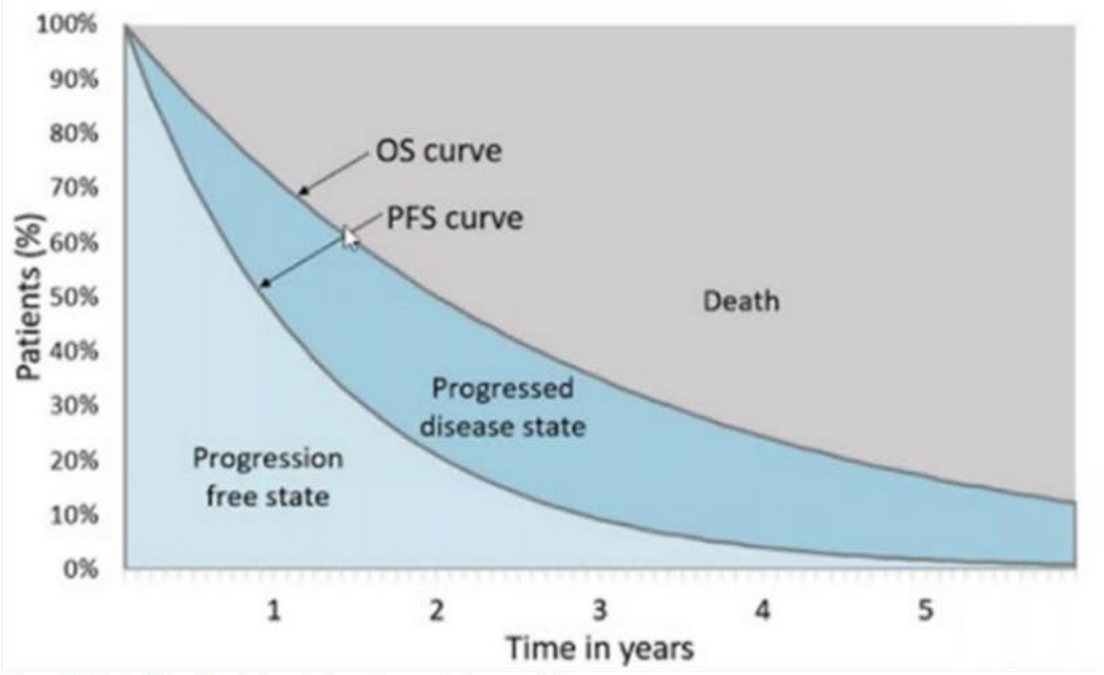
3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed, har Johnson & Johnson levert en kostnad-per-QALY analyse hvor amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed sammenlignes med karboplatin og pemetreksed for behandling av voksne pasienter med metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20-innsettingsmutasjon. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20-innsettingsmutasjon.

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:

- Stadium A: Progresjonsfri. I dette stadiet har pasienten stabil sykdom, dvs. ikke progrediert, og får behandling med enten amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed eller karboplatin og pemetreksed. I modellen starter alle pasienter i dette stadiet.
- Stadium B: Post-progresjon. I dette stadiet har pasientens kreftsykdom progrediert, og pasienten mottar enten påfølgende aktiv kjemoterapi eller lindrende behandling (støttebehandling/best supportive care).
- Stadium C: Død. Pasienten er død.



Figur 1. Modellstruktur i den helseøkonomiske modellen.

Tabell 5. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen.

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model
Halvsykluskorrigering	Ja
Sykluslengde	En uke
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	30 år

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra PAPILLON-studien. 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: Eksponentiell, Weibull, Gompertz, log-logistisk, lognormal, gamma, og generalisert gamma. Johnson & Johnson sin generelle metode for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meier dataene fra PAPILLON, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 3.

DMPs vurdering

Johnson & Johnson har levert en partitioned survival model, og DMP mener modellen er egnet for å belyse problemstillingen.

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon fra Johnson & Johnson. Modellen i Excel er transparent og fleksibel, og DMP har mulighet til å utforske viktige parametere og validere majoriteten av inputdata som inngår. Modellen er av en type som ofte er brukt for å belyse kostnadseffektiviteten av behandlinger for kreftsykdom. Hovedtrekkene i modellen er i tråd med DMPs retningslinjer og det er tilstrekkelig valgfrihet til å velge mellom ulike framskrivningsmuligheter. Modellen synes å være validert internt av firma.
DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av amivantamab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet kjemoterapi til behandling av NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon.

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 karboplatin og pemetreksed, for pasienter med metastatisk NSCLC med aktiverende EGFR ekson 20-innsettingsmutasjoner.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigering er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde er rimelig, og tidshorisont er akseptabel. Johnson & Johnson 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

PAPILLON-studien er en åpen, fase 3, randomisert, kontrollert studie som undersøker effekt og sikkerhet av amivantamab. Studien inkluderte tidligere ubehandlede voksne pasienter med metastatisk NSCLC med aktiverende EGFR ekson 20-innsettingsmutasjoner. Generelt var demografi, pasient- og sykdomskarakteristika godt balansert mellom de to armene.

Tabell 6. Pasientkarakteristika hos ITT populasjon ved baseline (kilde: Johnson & Johnson).

Variable	**PAPILLON**	
	Amivantamab + CP (N=153)	CP (N=155)
Median age, years (range)	61 (27-86)	62 (30-92)
<65 years, n (%)	97 (63)	92 (59)
≥65 til <75 years, n (%)	44 (29)	48 (31)
≥75 years, n (%)	12 (8)	15 (10)
Female n (%)	85 (56)	93 (60)
Race or ethnic group n (%)		
Asian	97 (64)	89 (59)
Black	2 (1)	0
American Indian or Alaska Native	1 (1)	2 (1)
White	49 (32)	60 (39)
Multiple	1 (1)	0
Unknown	1 (1)	1 (1)
Body weight, n (%)		
<80 kg	132 (86)	128 (83)
≥80 kg	21 (14)	27 (17)
ECOG performance status, n (%)		
0	54 (35)	55 (36)
1	99 (65)	100 (65)
Time from initial lung cancer diagnosis, median months (range)	1.8 (0.5 to 80.8)	1.8 (0.6 to 95.9)
Histologic type at initial diagnosis, n (%)		
Adenocarcinoma	151 (99)	153 (99)
Other	2 (1)	1 (1)
Large cell carcinoma	0	1 (1)
History of brain metastasis, n (%)	35 (23)	36 (23)
History of smoking, yes, n (%)	65 (43)	64 (41)

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen i PAPILLON. Parametere for pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 7.

Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Start (år)	59,6	Gjennomsnitt i klinisk studie PAPILLON
Andel kvinner (%)	58%	Fordeling i klinisk studie PAPILLON
Kroppsvekt (kg)	65,8	Gjennomsnitt i klinisk studie PAPILLON
Andel pasienter <80 kg	84 %	Gjennomsnitt i klinisk studie PAPILLON
Kroppsareal (m^2)	1,7	Gjennomsnitt i klinisk studie PAPILLON

3.3.3 Norsk klinisk praksis

De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget anslår at populasjonen i PAPILLON-studien stort sett reflekterer populasjonen i norsk klinisk praksis. Det vil være langt færre pasienter med asiatisk bakgrunn, muligens større andel med hjernemetastaser, og noen pasienter med ECOG 2, som kan bli vurdert til å få behandling med intervensjonen. Med en liten antatt pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis vil det med høy sannsynlighet være variasjoner i pasientpopulasjonen fra år til år. I tillegg vil alderen til pasientene kunne være noe høyere enn hos deltagerne i PAPILLON.

3.3.4 DMPs vurdering

DMP vurderer, basert på innspill fra rekrutterte medisinske fageksperter, at populasjonen i PAPILLON-studien i hovedsak er representativ for norsk klinisk praksis. EGFR-mutasjoner er vanligere blant asiater, noe som gjenspeiles i studien hvor over halvparten av deltagerne var asiater. Det er atskillig høyere andel enn hva som kan forventes i norsk klinisk praksis, men da det ikke er nevneverdige effektforskjeller hos asiater/ikke-asiater (Figur 11) anses det ikke som en hindring for generaliserbarheten. Intervensjons- og komparatorgruppen fremstår godt balansert med tanke på baseline karakteristika, noe som styrker studiens interne validitet. Randomiseringen er i tillegg stratifisert på relevante kriterier.

DMP mener at kroppsvekten hos deltagerne i PAPILLON er lavere enn hva som kan forventes hos norske pasienter. Deltagerne i studien har en median vekt (range) på 61,8 kg (39-127) i amivantamab-armen og 66,5 kg (37-112) i komparator-armen. Andelen pasienter <80 kg var henholdsvis 86 % og 83 % i de to gruppene. DMP har fått kroppsvektdata fordelt på rase, og for hvite har 76 % av pasientene en kroppsvekt under 80kg. Data fra HUNT 3 – Helseundersøkelsen i Trøndelag 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 ikke-asiatisk populasjon i PAPILLON, og DMP har derfor valgt å endre andelen pasienter <80 kg til 76 %, og andelen ≥80 kg til 24 %.

Johnson & Johnson legger til grunn gjennomsnittsalderen fra PAPILLON på 59,6 år i modellen, og mener denne reflekterer norsk klinisk praksis. Basert på median alder i PAPILLON-studien med bred minimum/maksimum (62 år median, intervall 27-92), alderen i andre vitenskapelige studier (5), og tilbakemelding fra de rekrutterte medisinske fagekspertene, har DMP valgt å legge til grunn medianalderen på 62 år fra PAPILLON-studien i sin hovedanalyse.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Johnson & Johnson i sin grunnanalyse, men endrer følgende:

- alder endres fra 59,6 (gjennomsnitt) år til 62 år (median).
- fordeling av pasienter med kroppsvekt over/under 80 kg endres til 76 % <80 kg og 24 % ≥80 kg

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under beskriver behandling med amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed i PAPILLON-studien, helseøkonomisk modell og norsk klinisk praksis.

Tabell 8. Karakteristikker ved intervensjon (kilde: Johnson & Johnson og preparatomtale).

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Amivantamab: 1 dose som intravenøs (IV) infusjon ukentlig i 4 uker, deretter hver tredje uke til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. De fire første ukene var dosen per administrasjon 1 400 mg (1 750mg ved kroppsvekt ≥ 80 kg), deretter 1 750mg (2 100mg ved kroppsvekt ≥ 80 kg). Karboplatin: IV 550mg hver 3. uke, i opptil 12 uker. Pemetreksed: IV 500 mg/m^2 hver 3. uke. Det anbefales at behandlingen fortsetter til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.	Amivantamab: 1 dose som intravenøs (IV) infusjon ukentlig i 4 uker, deretter hver tredje uke til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. De fire første ukene var dosen per administrasjon 1 400 mg (1 750mg ved kroppsvekt ≥ 80 kg), deretter 1 750mg (2 100mg ved kroppsvekt ≥ 80 kg). Karboplatin: IV 550mg hver 3. uke, i opptil 12 uker. Pemetreksed: IV 500 mg/m^2 hver 3. uke. Gjennomsnitt dose pr administrering: 855 mg.	Det antas at amivantamab, karboplatin og pemetreksed vil doseres tilsvarende som i PAPILLON.
Administrasjonsform	Infusjon	Infusjon	Infusjon
Behandlingsvarighet	Median PFS intervensjonsgruppe: 12,2 mnd. Median TTDD: 13,3 mnd.	Framskrevet basert på PFS-kurve. Median: 12 mnd.	Det anbefales av behandling med amivantamab og pemetreksed fortsetter til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Dosen skal avbrytes midlertidig ved bivirkninger av grad 3 eller 4, og gjenopptas med redusert dose som

			beskrevet i preparatomtalen.
Relativ doseintensitet (%)	Amivantamab: [redacted] Pemetreksed: [redacted] Karboplatin: [redacted]	Amivantamab: [redacted] Pemetreksed: [redacted] Karboplatin: [redacted]	Det antas at relativ doseintensitet vil være overensstemmende med nivåene fra den kliniske dokumentasjonen.
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Deksametason Paracetamol Doksylamin Vitamin B12 Folsyre	Deksametason Paracetamol Doksylamin Vitamin B12 Folsyre	Preparatomtalen angir følgende: Deksametason Paracetamol Difenhydramin eller tilsvarende antihistamin Vitamin B12 Folsyre
Påfølgende behandling	Ikke-platinum kjemoterapi (pemetreksed): 80 % TKI: 10 % Kjemoterapi i kombinasjon med immunterapi: 10 %	Ikke-platinum kjemoterapi (pemetreksed): 80 % TKI: 10 % Kjemoterapi i kombinasjon med immunterapi: 10 %	Medisinske fageksperter angir ikke-platinum-baserte regimer (docetaksel) som mest aktuell i 2 linje.

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Ved datakutt 03-05-2023 hadde 52 % av deltagerne i intervensjonsgruppen hatt en PFS-hendelse ved 18 måneder. Behandlingsvarighet fra PAPILLON ble basert på tid til progresjon på bakgrunn av at behandling ble stanset ved en progresjonshendelse. Tabell 9 viser hvilke undersøkelser Johnson & Johnson har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet i intervensjons-armen basert på PFS-kurven fra PAPILLON utover den observerte studieperioden.

Tabell 9. Framskrivning av behandlingsvarighet av amivantamab + kjemoterapi i Johnson & Johnson sin grunnanalyse (kilde: Johnson & Johnson).

Johnson & Johnson sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data (for PFS) 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 3: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende ikke levert.
Vurdering av ekstrapolering	Vurdering av statistisk tilpasning basert på Akaike information criterion (AIC) / Bayesian information criterion (BIC), visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet. Se Appendiks 3.

Johnson & Johnson presenterte kurvetilpasningene per behandlingsarm og er oppsummert i Appendiks 3: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning.

3.4.3 DMPs vurdering

Den innsendte dokumentasjonen ser ut til å være overensstemt med preparatomtale, norsk klinisk praksis og forventet praksis i Norge. Påfølgende behandling antas å være tilstrekkelig representativ for norsk klinisk praksis. Metodikk for parametrisk kurvetilpasning er levert i henhold til anbefalt litteratur og DMPs retningslinjer, men Johnson & Johnson har valgt å parametrisere og framskrive behandlingsvarighet basert på PFS-kurven i sin analyse og ikke kurvene for behandlingsvarighet (TTDD) fra studien. Da TTDD kurven vil reflektere faktisk behandlingsvarighet endrer DMP fra PFS til TTDD i modellen. Basert på visuell tilpasning mellom parametriske kurver og KM for TTDD velger DMP TTDD Weibull for framskrivning av både amivantamab og av karboplatin + pemetreksed som vist i figuren under (behandling med karboplatin er kun 4 sykluser).



Figur 2. KM for behandlingsvarighet og parametrisk framskrivning av amivantamab og CP i intervensjons-arm (kilde: Johnson & Johnson).

DMPs konklusjon om intervensjon
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Johnson & Johnson, men endrer følgende:
- Ekstrapolering av behandlingsvarighet endres fra PFS gamma funksjon til TTDD Weibull basert på visuell tilpasning.

Endringene har påvirkning på inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER), se kapittel 4.1.2.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under beskriver behandling med karboplatin og pemetreksed i PAPILLON-studien, helseøkonomisk modell og norsk klinisk praksis.

Tabell 10. Karakteristikker ved komparator (kilde: Johnson & Johnson og preparatomtale).

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Karboplatin: IV 550mg hver 3. uke, i opptil 12 uker. Pemetreksed: IV 500 mg/m^2 hver 3. uke. Det anbefales at behandlingen fortsetter til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.	Karboplatin: AUC 5 (areal under konsentrasjon-tid kurven på 5 mg/ml per minutt) Gjennomsnitt dose pr administrering: 550 mg Pemetreksed 500 mg/m^2 Gjennomsnitt dose pr administrering: 855 mg.	Det antas at karboplatin og pemetreksed vil doseres i henhold til preparatomtale og PAPILLON.
Administrasjonsform	Infusjon	Infusjon	Infusjon
Behandlingsvarighet	Median PFS: 6,7 mnd. Median TTDD: 7,6 mnd	Framskrevet basert på PFS-kurve. Median PFS: 6,5 mnd.	Inntil 4 sykluser karboplatin. Pemetreksed til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Relativ doseintensitet (%)	Pemetreksed: 97 % Karboplatin: 99 %	Pemetreksed: 97 % Karboplatin: 99 %	Ukjent.
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Dexamethasone Vitamin B12 hydroxocobalamin Folic acid	Dexamethasone Vitamin B12 hydroxocobalamin Folic acid	Preparatomtalen angir følgende: Dexamethasone Vitamin B12 hydroxocobalamin Folsyre
Påfølgende behandling	Ikke-platinum kjemoterapi (pemetreksed): 80 % TKI: 10 % Kjemoterapi i kombinasjon med immunterapi: 10%	Ikke-platinum kjemoterapi (pemetreksed): 80 % TKI: 10 % Kjemoterapi i kombinasjon med immunterapi: 10%	Medisinske fageksperter angir ikke-platinum-baserte regimer (docetaksel) som mest aktuell i 2 linje.

	Det var protokolldefinert mulighet for behandlingsbytte ved progresjon, og 78 deltagere (50,3 %) av pasientene mottok amivantamab monoterapi ved progresjon.		

3.5.2 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen

Ved datakutt 03-05-2023 hadde 87 % av deltagerne i komparatorgruppen hatt en PFS-hendelse ved 18 måneder. Behandlingsvarighet av pemetreksed ble basert på tid til progresjon på bakgrunn av at behandling ble stanset ved en progresjonshendelse, mens behandling med karboplatin var 4 sykluser. Tabell 11 viser hvilke undersøkelser Johnson & Johnson har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet for pemetreksed utover den observerte studieperioden.

Tabell 11. Framskrivning av behandlingsvarighet av pemetreksed i Johnson & Johnson sin grunnanalyse.

Johnson & Johnson sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data (for PFS) 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 3: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende ikke levert.
Vurdering av ekstrapolering	Vurdering av statistisk tilpasning basert på Akaike information criterion (AIC) / Bayesian information criterion (BIC), visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet. Se Appendiks 3.

3.5.3 DMPs vurdering

Den innsendte dokumentasjonen ser i hovedsak ut til å være overensstemt med preparatomtale, norsk klinisk praksis og forventet praksis i Norge.

Deltagerne som mottar kjemoterapi i PAPILLON-studien, fikk tilbud om behandlingsbytte til amivantamab ved progresjon av sykdom. Følgelig avviker dette fra påfølgende behandling i norsk klinisk praksis. Behandlingsbyttet justeres for med hensyn til både effekt og kostnader for å gjenspeile en situasjon hvor pasientene ikke mottar påfølgende behandling med amivantamab. I modellen innebærer dette at man benytter statistiske metoder for å justere kostnader for - samt tiden med - påfølgende behandling. Detaljer som gjelder justering for behandlingsbytte, er presentert i kapittel 3.6.1.2.

Metodikk for parametrisk kurvetilpasning er levert i henhold til anbefalt litteratur og DMPs retningslinjer, men Johnson & Johnson har valgt å parametrisere og framskrive behandlingsvarighet basert på PFS-

kurven og ikke kurvene for behandlingsvarighet (TTDD) fra studien. Da TTDD kurven vil reflektere faktisk behandlingsvarighet endrer DMP fra PFS til TTDD i modellen. Basert på visuell tilpasning mellom parametriske kurver og KM for TTDD velger DMP å beholde gamma for framskrivning av komparator-armen som vist i figuren under.



Figur 3. KM for behandlingsvarighet og parametrisk framskrivning av karboplatin og pemetreksed i komparator-armen (kilde: Johnson & Johnson).

DMPs konklusjon om komparator

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Johnson & Johnson, men endrer følgende:

- Framskriver behandlingsvarighet basert på kurvene for behandlingsvarighet (TTDD) fra studien.

Endringene har påvirkning på IKER, se kapittel 4.1.2.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed sammenlignet med karboplatin og pemetreksed er basert på resultater fra PAPILLON-studien, for både ITT-populasjonen og en populasjon justert for behandlingsbytte i komparator-armen. Innsendt datakutt for totaloverlevelse er fra 31.10.2023, og resterende data er fra datakutt gjort 03.05.2023. Median oppfølgingstid var 14,9 mnd. (mai 2023) og 20,9 (oktober 2023). Studien er presentert i kapittel 2.

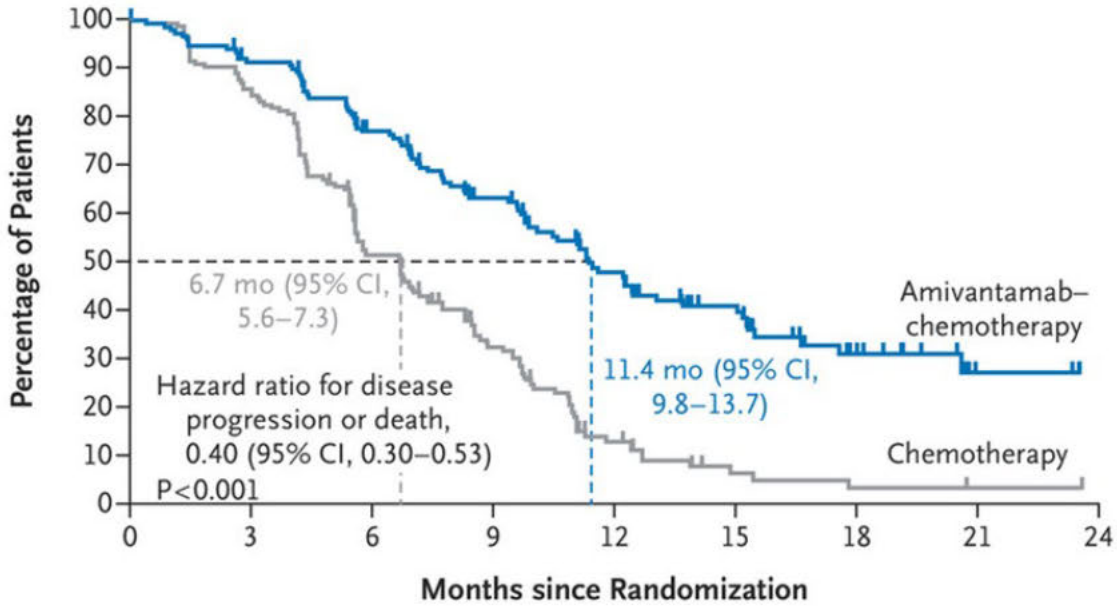
3.6.1 Relativ effekt

I den helseøkonomiske modellen inngår utfallsmålene progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse 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. For totaloverlevelse er Johnson & Johnson sin grunnanalyse basert på data justert for behandlingsbytte i komparatorgruppen.

3.6.1.1 Progresjonsfri overlevelse

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det primære endepunktet i PAPILLON-studien var progresjonsfri overlevelse. PFS er basert på ITT populasjonen og ble vurdert av en blindet uavhengig komité. Median oppfølgingstid var 14,9 måneder og andelen av deltagerne som hadde hatt en PFS hendelse var henholdsvis 52 % (intervensjon) og 87 % (komparator) ved 12 måneder og 69 % (intervensjon) og 97 % (komparator) ved 18 måneder. Median PFS for ITT-populasjonen i intervensjonsgruppen var 11,4 måneder (95 % KI: 9,8-13,7) og for komparatorgruppen var den 6,7 måneder (95 % KI: 5,6-7,3). Det ga en hasard ratio på 0,40 (95 % KI 0,30-0,53). Totalt var det 84 deltagere i intervensjonsgruppen og 132 deltagere i komparatorgruppen som fikk en hendelse med progresjon av sykdom.



No. at Risk

Amivantamab–chemotherapy	153	135	105	74	50	33	15	3	0
Chemotherapy	155	131	74	41	14	4	2	1	0

Figur 4. KM-kurve for PFS for amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed sammenlignet med karboplatin og pemetreksed (kilde: Johnson & Johnson).

Implementering av progresjonsfri overlevelse i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt for PFS (mai 2023) hadde 31 % og 3 % av pasientene i henholdsvis amivantamab-armen og CP-armen ikke opplevd progresjon. Tabell 12 viser hvilke undersøkelser Johnson & Johnson har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av progresjonsfri overlevelse utover den observerte studieperioden.

Tabell 12. Framskrivning av progresjonsfri overlevelse i Johnson & Johnson sin grunnanalyse

Johnson & Johnson sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av gamma funksjon både for intervensjons- og komparator-armen.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 3: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende ikke levert.
Vurdering av ekstrapolering	Vurdering av statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet. Se Appendiks 3.

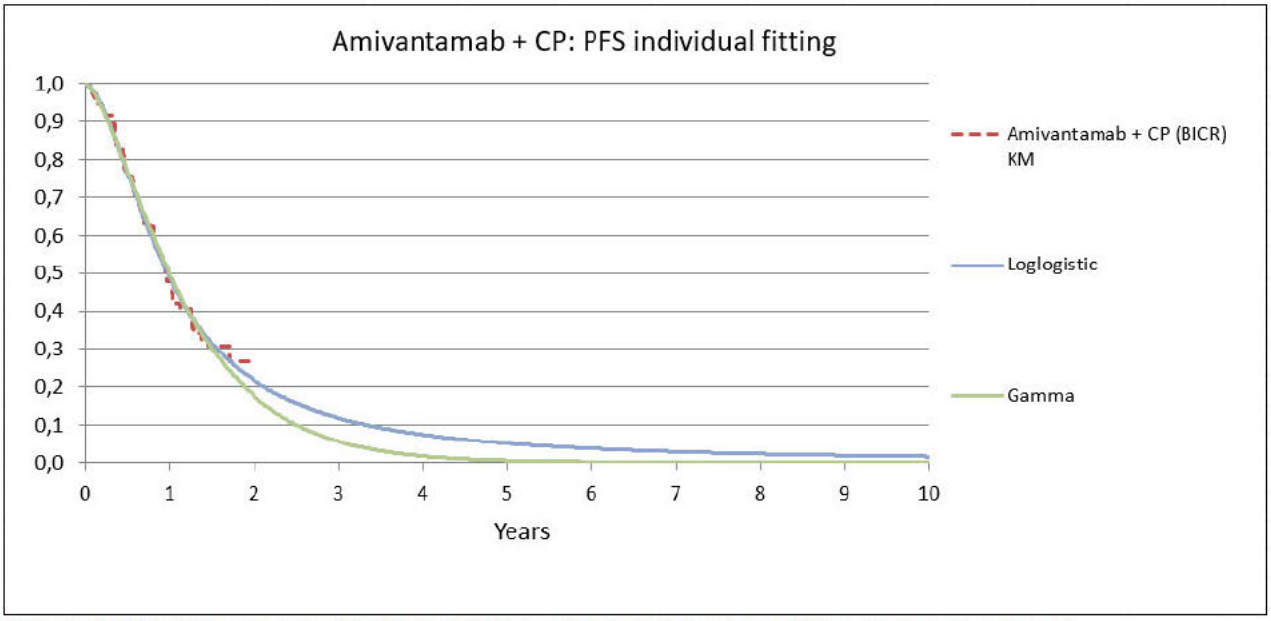
Hasarden for PFS kan ikke være lavere enn for OS, og i modellen kan derfor ikke PFS krysse OS da dette ikke er klinisk plausibelt. Bakgrunnsmortalitet basert på 2024 tall fra Danmark er inkludert i modellen.

Blant de utforskede funksjonene viser goodness-of-fit statistics med AIC/BIC at parametrisering med gamma, loglogistic, og Weibull har beste tilpasning. Johnson & Johnson har valgt å framskrive PFS ved bruk av en gamma-tilpasning, da de mener denne passer KM-kurvene for både intervensjon og komparator best visuelt. Johnson & Johnson erkjenner at det er vanskelig å validere langtidseffekter av amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed, men mener at gamma-tilpasningen er biologisk plausibel og har derfor valgt denne i sin grunnanalyse. I progresjonsfri tilstand gir dette et resultat med hensyn til udiskonterte leveår på henholdsvis 1,26 og 0,64 for amivantamab + CP og CP alene.

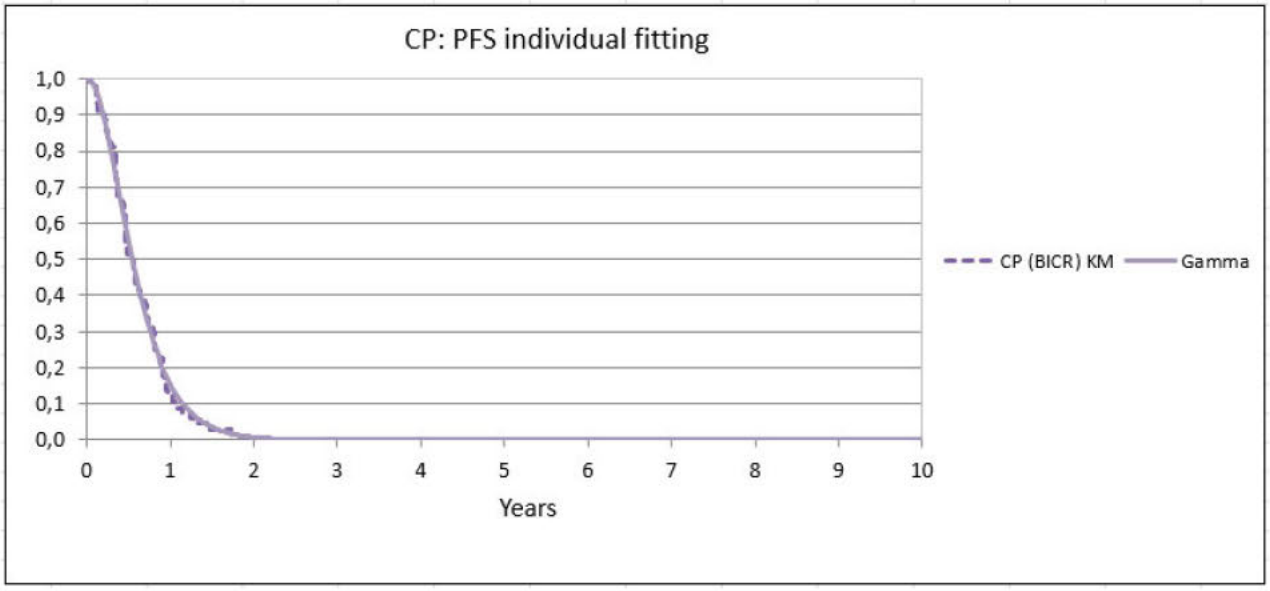
DMPs vurdering

Johnson & Johnson har sendt inn data for PFS vurdert av en blindet uavhengig komite som er benyttet i den helseøkonomiske modellen, samt data vurdert av utprøver. Resultatene fra de to undersøkelsene var konsistente. Ved framskrivning av PFS mener Johnson & Johnson at gamma funksjon passer KM kurvene for både intervensjon og komparator. KM-dataene for komparator-armen er nærmest komplette, og det er relativt lav usikkerhet forbundet med valg av framskrivningskurve. Gamma funksjon har en god matematisk og visuell tilpasning til PFS-dataene for kontrollarmen i PAPILLON-studien.
For intervensjonsgruppen er det lite klinisk erfaring, men relativt modne data gir mindre usikkerhet forbundet med valg av framskrivning. Antagelsen om proporsjonal hasard vurderes som ikke oppfylt og individuell parametrisering er metodisk riktig. Basert på AIC/BIC gir loglogistisk kurve bedre statistisk tilpasning enn gamma for intervensjonsarmen. Glattet hasardsplott for intervensjonsarmen kan tyde på at hasarden fra studien følger loglogistisk bedre enn gamma, mens dette ikke er så tydelig for komparatorarmen der gamma ser ut til å være nærmest hasarden fra studien.

DMP beholder Johnson & Johnsons valg av framskrivning av PFS med gamma for komparatorarmen, men endrer til loglogistisk for intervensjonsarmen. Figur 5 viser parametrisk framskrivning av intervensjonsarmen for gamma og loglogistisk. Endringen til loglogistisk øker IKER med omtrent 220 000 kr grunnet økte legemiddelkostnader og økt helsegevinst i intervensjonsarmen når behandlingsvarighet er basert på PFS kurven, slik som i Johnson & Johnsons grunnanalyse. I DMPs hovedanalyse er behandlingsvarighet imidlertid basert på TTDD-kurven, ikke PFS.



Figur 5. KM for PFS og parametrisk framskrivning av intervensjonsarmen (kilde: Johnson & Johnson).



Figur 6. KM for PFS og parametrisk framskrivning av komparatorarmen (kilde: Johnson & Johnson).

DMPs konklusjon om framskrivning av progresjonsfri overlevelse

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Johnson & Johnson i sin grunnanalyse, men endrer følgende:

- Framskrivning av PFS for intervensjonsgruppen endres fra gamma funksjon til loglogistisk.

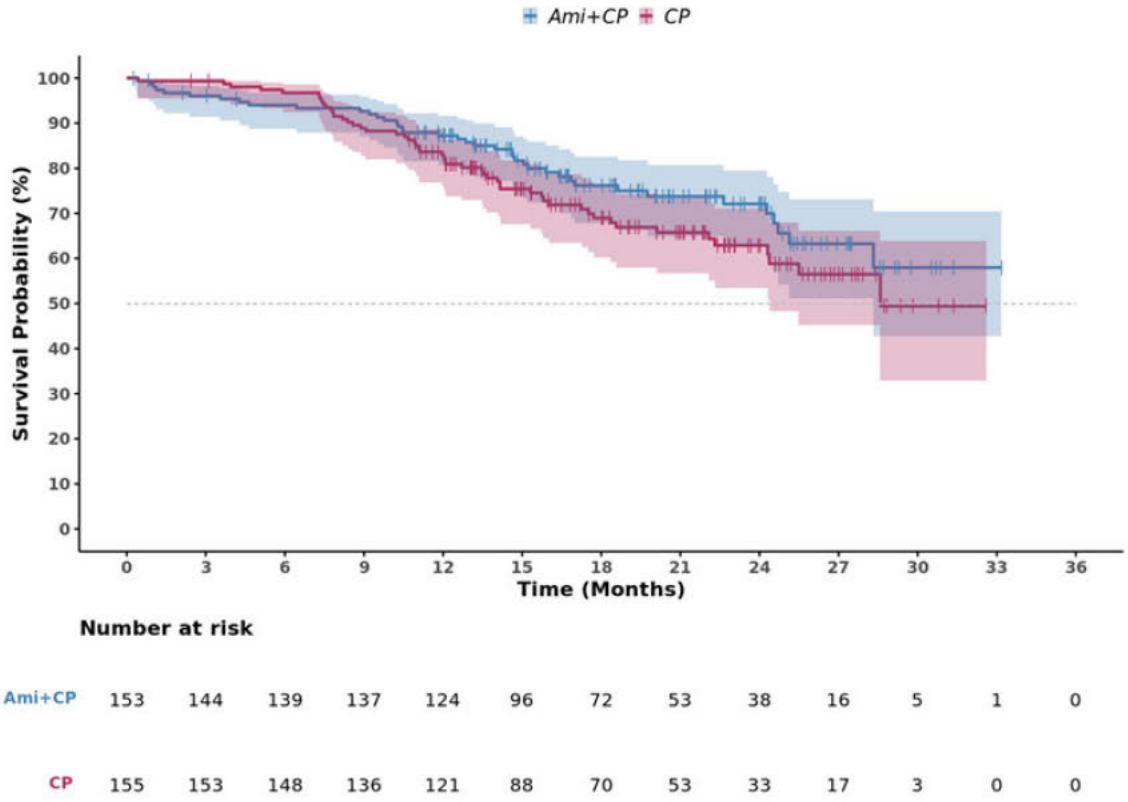
Endringene har påvirkning på IKER, se kapittel 4.1.2.

3.6.1.2 Totaloverlevelse

Innsendt klinisk dokumentasjon

Data for totaloverlevelse er delvis fra datakutt 03.05.2023 og fra 31.10.2023. Det første datakuttet fra mai viser at ved 24 måneder var totaloverlevelsen hos deltagerne 72 % i intervensjonsgruppen og 54 % i

komparatorgruppen. Median OS var ikke nådd i intervensjonsgruppen, og var 24,4 måneder i komparatorarmen. HR for OS var 0,67 (95 % KI 0,42-1,09). Datakuttet i oktober 2023 ga en lignende trend som interim analysene, med en HR på 0,76 (95 % KI 0,50-1,14). Median oppfølgingstid ved siste datakutt var 20,9 mnd. Figuren under viser KM-kurvene for OS fra PAPILLON fra datakutt i oktober 2023.
I tabell 13 presenteres overlevelsesraten ved ulike tidspunkt.



Figur 7. KM-kurver for OS (kilde: Johnson & Johnson).

Tabell 13. Data for totaloverlevelse for ITT populasjon amivantamab-armen sammenlignet med CP-armen ved siste datakutt (kilde: Johnson & Johnson).

OS	**Amivantamab + CP (n=153)**	**CP (n=155)**
No. of months, median (95% CI)	NE (NE, NE)	28.6 (24.3, NE)
Proportion of patients alive, % (95% CI)		
At 12 months	86 (79, 91)	82 (74, 87)
At 18 months	74 (64, 82)	68 (58, 76)
At 24 months	72 (61, 81)	54 (37, 68)
p value	0.18	
HR (95% CI)	0.756 (0.50, 1.140)	

CI = confidence interval; NE = not evaluable; OS = overall survival

Behandlingsbytte

Behandlingsbytte var definert i protokollen til PAPILLON-studien. Deltagere i komparatorgruppen fikk mulighet til behandlingsbytte ved progresjon av sykdom der hvor progresjon var vurdert av en blindet komite. Totalt var det 78 deltagere (50,3 %) i komparatorgruppen som mottok amivantamab monoterapi (dvs. ikke i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed) etter progresjon. Behandlingsbytte ble justert for i analysene med inverse probability of censoring weights (IPCW) metoden. Johnson & Johnson testet også two-stage estimation (TSE) og rank preserving structual failure time (RPSFT) modell. Tabell 14 viser estimert HR med de tre metodene samt estimatet fra ITT analysen. Figur 8 lenger ned viser KM-kurver for ITT populasjonene i amivantamabgruppen og i komparatorgruppen, samt en kurve for komparatorgruppen justert for behandlingsbytte med IPCW.

I metoden RPSFT modell antas det at intervensjonen har tilsvarende effekt for deltagere som mottar amivantamab ved baseline i studien og deltagerne i komparatorgruppen som mottar amivantamab etter progresjon («common treatment effect»). IPCW og TSE metodene har samme antagelse om ingen umålte konfunderende faktorer ved baseline og tidsvarierende pasientkarakteristika. For TSE er det nødvendig med en sekundær sykdomsrelatert baseline og kort tid mellom dette målte baseline og det faktiske byttet av behandling.

IPCW metoden er utviklet for observasjonsstudier, og randomiserte kontrollerte studier er som regel vesentlig mindre enn observasjonsstudier, spesielt med tanke på den delen av kontrollgruppen som ikke bytter behandling. Dette gjør at IPCW er mindre stabil og konfidensintervallene kan bli vide. I tillegg vil data for nøkkelfaktorer ofte mangle som for eksempel pasientens preferanse for å bytte behandling og begrensede data ved og etter progresjon. Alle disse faktorene gjør at IPCW kan være uegnet.

TSE kan benyttes både med og uten re-sensurering. Når hensikten med analysene er framskrivning utover studieoppfølgingstiden, slik tilfellet er i en helseøkonomisk analyse i metodevurdering, vil tapet av informasjon som følge av re-sensurering gi økt usikkerhet i ekstrapoleringen. Latimer et al (2019) har vist at begge metodene kan gi bias og i motsatt retning, men at re-sensurering ikke bør være standard når målet er ekstrapolering av overlevelse (9). TSE metoden har praktiske fordeler i forhold til IPCW fordi metoden ikke trenger datainnsamling annet enn ved det sekundære baseline som i dette tilfellet var tydelig protokolldefinert i PAPILLON studien som sykdomsprogresjon vurdert av BICR.

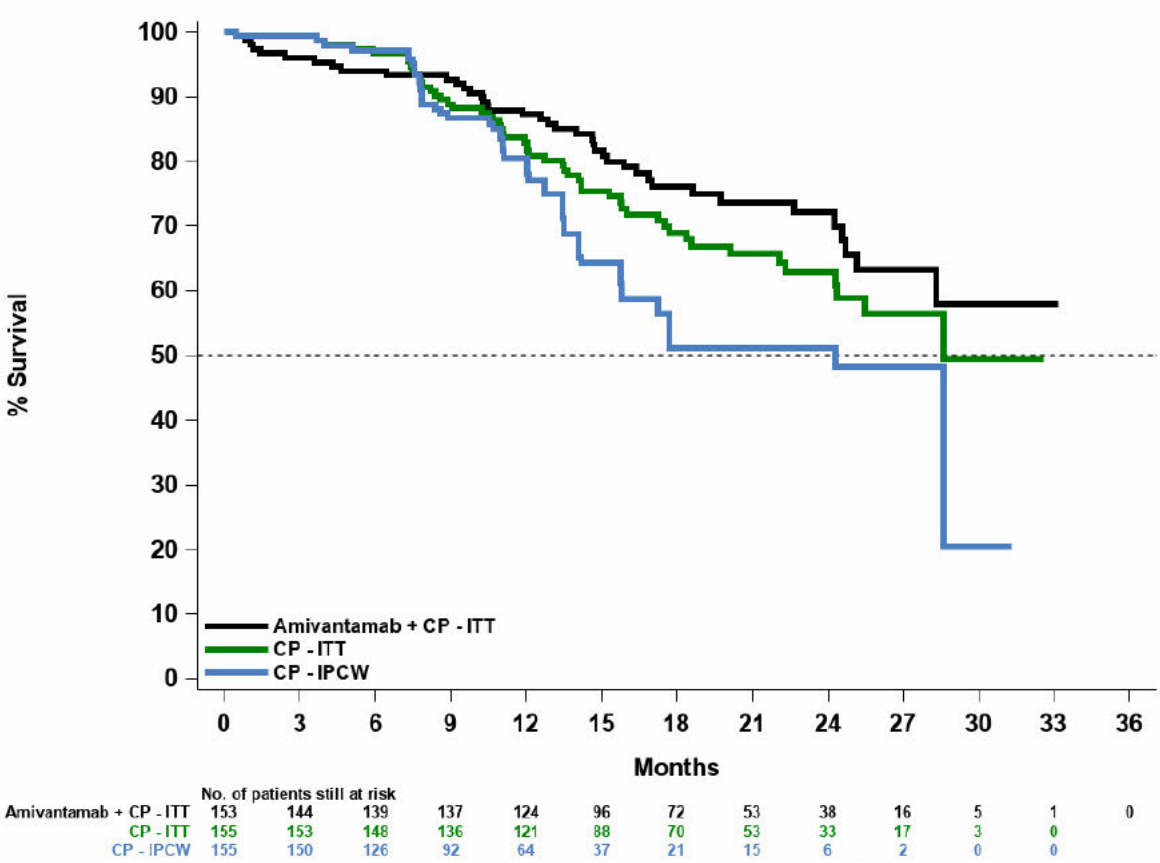
Tabell 14. Hasard ratio for totaloverlevelse justert for behandlingsbytte (kilde: Johnson & Johnson).

Analyse	HR OS Amivantamab + CP vs. CP (95 % KI)	Antagelser for hver metode
ITT	0,76 (0,50-1,14)	Justere for behandlingsbytte vil være ineffektivt
IPCW	0,52 (0,31-0,87)	Ingen umålte konfunderende faktorer
TSE	0,58 (0,37-0,90)	Ingen umålte konfunderende faktorer (sterkere antagelse grunnet færre kovariater i modellen)
RPSFT	0,66 (0,36-1,21)	Konstant behandlingseffekt Balanse i gruppene grunnet randomisering

Johnson & Johnson benyttet et rådgivende panel til hjelp for å validere prognostiske faktorer identifisert av fageksperter. Det var tilgjengelig data på følgende relevante faktorer som ble vurdert for inklusjon ved justering med IPCW (Tabell 15).

Tabell 15. Prognostiske faktorer vurdert for inklusjon i justering for behandlingsbytte (kilde: Johnson & Johnson).

Adjustment Variable	Assessment Time	Variable Type	Factor Levels
Age group	Secondary baseline/ time-variant	Binary	≥65 years vs. <65 years
Sex	Baseline	Binary	Male vs. female
Race (Asian vs Non-Asian)	Baseline	Binary	Non-Asian[a] vs. Asian
History of brain metastasis	Baseline	Binary	Yes vs. no
History of liver metastasis	Baseline	Binary	Yes vs. no
ECOG performance status	Secondary baseline/ time-variant	Binary	1+ vs. 0
History of smoking	Baseline	Binary	Yes vs. no
EQ-5D UK utility	Secondary baseline/ time-variant	Continuous	--
Time to progression (months)	Secondary baseline/ time-variant	Continuous	--
Ongoing serious TEAE	Secondary baseline/ time-variant	Binary	Yes vs. no
Prior major surgery	Baseline	Binary	Yes vs. no
Best overall response by BICR assessment in Period 01 of PAPILLON	Secondary baseline or latest timepoint available / time-variant	Binary	Responder vs. non-responder



Figur 8. KM-kurver for intervensjonsgruppe, komparatorgruppe ITT, og komparatorgruppe justert for behandlingsbytte med IPCW (kilde: Johnson & Johnson).

Implementering av totaloverlevelse i helseøkonomisk modell

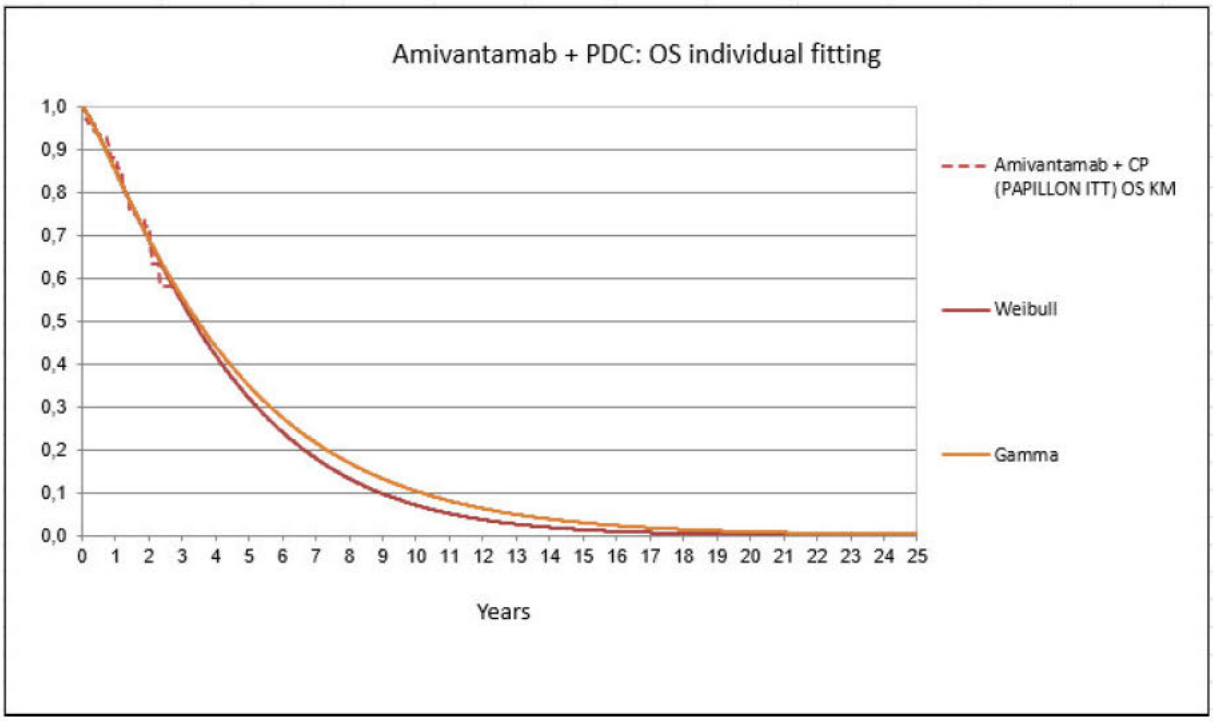
Johnson & Johnson valgte å bruke gamma funksjoner for parametrisering og framskrivning av totaloverlevelse for amivantamab-armen og for den IPCW-justerte CP-armen. Dette ble gjort fordi funksjonen passet ved visuell inspeksjon og ble ansett for å være biologisk plausibel. For OS inkluderes både progresjonsfri og progrediert tilstand, og gamma funksjonene gir et resultat i modellen på henholdsvis 4,64 og 2,05 udiskonterte leveår for amivantamab-armen og CP-armen.

Tabell 16. Framskrivning av totaloverlevelse i Johnson & Johnson sin grunnanalyse.

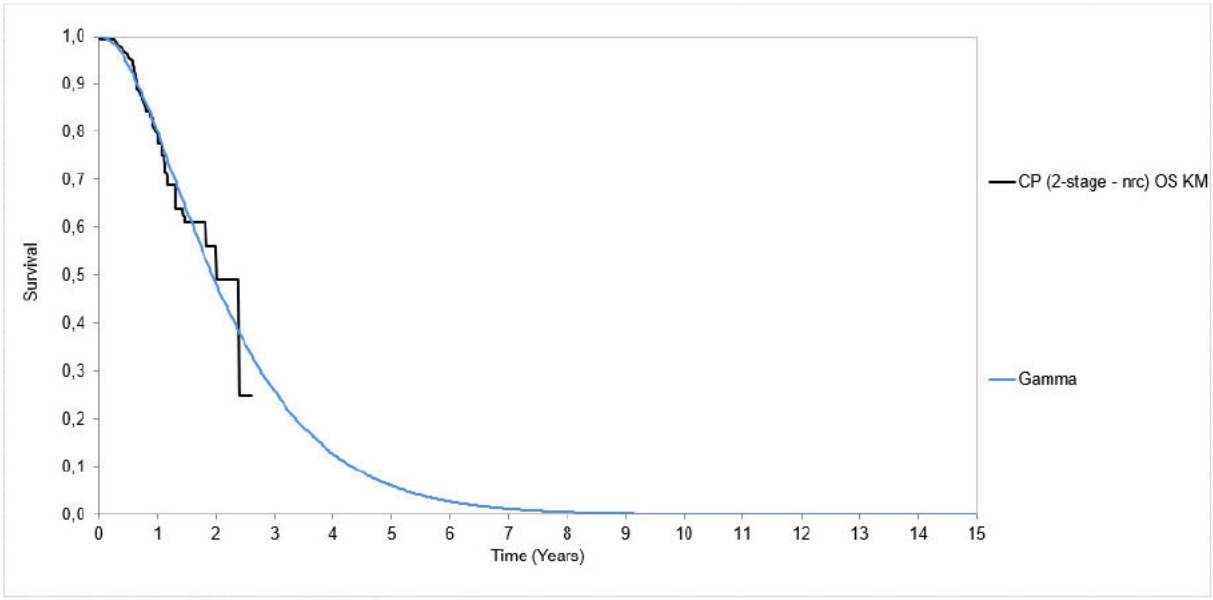
Johnson & Johnson sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av gamma funksjon både for intervensjons- og komparatorarmen.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 3.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende ikke levert.
Vurdering av ekstrapolering	Vurdering av statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet. Se Appendiks 3.

Blant de utforskede funksjonene viser goodness-of-fit statistics med AIC/BIC at parametrisering med gamma, loglogistic og Weibull har beste tilpasning. Figur 9 viser framskrivningskurvene for gamma og

Weibull for intervensjonsarmen. Figur 10 viser KM-kurve for komparatorarmen med justering for behandlingsbytte med two-stage estimation og framskrivning med gamma. Resterende framskrivningskurver og oversikt over statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) presenteres i Appendiks 3: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning.



Figur 9. Ekstrapolering av OS for intervensjonsgruppen.



Figur 10. Ekstrapolering av OS for komparatorgruppen.

DMPs vurdering

Ved siste datakutt med median oppfølgingstid på 20,9 måneder, er dataene fortsatt umodne. Ved 24 måneder er andelen overlevende 72 % (95 % KI 61-81) og 54 % (95 % KI 37-68) i henholdsvis intervensjons- og komparatorgruppen. Kaplan-Meier kurven viser at komparatorgruppen har best utfall og høyere overlevelse de første omtrentlige 7 måneder før kurvene krysser og intervensjonsgruppen har høyere overlevelse ut oppfølgingstiden.

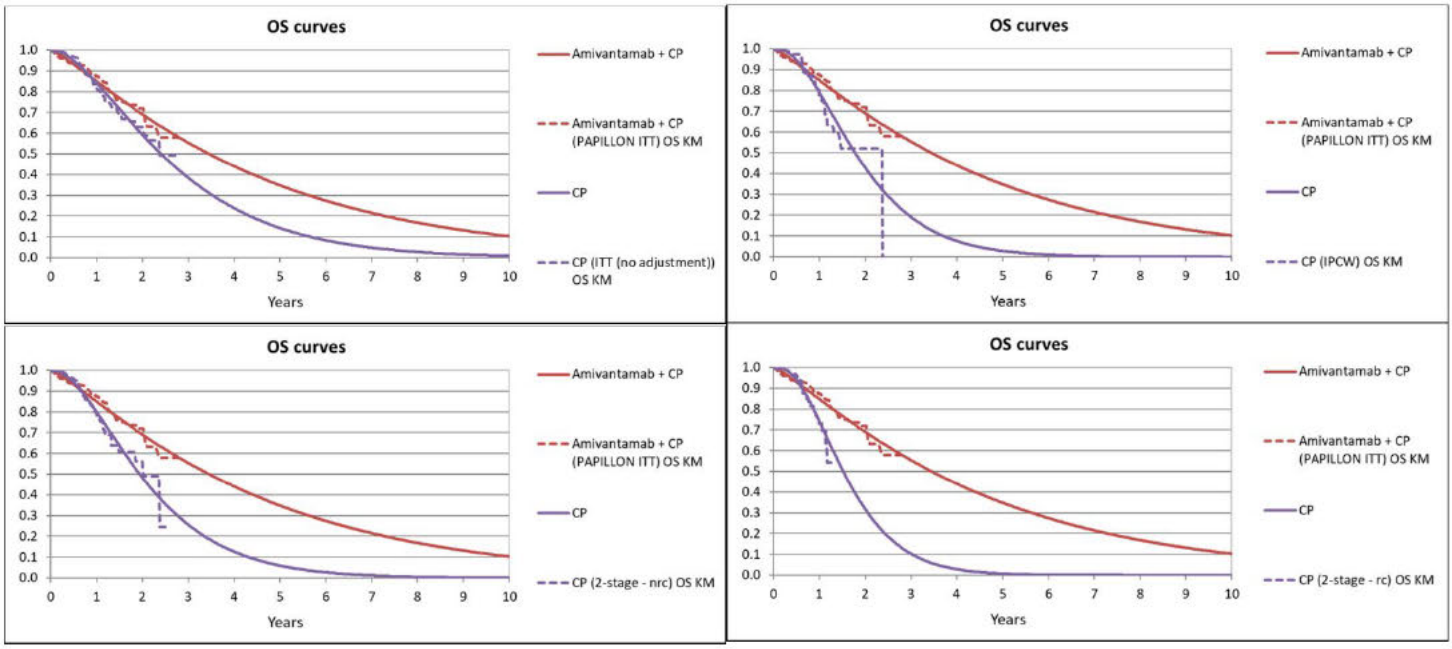
I studiedesignet til PAPILLON var behandlingsbytte ved progresjon for pasientene i komparatorgruppen definert i studieprotokollen, og 78 (50 %) av alle pasienter randomisert til komparatorarmen som progredierte, byttet til behandling med amivantamab monoterapi etter progresjon av sykdom vurdert av BICR. Høy grad av behandlingsbytte fra komparatorbehandling til intervensjonsbehandling, kan gi et for optimistisk OS resultat i komparatorarmen. Dersom den behandlingen som undersøkes i intervensjonsarmen er i bruk som påfølgende behandling i klinisk praksis, vil imidlertid behandlingsbyttet reflektere klinisk praksis og justering er ikke nødvendig. Amivantamab er ikke i bruk i norsk klinisk praksis, og DMP er enig med Johnson & Johnson at behandlingsbyttet trolig påvirker resultatene for totaloverlevelse i ITT populasjonen på en måte som ikke gjenspeiler norsk klinisk praksis. Justering for behandlingsbytte er en metode som kan benyttes for å justere for den eventuelle underestimerte hasard ratio (HR) basert på ITT populasjonen, da den reelle effekten av amivantamab kan være større enn hva HR angir for ITT populasjon. Det er i PAPILLON sin statistiske analyseplan angitt planer om supplerende analyser for å justere for behandlingsbytte (10). Det er videre beskrevet at IPCW skal benyttes til å justere for konfunderende faktorer og tidsavhengige kovariater, mens metoden for å angi den sanne effekten på OS i komparatorarmen skulle være RPSFT modell. HR skulle beregnes for begge metodene.
Det er publisert retningslinjer og anbefalinger for å vurdere ulike statistiske metoder for justering for behandlingsbytte (11, 12), og ved vurdering av hvilken statistisk metode som er mest plausibel, må det sannsynliggjøres om antagelsene for den enkelte metode kan vurderes oppfylt eller tilnærmet oppfylt. DMP benytter også innspill fra de medisinske fagekspertene for å vurdere den justerte komparatorarmen fra PAPILLON.

Den ene medisinske fageksperten mener at det er sannsynlig at pasienter som mottar amivantamab tidlig i sykdomsforløpet har bedre effekt av behandlingen. Det er også usikkert om det er en selektert gruppe i komparatorarmen som er i stand til å utføre behandlingsbytte. DMP vurderer at antagelsen om «common treatment effect» trolig ikke er oppfylt. Det finnes statistiske program som slakker på denne antagelsen, men DMP vurderer at RPSFT modell for å justere for behandlingsbytte ikke er plausibel i denne metodevurderingen.

Antagelsen om ingen umålte konfunderende faktorer kan ikke testes og en systematisk tilnærming til å avdekke slike faktorer er nødvendig. Den ene medisinske fageksperten bekrefter at de viktigste prognostiske faktorene er inkludert i analysen av behandlingsbytte. DMP vurderer at antagelsen om ingen umålte konfunderende faktorer (IPCW og TSE) trolig er oppfylt.
Siden PAPILLON er en relativt liten studie og bare i overkant av 70 pasienter igjen i komparatorarmen som ikke byttet behandling, vil IPCW kunne påvirkes av mindre stabilitet og gi vide konfidensintervall. Som tidligere beskrevet under behandlingsbytte vil noen nøkkelfaktorer som for eksempel pasientens preferanse for å bytte behandling ikke bli samlet inn og det stoppes innsamling av data ved et tidspunkt, som progresjon. Disse faktorene gjør at IPCW kan være uegnet for å justere for behandlingsbytte. DMP vurderer at mangler i studiedesign og lite datagrunnlag med få pasienter i PAPILLON sin komparator-arm, gjør at IPCW ikke er egnet for å justere for behandlingsbytte i denne metodevurderingen.

Antagelsen om ingen tidsavhengig konfundering mellom sekundær baseline (ved progresjon) og behandlingsbyttet er trolig oppfylt, og derfor vurderes antagelsen om en sekundær sykdomsrelatert baseline oppfylt for PAPILLON, da byttet var definert ved sykdomsprogresjon vurdert av BICR. TSE er

levert både med og uten re-sensurering. Figuren under viser hvordan ITT, IPCW, og TSE med og uten re-sensurering utnytter dataene i kontrollarmen.



Figur 11. OS kurver der CP armene er ujustert (øverst venstre), IPCW justert (øverst høyre), TSE justert uten re-sensurering (nederst venstre) og TSE justert med re-sensurering (nederst høyre) (kilde: Johnson & Johnson).

DMP vurderer sammen med argumentene beskrevet tidligere, at TSE uten re-sensurering er mest egnet for justering av komparatorarmen og utnytter dataene fra studien best av disse metodene. Median OS med TSE uten re-sensurering er om lag 24,3 måneder. Median OS ved IPCW justering er en del lengre, i underkant av 29 måneder, men svært få pasienter inngår i beregningene i halen på KM kurven og estimatet er svært usikkert.

Valg av metode for justering for behandlingsbytte har stor innvirkning på beregnet helsegevinst og resultatet av den helseøkonomiske analysen.

Antagelsen om PH vurderes som ikke oppfylt og individuell parametrisering velges. For komparatorarmen justert med TSE uten re-sensurering er ingen diagnostiske plott eller kriterier for vurdering av statistisk tilpasning tilgjengelig. DMP vurderer derfor kurvevalget basert på visuell tilpasning i modellen og antatt plausibel langtidsoverlevelse. Det er lite annen dokumentasjon for å vurdere om resultatene for totaloverlevelse er plausible (mangel på data fra relevante pasienter med ekson 20 mutasjoner enten fra andre kliniske studier eller Real World Evidence). Framskrivning med gamma anslår i overkant 5 % overlevelse ved 5 år og ingen ved 10 år. Den ene rekrutterte fageksperten mener at overlevelsen etter 4-5 år er plausibelt i henhold til klinisk praksis. Visuell tilpasning mellom KM justert med TSE og gamma kurve vurderes som akseptabel. DMP beholder framskrivning med gamma for komparatorarmen.

For intervensjonsarmen viser glattet hasard fra studien en form som ikke passer godt med noen av de parametriske funksjonene. Basert på AIC/BIC er Weibull, loglogistisk og gamma best tilpasset KM dataene. Loglogistisk gir en svært lang hale noe som er mindre plausibelt i denne pasientpopulasjonen. Både Weibull og gamma er visuelt sett godt tilpasset KM dataene, men estimerer noe ulike langtidsestimater for overlevelse som gir store utslag i resultatet av den helseøkonomiske analysen. Gamma estimerer om lag 34 % og 10 % overlevelse ved henholdsvis 5 og 10 år og en inkrementell QALY gevinst på 1,45, mens Weibull estimerer om lag 31 % og 7 % overlevelse ved henholdsvis 5 og 10 år og en inkrementell QALY gevinst på

1,24. IKER øker med omtrent 190 000 NOK ved endring fra gamma til Weibull. Weibull gir da en reduksjon i helsegevinst målt som QALY.

De rekrutterte medisinske fageksperte har ikke grunnlag for å angi om framskrivningen for intervensjonsgruppen er plausibel. Basert på tilgjengelig informasjon velger DMP å vekte gamma funksjon og Weibull for intervensjonsarmen.

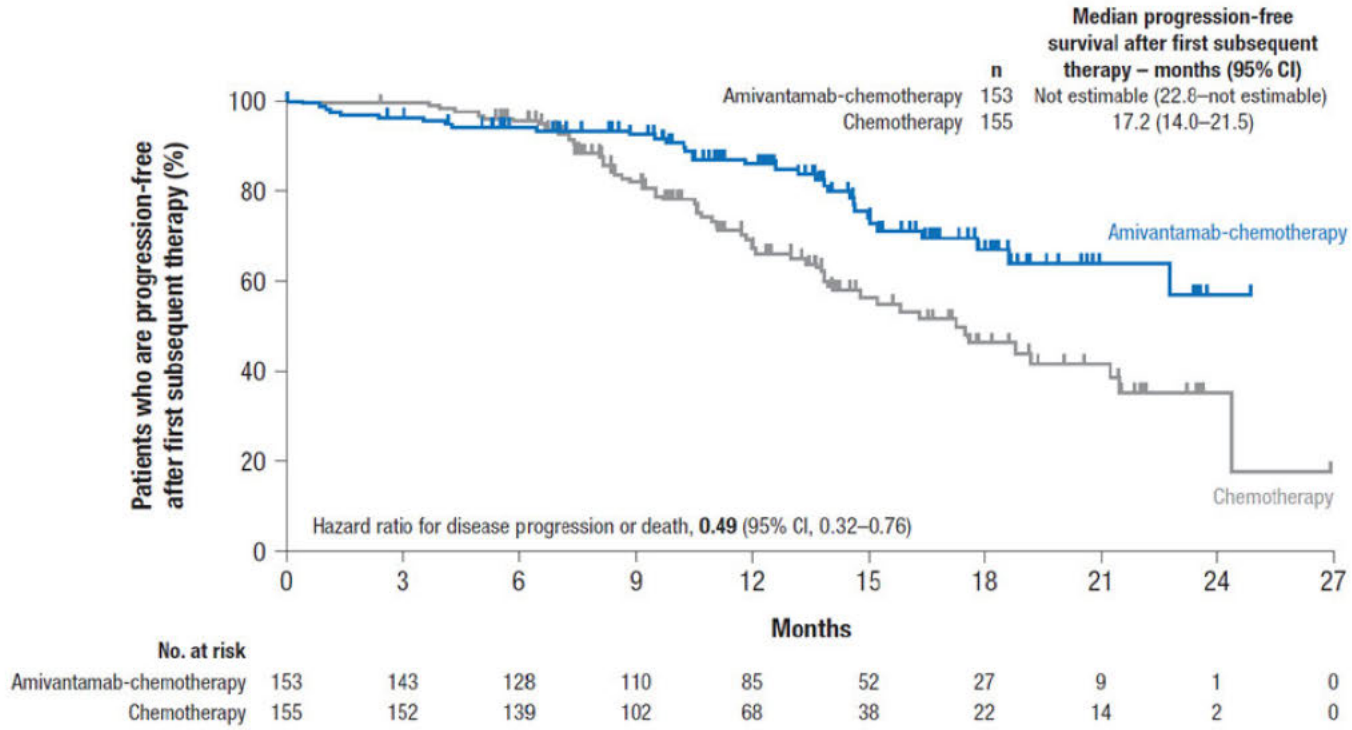
DMPs konklusjon om framskrivning av totaloverlevelse
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Johnson & Johnson i sin grunnanalyse, men endrer følgende:

- Framskrivning av OS for intervensjonsgruppen endres fra gamma funksjon til vekting av gamma funksjon og Weibull.
- Justering for behandlingsbytte endres fra IPCW til TSE uten re-sensurering.

Endringene har påvirkning på IKER, se kapittel 4.1.2.

3.6.1.3 Progresjonsfri overlevelse etter påfølgende behandling

Dette utfallet og utfallet behandlingsrespons i påfølgende kapittel ble ikke benyttet i den helseøkonomiske modellen. Ved median oppfølgingstid på 14,9 måneder var utfallet ikke estimerbart (NE) (95% KI 22,8-NE) i intervensjonsgruppen sammenlignet med 17,3 måneder (95 % KI 14,0-21,5) i komparatorgruppen. Sammenligning av de to gruppene ga en hasard ratio på 0,493 (95 % KI 0,320-0,759). Ved 18 mnd. var andelen deltagere uten progresjon 67 % i intervensjonsgruppen og 46 % i komparatorgruppen.



Figur 12. Progresjonsfri overlevelse etter første påfølgende behandling for amivantamab-armen vs. kjemoterapi-armen (PFS 2) (kilde: Johnson & Johnson).

3.6.1.4 Behandlingsrespons

Behandlingsrespons ble målt med objektiv responsrate og varighet på respons. Utfallene ble målt av både utprøver og blindet uavhengig komite (BICR). Sammenligning av intervensjonsgruppen med komparatorgruppen ga en odds ratio på 3,0 (1,8-4,8).

Tabell 17. Objektiv responsrate målt ved BICR (kilde: Johnson & Johnson).

	Amivantamab + karboplatin og pemetreksed N = 152	**Karboplatin og pemetreksed N = 152**
Total responsrate, % (95% KI)	73 (65-80)	47 (39-56)
Komplett respons, n (%)	6 (4)	1 (1)
Delvis respons, n (%)	105 (69)	71 (47)
Stabil sykdom	29 (19)	62 (41)
Progrediert sykdom	4 (3)	16 (11)
Ikke evaluerbar	8 (5)	2 (1)

Median (95% KI) varighet på respons var 9,7 mnd. (8,3-13.5) og 4,4 mnd. (4,1-5,6), for henholdsvis intervensjons- og komparatorgruppen.

DMPs vurdering

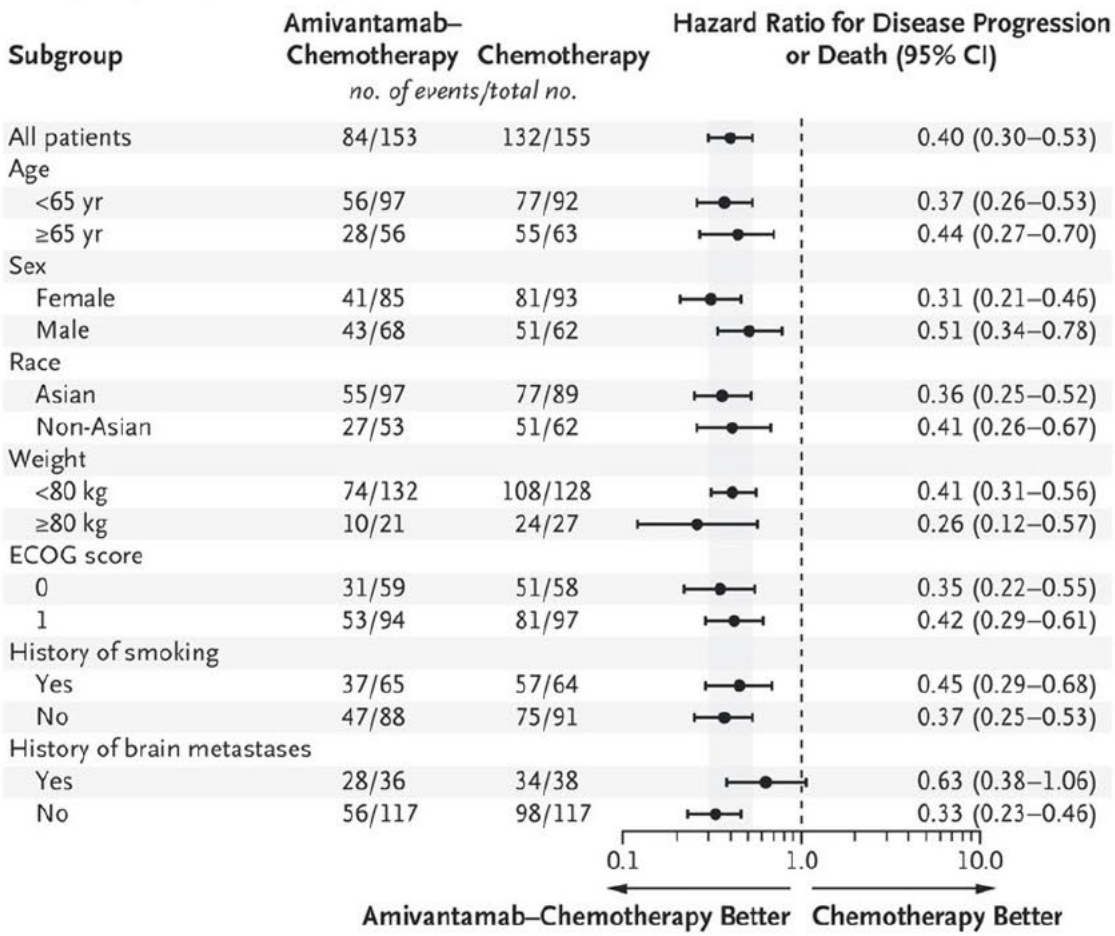
De sekundære utfallsmålene som ikke ble benyttet i den helseøkonomiske modellen reflekterer, som forventet, resultatene på PFS.

3.6.1.5 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.

Klinisk dokumentasjon

Figur 13 viser antall hendelser i de to gruppene ved benyttede datakutt. Figuren viser eventuelle forskjeller i PFS-fordeler for amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed sammenlignet med karboplatin og pemetreksed i de ulike forhåndsdefinerte subgruppene.



Figur 13. Antall hendelser hos forhåndsbestemte relevante subgrupper i intervensjons- og komparatorgruppen (Johnson & Johnson).

DMPs vurdering

Subgruppeanalyser av progresjonsfri overlevelse viser konsistente resultater i forhåndsdefinerte undergrupper av pasienter i PAPILLON, se Figur 13. Som beskrevet i kapittel 3.6.1.1 var median PFS for ITT populasjonen i intervensjonsgruppen 11,4 måneder (95 % KI: 9,8-13,7) og for komparatorgruppen var den 6,7 måneder (95 % KI: 5,6-7,3). Hasard ratio for hele ITT populasjon var 0,40 (95 % KI 0,30-0,53). Resultatene fra studien viser at effekten av intervensjonen på PFS var jevn i de forhåndsdefinerte subgruppene, med en HR innenfor konfidensintervallet 0,12-0,78. Figur 13 viser et avvik hos deltagere med tidligere hjernemetastaser, som hadde litt mindre effekt av amivantamab med HR 0,63 (95% KI 0,38-1,06). Den ene rekrutterte medisinske fageksperten anslo at det muligens var høyere forekomst av hjernemetastaser for denne pasientgruppen i norsk klinisk praksis sammenlignet med PAPILLON-studien.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Preparatomtalen rapporterer følgende sammendrag av sikkerhetsprofilen til amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed basert på data fra 301 pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft: «De hyppigste bivirkninger av alle grader: utslett (83 %), nøytropeni (57 %), negletoksisitet (53 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (51 %), fatigue (43 %), stomatitt (39 %), kvalme (43 %),

trombocytopeni (40 %), forstoppelse (40 %), ødem (40 %), nedsatt appetitt (33 %), hypoalbuminemi (32 %), økt alaninaminotransferase (26 %), økt aspartataminotransferase (23 %), oppkast (22 %) og hypokalemi (20 %). Alvorlige bivirkninger inkluderte utslett (2,7 %), venøs tromboembolisme (2,3 %), trombocytopeni (2,3 %) og ILD (2,0 %). Åtte prosent av pasientene seponerte Rybrevant på grunn av bivirkninger. De hyppigste bivirkningene som førte til seponering av behandling, var IRR (2,7 %), utslett (2,3 %), ILD (2,3 %) og negletoksisitet (1,0 %)» (13). Preparatomtalen presenterer også en uttømmende liste over uønskede hendelser.

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser fra PAPILLON-studien med hensyn til intervensjon og komparator samt annen litteratur (rapport fra NICE) med hensyn til påfølgende behandling. Uønskede hendelser av grad 3 og 4 er tatt med. Johnson & Johnson har inkludert både nyttetap og kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet henholdsvis i Kap. 3.6.3. og i Kap. 3.7.5.

Tabell 18. Uønskede hendelser (≥ grad 3) som inngår i den helseøkonomiske modellen (kilde: Johnson & Johnson).

	Amivantamab + kjemoterapi	Kjemoterapi
Anaemia	10,60%	12,26%
Paronychia	6,62%	0,00%
Hypokalaemia	8,61%	1,29%
Asthenia	5,30%	2,58%
Neutropenia	33,11%	22,58%
Leukopenia	11,26%	3,23%
Rash	11,26%	0,00%
Thrombocytopenia	9,93%	10,32%

DMPs vurdering

DMP vurderer ikke om sikkerhetsprofilen til amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA 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.

Intervensjonsgruppen demonstrerer jevnt over mer uønskede hendelser sammenlignet med komparator, både totalt sett og i hendelser som inngår i den helseøkonomiske modellen. Nyttetap og kostnader forbundet med uønskede hendelser er tatt med, og disse synes totalt sett å ha beskjeden betydning hva modellens resultat angår.

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

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som Johnson & Johnson i sin hovedanalyse.

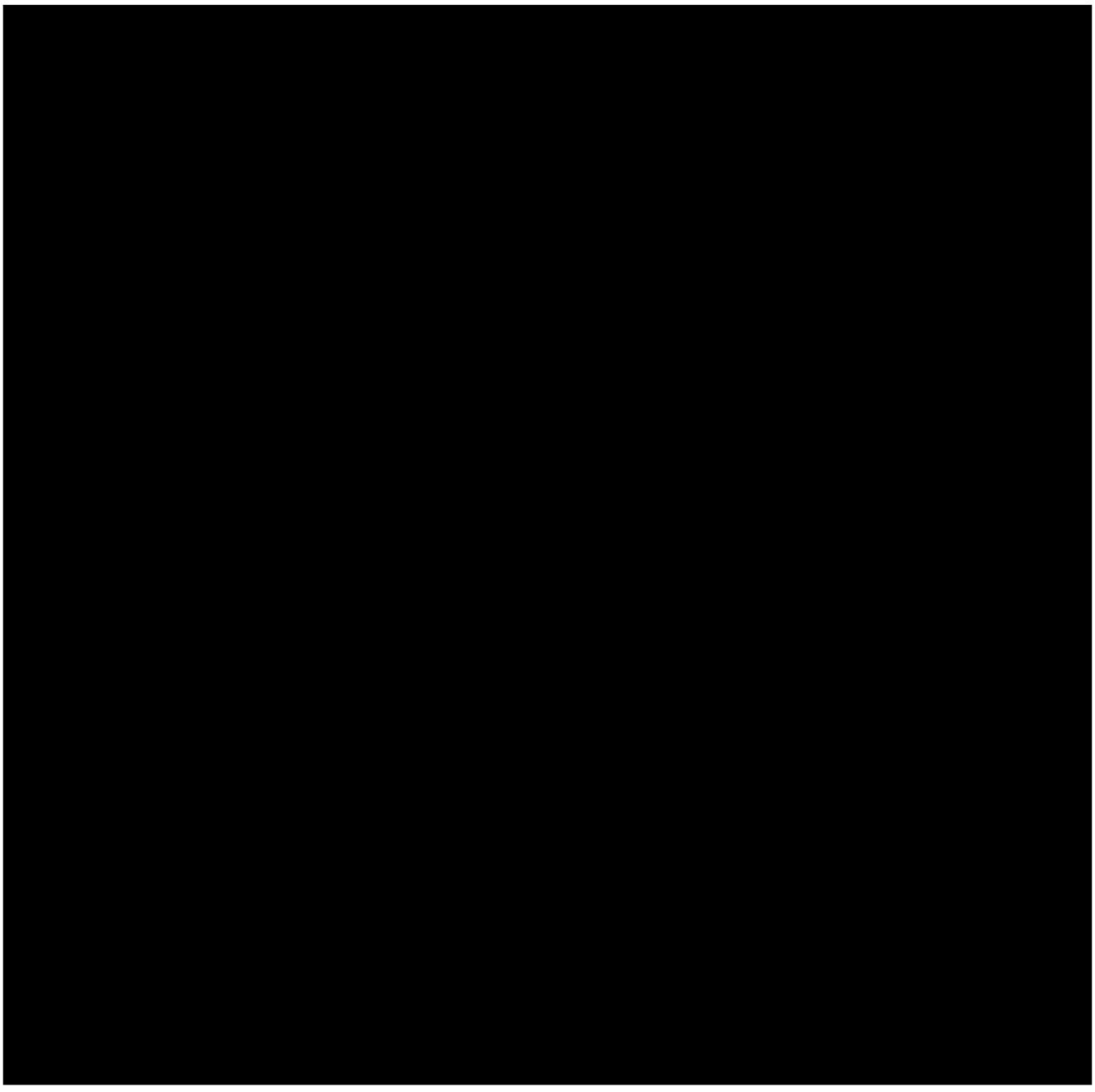
3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Johnson & Johnson, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Appendiks 4: Dokumentasjon av livskvalitet.

Data for helserelatert livskvalitet ble samlet inn direkte i PAPILLON-studien som et predefinert sekundært utfallsmål ved bruk av det generiske instrumentet EQ-5D-5L. Data ble samlet inn første dag i annenhver syklus frem til syklus 39. Data ble også samlet inn omtrent 30 dager etter siste behandling. Deretter ble det innsamlet hver 12 uke med oppfølgingstid på 1 år.

Tabell 19. Manglende data ved utfylling av EQ-5D-5L i intervensjons- og komparatorgruppen (kilde: Johnson & Johnson).



[redacted]



Figur 14. Gjennomsnittlig plott av EQ-5D-5L nytteverdier (dansk tariff) over tid ved baseline og opptil syklus 27 (kilde: Johnson & Johnson).

Figur 14 og tabell 21 presenterer gjennomsnittlige nyttevekter for deltagerne i de to gruppene i PAPILLON-studien. Det er mindre forskjeller mellom de to gruppene og det varierer fra syklus til syklus hvilken gruppe som oppnår høyest nyttevekter. I de siste syklusene synker som forventet antall deltagere, helt ned til 10 i intervensjonsgruppen og 3 i komparatorgruppen i syklus 27.

Tabell 20. Base-case nyttevekter (kilde: Johnson & Johnson).

Health State	Mean (standard error) Utility Value	Source
Progression-free	[redacted]	Danish EQ-5D-5L Calculated as the area under the curve of the time-specific PF state utilities from mixed effect model repeated measure models. ACP and CP arms were pooled together.
Progressed disease	[redacted]	Danish EQ-5D-5L PD utilities were estimated from patients who progressed in PAPILLON data, using a mixed effect model repeated measure. model that accounted for correlations between PRO measurements from the same patients

Tabell 21. Totalt nyttetap ved uønskede hendelser (kilde: Johnson & Johnson).

Behandlingsgruppe	Total disutility
Amivantamab + CP	-0,0033
CP	-0,0020

Tabell 22. EQ-5D nyttevekter (dansk tariff) (kilde: Johnson & Johnson).



Innsendt helseøkonomisk modell

Johnson & Johnson har benyttet nyttevekter fra EQ-5D 5L med dansk tariff i sin grunnanalyse. Det er imidlertid mulig i modellen å velge nyttevekter fra EQ-5D 3L med UK tariff som scenarioanalyse. Nyttevektene i grunnanalysen er basert på data samlet inn i PAPILLON-studien med bruk av instrumentet EQ-5D-5L. Pasienter i ITT-populasjonen med en EQ-5D måling ved baseline og minst en senere observasjon ble ansett som inkludert i utility-analysen. I tillegg ble det anvendt en regresjonsanalyse for å beregne nyttevektene for helsetilstandene progresjonsfri og post-progresjon (se Appendiks 4).
Johnson & Johnson bruker en dansk tariff for å konvertere deskriptive pasientobservasjoner til nyttevekter. Nyttevektene i modellen er ikke behandlingsspesifikke. Nyttetap ved bivirkninger er beregnet ved at man har hentet forekomst og varighet av grad 3 og 4 bivirkninger fra PAPILLON-studien, mens reduksjonen i nytte er hentet fra andre kilder i litteraturen. Modellen har to stadier hvor det er benyttet nyttevekter, progresjonsfri og post-progresjon. Begge stadiene er uavhengig av behandling.

DMPs vurdering

Dataene for livskvalitet er samlet inn i PAPILLON-studien, noe som øker sikkerheten i resultatene. Det er marginale forskjeller i nyttevekter mellom de to gruppene i løpet av de 14 måletidspunktene. Johnson & Johnson valgte å bruke nyttevekter fra EQ-5D-5L med dansk tariff. UK tariff konvertert til EQ-5D-3L er inkludert som en scenarioanalyse, og med mulighet for å velge nyttevekter fra UK tariff i den helseøkonomiske modellen. DMP har valgt å benytte UK tariff 3L i henhold til våre retningslinjer. Nyttevektene DMP legger til grunn presenteres i tabellen under. Endringer i nyttetap knyttet til bivirkninger har liten innvirkning på IKER, så DMP legger til grunn det samme som Johnson & Johnson uten å ha vurdert det inngående.

Tabell 23. DMPs nyttevekter basert på UK tariff 3L (kilde: Johnson & Johnson).

Health State	Mean (standard error) Utility Value
Progression-free	[redacted]
Progressed disease	[redacted]

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP godtar ikke Johnson & Johnson sitt valg av dansk tariff som kilde til nyttevekter. DMP velger å benytte nyttevekter beregnet med UK tariff.
Endringene har påvirkning på IKER, se kapittel 4.1.2.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i Jonson & Johnson sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), i tråd med gjeldende retningslinjer. 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.

Tabellen under oppsummerer forutsetningene Johnson & Johnson har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnader for amivantamab, karboplatin og pemetreksed. Johnson & Johnson oppgir at de ikke har antatt hetteglassdeling, og mener derfor at svinn er hensyntatt. Johnson & Johnson har lagt inn en dosejustering basert på relativ doseintensitet og utelatte doser, som vist i Tabell 25.

Tabell 24. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. (kilde: Johnson & Johnson).

Legemiddel	Varenummer	Styrke	Pakningsstørrelse	Maksimal AUP uten mva., per pakning*
Amivantamab (Rybrevant®)	460779	350 mg	1 hetteglass	NOK 14 064,00
Karboplatin (Karboplatin Accord®)	478681	600 mg	1 hetteglass	NOK 2 978,00
Pemetreksed (Pemetrexed Fresenius Kabi®)	467467	500 mg	1 hetteglass	NOK 10 359,60

Som følge av doseringsregimene til amivantamab + CP og CP alene, varierer legemiddelkostnadene med syklus og pasientvekt. Utelatte doser vil redusere legemiddelkostnader, og Johnson & Johnson oppgir at det i PAPILLON manglet mellom [redacted] av pasientene ved hver administrering av amivantamab. Kostnadene per syklus slik de forekommer i firmaets grunnanalyse er gjengitt i tabellene nedenfor.

Amivantamab doseres med ulik frekvens og dose avhengig av vekten til pasienten og hvor i behandlingen pasienten er. Derfor er det en komplisert struktur for å beregne legemiddelkostnaden til amivantamab i behandlingsforløpet. Amivantamab doseres hver uke de første fire ukene, og deretter hver tredje uke. I uke 7 økes dosen for både pasienter under og over 80 kg. Denne dosen fortsetter pasientene på fram til progresjon.

Den fjerde dosen som gis i starten blir derfor kostnadsmessig delt i tre i uke 4 til 6, mens de to neste som gis tre uker senere fordeler seg i uke 7 til 12. Fra uke 13 og utover er kostnaden en tredjedel av kostnaden per dose, siden sykluslengden er 1 uke, mens doseringen er hver tredje uke.

Tabell 25. Legemiddelkostnader (maksimal AUP uten mva.) i Johnson & Johnsons grunnanalyse – kostnader per uke, amivantamab + CP (kilde: Johnson & Johnson, modifisert DMP).

Komponent	Dose (mg)	Behandlings-varighet	RDI (%)	Hette-glass per admin*	Kostnad per dose (NOK)	Kostnad per uke (NOK), justert for utelatte doser**			
						Uke 1 til 3	Uke 4 til 6	Uke 7 til 12	Uke 13 +
Amivantamab (pasienter < 80 kg)	1 400	4 uker (frem til syklus 2, dose 1)	[redacted]					0	0
Amivantamab (pasienter ≥ 80 kg)	1 750	4 uker (frem til syklus 2, dose 1)						0	0
Amivantamab (pasienter < 80 kg)	1 750	Fra syklus 3, dose 1, og							

		frem til progresjon							
Amivantamab (pasienter ≥ 80 kg)	2 100	Fra syklus 3, dose 1, og frem til progresjon	[redacted]						
Pemetreksed	500 /m^2	Frem til progresjon							
Karboplatin	550	4 sykluser							0
Total amivantamab + CP						[redacted]			
Total amivantamab									
Total CP									

* J&J fremholder at svinn er hensyntatt ved at det ikke er antatt hetteglassdeling

** Kostnad per uke er redusert grunnet utelatte doser

Tabell 26. Ukentlige legemiddelkostnader etter behandlingsfase for CP.

Komponent	Dose	Behandlingsvarighet	RDI	Hetteglass per admin*	Kostnad per dose (NOK)	Kostnad per uke induksjon (NOK)**	Kostnad per uke vedlikehold (NOK)**
Pemetreksed	500 mg/m^2	Frem til progresjon	96,87%	2,0	20 719	6 194	6 194
Karboplatin	550 mg	4 sykluser	99,09%	1,0	2 978	976	0
Total pemetreksed + karboplatin						7 170	6 194

* ingen hetteglassdeling (svinn er dermed forutsatt)

** Kostnad per uke er redusert grunnet utelatte doser

DMPs vurdering

Johnson & Johnson justerer ned legemiddelkostnadene på bakgrunn av utelatte doser. Det er lagt inn en prosentandel for dette per behandlingssyklus som er konstant gjennom hele behandlingsforløpet, med henvisning til PAPILLON. Dermed reduseres gjennomsnittlige hetteglass per administrering. DMP vurderer at andel pasienter som må hoppe over doser med amivantamab i norsk klinisk praksis over tid sannsynligvis vil variere og er usikker. Johnson & Johnson har justert legemiddelkostnadene ned på bakgrunn av utelatte doser. DMP mener at kostnadene Johnson & Johnson har lagt til grunn er rimelige.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger til grunn det samme som Johnson & Johnson gjør i sin grunnanalyse når det gjelder maksimalpriser for legemiddelkostnader.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

3.7.2.1 Premedisineringskostnader

Innsendt dokumentasjon

Johnson & Johnsons grunnanalyse omfatter kostnader knyttet til premedisinering ved bruk av amivantamab og pemetreksed (basert på PAPILLON-studien). Kostnadene per pakning, AUP uten mva. er gjengitt i tabellen nedenfor.

Tabell 27. Premedisinering: Legemiddelkostnader per pakning, AUP uten mva. (kilde: Johnson & Johnson).

Legemiddel	Varenummer	Styrke	Pakningsstørrelse	Maksimal AUP uten mva. NOK
Deksametason (Dexametason Abcur®)	579043	4 mg	100 tabletter	NOK 705,44
Paracetamol (Paracetamol Orifarm®)	595728	500 mg	100 tabletter	NOK 69,28
Doksylamin (Zonat®)	471438	25 mg	14 tabletter	NOK 122,48
Vitamin B12 (Vitamin B12 depot Orifarm®)	135843	1 mg	5 ampuller	NOK 430,88
Folsyre (Folsyre Orifarm®)	539438	1 mg	100 tabletter	NOK 151,44

Kostnadene forbundet med premedisinering kan variere noe etter syklus, men er relativt beskjedne og kostnadene per syklus er derfor ikke gjengitt her.

3.7.2.2 Kostnader forbundet med påfølgende behandling

Innsendt dokumentasjon

Johnson & Johnson har i sin modell med hjelp fra norske kliniske eksperter beregnet kostnader for påfølgende behandling ved å fordele pasientene på behandlingsregimer i 2. og senere linjer, med tilhørende gjennomsnittlig behandlingstid. Firmaets grunnanalyse omfatter påfølgende behandling med ikke-platinumbasert kjemoterapi, TKI og kombinasjoner med immunterapi.

Andelen pasienter som går videre til 2. og 3. linje (og senere linjer) etter å ha avsluttet behandling i 1. linje er basert på intervjuer Johnson & Johnson har foretatt med norske kliniske eksperter. Andelen er forutsatt å være lik i både intervensjons- og komparatorarmen. I 2. linje ble 65 % av pasientene forutsatt å motta aktiv behandling, mens de øvrige 35 % fikk støttebehandling (best supportive care). I 3. linje var andelene 25 % og 75 % for henholdsvis aktiv behandling og støttebehandling.

Tabell 28. Fordeling og varighet av 2L og 3L (+ senere linjer) behandling (kilde: Johnson & Johnson).

Regime	Fordeling 2L & 3L	Varighet av 2L + behandling		Varighet av 3L + behandling	
		mPFS (måneder)	Beregnet gjennomsnittlig varighet (uker)	mPFS (måneder)	Beregnet gjennomsnittlig varighet (uker)
Ikke-platinum kjemoterapi	80 %	4,3	18,7	2,5	10,9
TKI	10 %	2,5	10,9	2,9	12,6
Kombinasjon med immunterapi	10 %	2,3	10,0	4,2	18,3

Legemiddelkostnadene knyttet til påfølgende behandling er gjengitt nedenfor:

Tabell 29. Legemiddelkostnader ved påfølgende behandling (kilde: Johnson & Johnson).

	Varenummer	Styrke	Pakningsstørrelse	Maksimal AUP ekskl. mva pr pakning*
Amivantamab (Rybrevant®)	460779	350 mg	1 hetteglass	NOK 14 064,00
Docetaksel (Docetaxel Kabi®)	381016	20 mg	1 hetteglass	NOK 1 177,12
Osimertinib (Tagrisso®)	456795	80 mg	30 tabletter	NOK 56 345,28
Pembrolizumab (Keytruda®)	585359	100 mg	1 hetteglass	NOK 33 243,04
Pemetreksed (Pemetrexed Fresenius Kabi®)	467467	500 mg	1 hetteglass	NOK 10 359,60

Kostnadene per uke blir ifølge Johnson & Johnson som vist nedenfor i Tabell 30:

Tabell 30. Ukentlig legemiddelkostnader ved påfølgende behandling etter behandlingsfase (kilde: Johnson & Johnson)

Regime	Legemiddel	Dose	Behandlings-varighet	Enheter (hetteglass/ tabletter) per admin*	Kostnad per dose (NOK)	Kostnad per uke, induksjon (NOK)	Kostnad per uke, vedlikeholds-behandling (NOK)
Ikke-platinum kjemoterapi	Docetaksel	75 mg/m^2	12 uker	2.0	8 239	2 746	0,00
	Total kostnad per uke (NOK)					**2 746**	**0,00**
TKI monoterapi	Osimertinib	80 mg	Til progresjon	1.0	1 878	13 147	13 147
	Total kostnad per uke (NOK)					**13 147**	**13 147**
	Pembrolizumab	200 mg	Til progresjon	2.0	66 486	22 162	22 162

Kombinasjon med immunterapi	Pemetreksed	500 mg/m^2	Til progresjon	2.0	20 719	6 193	6 193
	Cisplatin	75 mg/m^2	5 sykluser	3.0	591	194	0,00
	Karboplatin	AUC 5‡	4 sykluser	1.0	2 978	976	0,00
	Total kostnad per uke (NOK)					**28 941**	**28 355**

*ingen hetteglassdeling.
†Kostnadene for behandlingsregimet er basert på en forutsetning om at 50% mottar karboplatin og 50% cisplatin, kombinert med andre legemidler.
‡En gjennomsnittsdose per administrasjon på 550 mg er antatt for karboplatin.

Firma har beregnet kostnader for premedisinering og monitorering for pemetreksed i påfølgende behandling på samme måte som for innledende behandling med intervensjon og komparator. Administrasjonskostnader for påfølgende behandling er gjengitt nedenfor. Kostnader for IV-administrasjon er beregnet med utgangspunkt i den samme enhetskostnaden som er anvendt for administrasjon ved innledende behandling (NOK 3 391).

Tabell 31. Ukentlige kostnader for legemiddeladministrasjon etter behandlingsfase, påfølgende behandling (kilde: Johnson & Johnson).

Regime	**Komponent**	**Admini-strasjonsrute**	**Dose**	**Behandlings-varighet**	**Kostnad per uke, induksjon (NOK)**	**Kostnad per uke, vedlike-holds-behandlin g (NOK)**
Ikke-platinum kjemoterapi	Docetaksel	IV	75 mg/m^2	12 uker	1 130	0
	Total kostnad per uke				**1 130**	**0**
TKI	Osimertinib	PO	80 mg	Til progresjon	0	0
	Total kostnad per uke				**0**	**0**
Kombinasjon med immunterapi*	Pembrolizu-mab	IV	200 mg	En gang hver tredje uke	0	1 130
	Karboplatin**	IV	AUC 5†	En gang hver 3 uke, for 4 sykluser	0	0
	Cisplatin**	IV	75 mg/m^2	En gang hver 3 uke, for 4 sykluser	0	0
	Peme-treksed	IV	500 mg/m^2	Syklus: en gang hver 3 uke	1 013	1 013
	Total kostnad per uke				**1 013**	**2 144**

* Kostnader for behandlingsregimet er beregnet med en forutsetning om at 50 % mottar karboplatin og 50 % cisplatin, kombinert med annen behandling
** Johnson & Johnson forutsetter at administrasjonskostnaden er omfattet av kostnaden for pemetreksed
†En gjennomsnittlig dose per administrasjon på 550 mg er antatt for karboplatin
Abbreviations: AUC 5 = area under the concentration-Tidskurve 5 mg/mL per minutt

DMPs vurdering

DMP mener at kostnadene Johnson & Johnson har lagt til grunn er rimelige. DMP mener at kostnadene har liten betydning for analyseresultatet, og har ikke vurdert dette inngående. Andelen pasienter som mottar de ulike påfølgende behandlingene i modellen er antatt å være representativ for norsk klinisk praksis, og DMP legger til grunn det samme som Johnson & Johnson.

DMPs konklusjon

DMP legger til grunn det samme som Johnson & Johnson når det gjelder anslag for påfølgende kostnader.

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

Johnson & Johnson sin grunnanalyse forutsetter kompleks IV administrasjon i de 4 første 21-dagers syklusene for begge behandlingsarmene (samtidig som det blir gitt karboplatin). Fra syklus 5 og utover blir det forutsatt enkel administrasjon. Administrasjonskostnadene i grunnanalysen er vist i tabellene under:

Tabell 32. Kostnader for legemiddeladministrasjon i modellen (kilde: Johnson & Johnson).

Administrasjonsmåte	Kostnad	Kommentar	Kilde
Kostnad per IV administrasjon monoterapi	NOK 3 391,02	3 185 NOK (Sats 2021-kr) prisjustert til 2023-kroner med harmonisert helse-KPI - Administrasjon - Intravenøs	NOMA Enhetskostnadsdatabase 2022
Kostnad per IV administrasjon kombinasjonsbehandling	NOK 3 391,02	3 185 NOK (Sats 2021-NOK) prisjustert til 2023-kroner med harmonisert helse-KPI	NOMA Enhetskostnadsdatabase 2022
Engangskostnad for oral legemiddelinitiering	NOK 0,00		Antagelse
Kostnad per subkutan administrasjon	NOK 250	Prisjustert til 2023	NOMA Enhetskostnadsdatabase 2022

DMPs vurdering

DMP har vurdert Johnson & Johnson sin forutsetning om en enkel administrasjon av amivantamab og pemetreksed gitt samme dag. Basert på produktomtalen administreres amivantamab intravenøst fra en infusjonspose bestående av 250 ml væske over flere timer (13). Infusjonshastigheten er ulik avhengig av hvilken syklus pasienten befinner seg i, mellom 25 ml/t og 125 ml/t (14). Det vil si at infusjonen minimum tar 2 timer. Enhetskostnaden for IV administrasjon fra DMPs enhetskostnadsdatabase påvirkes mest av administrasjonstiden ved infusjonsenheten. I databasen er kostnaden beregnet på bakgrunn av 30-60

minutter infusjonstid. Arbeidskostnader fra sykehusapotek antas også å inntreffe to ganger ved klargjøring av to ulike legemidler. Det er derfor rimelig å legge til grunn en ekstra administrasjonskostnad dersom amivantamab blir innført.

Samtidig endrer DMP enhetskostnaden for IV administrasjon til 3 555 NOK, som er sist oppdaterte kostnad i enhetskostnadsdatabasen. Kostnad for administrasjon av legemiddel subkutant er også noe høyere i enhetskostnadsdatabasen enn i innsendt dokumentasjon. Da dette ikke påvirker hovedanalysen har DMP valgt å ikke endre den. [redacted] DMP har utført en analyse der amivantamab blir gitt som subkutan injeksjon i stedet for infusjon, noe som gir en vektet differanse i kostnad mellom intervensjon og komparator på NOK 1 820 614 og en IKER på 1 351 897, det vil si omtrent NOK 77 000 lavere IKER i DMP sin vektede hovedanalyse.

Noen av legemidlene som gis som premedisinering før behandling med amivantamab og pemetreksed kan også administreres intravenøst. Legemidlene brukes i begge behandlingsarmer og i forbindelse med behandling, derfor antar DMP at det ikke vil medføre nevneverdige merkostnader for administrasjon.

DMPs konklusjon
DMP oppdaterer kostnaden for IV administrasjon til 3 555 NOK og legger til grunn at kostnaden inntreffer to ganger ved administrering av amivantamab og pemetreksed.

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon
Johnson & Johnson har tallfestet kostnader forbundet med uønskede hendelser ved å beregne andelen hendelser i hver behandlingsarm og så anslå kostnadene for disse med utgangspunkt i norske kilder som vist i tabellen under. Kostnadene påløper i modellens første syklus.

Tabell 33. Kostnader i modellen for uønskede hendelser (kilde: Johnson & Johnson)

Uønsket hendelse	Enhetskostnad	DRG kode	Kilde
Aanemi	NOK 3 610,94	DRG code 916O - Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet	Helsedirektoratet Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk DRG 2024
Paronyki	NOK 1 504,56	DRG code 909O - Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i hud og underhud	Helsedirektoratet Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk DRG 2024
Hypokalemi	NOK 2 908,82	DRG code 910O - Poliklinisk konsultasjon vedr andre endokrine/ernærings-/ stoffskiftesykdommer	Helsedirektoratet Innsatsstyrt finansiering – regelverk DRG 2024
Astemi	NOK 3 510,64	DRG code 901O - Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i nervesystemet	Helsedirektoratet Innsatsstyrt finansiering – regelverk DRG 2024

Nøytropeni	NOK 3 610,94	DRG code 916O - Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet	Helsedirektoratet Innsatsstyrt finansiering – regelverk DRG 2024
Nøytrofil antall redusert	NOK 3 610,94	DRG code 916O - Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet	Helsedirektoratet Innsatsstyrt finansiering – regelverk DRG 2024
Leukopeni	NOK 3 610,94	DRG code 916O - Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet	Helsedirektoratet Innsatsstyrt finansiering – regelverk DRG 2024
Utslett	NOK 1 504,56	DRG code 909O - Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i hud og underhud	Helsedirektoratet Innsatsstyrt finansiering – regelverk DRG 2024
Trombocytopeni	NOK 3 610,94	DRG code 916O - Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet	Helsedirektoratet Innsatsstyrt finansiering – regelverk DRG 2024
Febril nøytropeni	NOK 3 610,94	DRG code 916O - Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet	Helsedirektoratet Innsatsstyrt finansiering – regelverk DRG 2024
Diare	NOK 1 955,93	DRG code 906O - Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsessykdommer	Helsedirektoratet Innsatsstyrt finansiering – regelverk DRG 2024
Fatigue	NOK 5 516,72	DRG 0464 - Symptomer og funn u/bk divided by trinnpunkt	Helsedirektoratet Innsatsstyrt finansiering – regelverk DRG 2024

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser
DMP legger til grunn det samme som Johnson & Johnson i sin grunnanalyse.

3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

Johnson & Johnson har anslått spesifikke kostnader knyttet til oppfølging i helsetilstandene progresjonsfri og post-progresjon. Monitorering og laboratorieprøver er holdt utenfor (se neste avsnitt). Kostnadene er gjengitt i tabell 34.

Tabell 34. Kostnader forbundet med helsetilstander i modellen (kilde: Johnson & Johnson).

Ressurs	Enhetskostnad (NOK)	Kommentar/kilde	Årlig ressursbruk	
			Progresjonsfri	Post-progresjon
Konsultasjon, onkolog	842,00	Konsultasjon hos spesialist 3ad Den norske legeforening Normaltariff for fastleger og legevakt 2023-2024	4	6

Konsultasjon, sykepleier	611,13	574 NOK (Sats 2021-kr) inflasjonsjustert til 2023-kroner – Spesialsykepleier NOMA Enhetskostnadsdatabase 2022	0	4
CT thorax	2 600,00	CT undersøkelse Evidia prisliste 2024	4	4
Gjennomsnittlig årlig kostnad per helsetilstand (NOK)			**13 768**	**17 896**
Gjennomsnittlig ukentlig kostnad per helsetilstand (NOK)			**263**	**342**

DMPs vurdering

DMP velger å endre enhetskostnaden for konsultasjon hos onkolog i oversikten over ressursbruk i forskjellige helsestadium. Kostnaden endres fra 842 NOK til 3 700 NOK basert på DRG A811, Poliklinisk konsultasjon vedr svulst i lunger, bronkier eller mediastinum.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomisk modell

DMP legger Johnson & Johnson sitt kostnadsanslag til grunn med unntak av kostnaden for konsultasjon hos onkolog. DMP har endret enhetskostnaden til NOK 3 700. Dette fører til at IKER øker med ca. NOK 18 000.

3.7.6 Monitorering og oppfølging

Innsendt dokumentasjon

Johnson & Johnson har beregnet kostnader for monitorering for begge behandlingsarmer, vist i tabellen nedenfor. Frekvensen er basert på ALIMTA-studien (pemetreksed).

Tabell 35. Monitoreringskostnader for amivantamab + CP og CP (kilde: Johnson & Johnson).

Laboratorieprøver	Kostnad (NOK)	Kommentar/kilde	Frekvens per uke	Kostnad per uke (NOK)
Full blodcellestatus	296,00	701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse pluss 706f Hematologisk analyse med celleteller (trombocyttmåling, differensialtelling og MCV), Den norske legeforening, Normaltariff for fastleger og legevakt 2023-2024	0,30	88,49
Leverfunksjon	206,00	701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse pluss 708b Analyse av ALAT og GT Den norske legeforening, Normaltariff for fastleger og legevakt 2023-2024	0,30	61,58
Nyrefunksjon	208,00	701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse pluss 708d Analyse av kreatinin, Den norske	0,30	62,18

		legeforening, Normaltariff for fastleger og legevakt 2023-2024		
Total kostnad per uke				**212,25 NOK**

DMPs vurdering

Frekvens og kostnad for monitorering virker sannsynlige. En generell betraktning er at det er det samme behovet for monitorering uavhengig av behandlingsarm. Den eneste forskjellen i kostnader i de to behandlingsarmene vil da komme som følge av ulik andel pasienter som lever.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med monitorering og oppfølging

DMP legger til grunn det samme som Johnson & Johnson når det gjelder kostnader for monitorering og oppfølging.

3.7.7 Øvrige kostnader

Innsendt dokumentasjon

Johnson & Johnson har lagt inn en engangskostnad for behandling ved livets slutt i sin grunnanalyse. Kostnaden er anslått til NOK 70 083. Tallet er hentet fra DMP sin enhetskostnadsdatabase og inflasjonsjustert fra 2023 til januar 2024 (helsedelen, harmonisert konsumprisindeks).
I tillegg har Johnson & Johnson inkludert transportkostnader i sin grunnanalyse. Disse er også hentet fra DMP sin enhetskostnadsdatabase og inflasjonsjustert (fra 2020 til januar 2024). Kostnaden for en tur-retur reise til behandling ble dermed anslått til 854 NOK X 2 = 1 708 NOK.

DMPs vurdering

DMP mener at grunnanalysen til Johnson & Johnson har lagt til grunn riktige priser i forbindelse med behandling ved livets slutt og for transportkostnader til og fra behandling.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader

DMP legger til grunn det samme som Johnson & Johnson når det gjelder kostnadsanslag forbundet med livets slutt og transport til og fra behandling.

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

Tabell 36 Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. per pasient. Diskonterte tall.

Totale kostnader (NOK) maks. AUP ekskl. mva.	**Amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed**	**Karboplatin og pemetreksed**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	**2 042 491**	**463 822**	**1 578 669**
Totale QALYs Totale leveår	**3,42** **4,06**	**1,67** **1,98**	**1,75** **2,08**
Kostnad (NOK) per vunnet QALY Kostnad (NOK) per vunnet leveår			**902 072** **758 975**

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en hovedanalyse. Forutsetningene er som i Johnson & Johnson sin analyse bortsett fra følgende:

- Framskrivning av PFS i intervensjonsarmen med loglogistisk i stedet for gamma funksjon
- Framskrivning av OS i intervensjonsarmen er endret fra gamma funksjon til vekting av gamma funksjon og Weibull
- Nyttevekter basert på engelsk tariff i stedet for dansk tariff
- Behandlingsvarighet er beregnet med TTDD i stedet for PFS
- Justering for behandlingsbytte i komparatorarmen er endret fra IPCW til TSE uten re-sensurering
- Andel pasienter med vekt under og over 80 kg er endret
- Kostnad for konsultasjon hos onkolog er oppdatert

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i Johnson & Johnson 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 37. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Johnson & Johnson sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	**Johnson & Johnson sin grunnanalyse**	**DMPs hovedanalyse**	**Begrunnet i kapittel**	**IKER (± endring) (NOK)**
IKER i Johnson & Johnson sin grunnanalyse				902 072
Framskrivning PFS intervensjonsarm*	Gamma	Loglogistisk	3.6.1	1 123 560 (+221 488)
Framskrivning OS intervensjonsarm	Gamma	Gamma og Weibull (vektet 50/50)	3.6.1	964 172 (+62 100)
Nyttevekter	DK	UK 3L	3.6.3	994 535 (+92 463)
Behandlingsvarighet	PFS	TTDD	3.4.3, 3.5.3	944 466 (+42 394)

Metode for justering for behandlingsbytte i komparatorarm	IPCW	TSE nrc	3.6.1.2	998 653 (+96 581)
IV administrasjon intervensjon	Ingen administrasjons-kostnad utover CP	Administrasjonskostnad både for amivantamab og CP	3.7.3	938 588 (+36 516)
Andel med vekt under 80 kg	84 %	76 %	3.3.4	916 805 (+14 733)
Kostnad onkolog	842 NOK	3 700 NOK	3.7.5	920 531 (+18 459)

*Endring i framskrivning PFS øker IKER med omtrent 220 000 kr grunnet økte legemiddelkostnader og økt helsegevinst i intervensjonsarmen når behandlingsvarighet er basert på PFS kurven, slik som i Johnson & Johnsons grunnanalyse. I DMPs hovedanalyse er behandlingsvarighet imidlertid basert på TTDD-kurven, ikke PFS.

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

DMPs hovedanalyse er et vektet gjennomsnitt (vektet 50/50) av to scenarioanalyser der den ene omfatter alle endringene nevnt ovenfor bortsett fra endret OS-framskriving i intervensjonsarmen (Scenario A, Tabell 39), mens den andre også tar med endringen av OS-framskriving i intervensjonsarmen til Weibull (Scenario B, Tabell 40). DMPs vektede hovedanalyse er presentert under i Tabell 40.

Tabell 38. **DMPs hovedanalyse, scenario A og B vektet 50/50.** Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Hovedanalyse	**Amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed**	**Karboplatin og pemetreksed**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	**2 306 645**	**538 911**	**1 767 734**
Totale QALYs Totale leveår	**3,02** **3,92**	**1,67** **2,19**	**1,35** **1,73**
Kostnad (NOK) per vunnet QALY Kostnad (NOK) per vunnet leveår			**1 314 300** **1 021 812**

Tabell 39. **Scenario A**. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Framskrivning av OS med gamma funksjon	**Amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed**	**Karboplatin og pemetreksed**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	**2 311 317**	**538 911**	**1 772 407**
Totale QALYs Totale leveår	**3,13** **4,06**	**1,67** **2,19**	**1,45** **1,87**
Kostnad (NOK) per vunnet QALY Kostnad (NOK) per vunnet leveår			**1 219 955** **947 811**

Tabell 40.**Scenario B**. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Framskrivning av OS med Weibull	Amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed	Karboplatin og pemetreksed	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**2 301 972**	**538 911**	**1 763 061**
Totale QALYs Totale leveår	**2,91** **3,78**	**1,67** **2,19**	**1,24** **1,59**
Kostnad (NOK) per vunnet QALY Kostnad (NOK) per vunnet leveår			**1 421 165** **1 108 844**

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Sensitivitetsanalyser

I enveis sensitivitetsanalyser basert på DMPs hovedanalyse presenteres hvordan endringer i ulike parameterverdier påvirker IKER. Prisen på amivantamab har stor påvirkning på IKER, men er ikke tatt med i tabellen under. Analyser av pris er imidlertid foretatt i en modell med konfidensielle priser og beskrevet i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Av parameterne beskrevet i tabellen under er det nyttevekt for post-progresjon som ser ut til å ha mest betydning på IKER: IKER i DMP sitt scenario A går ned fra NOK 1 256 586 til NOK 1 185 350 når nyttevekten endres fra 0,700 til 0,786. Nyttevekten for progresjonsfri tilstand har mindre betydning for IKER. Andelen pasienter under 80 kg har en moderat innvirkning på IKER, da denne parameteren påvirker dosering og dermed kostnader. Andelen pasienter som går videre til senere linjers behandling ser ut til å ha en mindre betydning i modellen.

Enveis sensitivitetsanalyse er gjort med utgangspunkt i modellen der gamma funksjon er beholdt for å framskrive OS: IKER i denne analysen er NOK 1 219 955.

Tabell 41. Sensitivitetsanalyse på DMPs analyse med framskrivning gamma funksjon av OS

	Parameter/ forutsetning	Verdi i hovedanalyse	Nedre parameter verdi Verdi IKER	Øvre parameter verdi Verdi IKER
1	Nyttevekt, post-progresjon	0,743	0,700 1 256 641	0,786 1 185 350
2	Nyttevekt, progresjonsfri	0,818	0,810 1 225 759	0,826 1 213 911
3	% pasienter som mottar påfølgende behandlingslinjer etter 1L behandling-2L CP	0,65	0,55 1 225 186	0,75 1 214 723
4	% pasienter som mottar påfølgende behandlingslinjer etter 1L behandling-2L Amivantamab+CP	0,65	0,55 1 215 427	0,75 1 224 482

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten 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 karboplatin og pemetreksed. Nærmere omtale finnes i Appendiks 5: Alvorlighetsberegninger.

Tabell 42. DMPs beregning av absolutt prognosetap.

	A	62
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALYs_A$	18,4
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	1,7
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	**APT**	**16,7**

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 16,7 QALY.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

Resultatene fra DMP sin vektede hovedanalyse gir en IKER på 1 314 300. Absolutt prognosetap er 16,7 år. Endringer i valg av parametrisk funksjon for framskrivning og valg av statistisk metode for justering av behandlingsbytte har en vesentlig betydning på inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER).

Relativ effekt mellom amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed sammenlignet med karboplatin og pemetreksed på OS og generelt i et livstidsperspektiv er fortsatt usikker. Valg av framskrivningskurve for PFS og OS har stor innvirkning på resultatet i modellen. Usikkerhet i framskrivning av OS er delvis ivaretatt i DMPs hovedanalyse gjennom scenariovekting.

Deltagerne i komparator-armen fikk tilbud om behandlingsbytte til amivantamab ved progresjon. Til tross for at det er foretatt en justering av overlevelsesdata for å gjenspeile effekten av karboplatin og pemetreksed, uten behandlingsbytte til amivantamab, gir det usikkerhet i effektdataene til komparatorgruppen for utfallsmålet totaloverlevelse.

I hovedanalysen er kostnad for amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed sammenlignet med karboplatin og pemetreksed, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:
1 314 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
1 021 000 NOK per vunnet leveår

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med amivantamab i kombinasjon med kjemoterapi ved behandling av metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon i Norge

DMP har konferert med de rekrutterte medisinske fagekspertene for å få innspill på antall pasienter aktuelle for metoden hvis denne innføres i norsk klinisk praksis. Den ene fageksperten bekreftet at estimatene med 7-21 nye årlige pasienter basert på tidligere sak ID2021_107 var plausibelt, og den andre fageksperten anslo basert på statistikk og egne erfaringer at det kunne være mellom 6 og 21 nye årlige pasienter med ekson 20 innsettingsmutasjon i Norge.
Videre har DMP benyttet tidligere studier (7, 15) og statistikk fra kreftregisteret (6) for kunne anslå et plausibelt antall med pasienter. Andelene pasienter med EGFR ekson 20 i studier med NSCLC-pasienter spriker, samtidig som de årlige tallene fra kreftregisteret varierer. Prosentvis forekomst av pasienter med NSCLC, EGFR mutasjoner, og ekson 20 mutasjoner varierer i litteraturen og fra år til år i Norge, noe som vanskeliggjør spesifikke estimater.

Basert på innhentet informasjon og dokumentasjon fra Johnson & Johnson, har DMP lagt til grunn at 10 nye pasienter årlig vil være aktuelle for behandling med Rybrevant i kombinasjon med kjemoterapi dersom Rybrevant innføres (Tabell 43). Dette er et anslag ikke helt ulikt det Johnson & Johnson har presentert med 8 pasienter årlig som vil motta amivantamab i kombinasjon med kjemoterapi.

Tabell 43. 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 i kombinasjon med kjemoterapi, dersom amivantamab blir innført	10	10	10	10	10
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med kjemoterapi dersom Rybrevant blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med kjemoterapi, dersom Rybrevant IKKE blir innført	10	10	10	10	10

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 analyse fra scenario A. Kostnadene er inkludert 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 44. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for amivantamab + CP og CP. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Rybrevant i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed	1 483 539	628 460	235 075	76 328	22 224
Karboplatin og pemetreksed	359 199	49 176	2 326	76	2

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 amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed og karboplatin og pemetreksed 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 43, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 44. De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 45.

Tabell 45. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Rybrevant i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed til behandling av metastatisk NSCLC (NOK, maksimal AUP inkludert mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Rybrevant i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed blir innført	14 835 389	21 119 994	23 470 739	24 234 022	24 456 260
Rybrevant i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed blir ikke innført	3 591 988	4 083 744	4 107 003	4 107 767	4 107 789
Budsjettvirkning av anbefaling	**11 243 401**	**17 036 250**	**19 363 736**	**20 126 472**	**20 348 472**

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 20 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. Lungekreft 2023 [Available from: https://www.kreftregisteret.no/kreftformer/Lungekreft/.
2. Helsedirektoratet. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom 2024 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram.
3. Store norske leksikon. Lungekreft. 2024 [Available from: https://sml.snl.no/lungekreft.
4. Hou J, Li H, Ma S, He Z, Yang S, Hao L, et al. EGFR exon 20 insertion mutations in advanced non-small-cell lung cancer: current status and perspectives. Biomark Res. 2022;10(1):21.
5. 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.
6. Kreftregisteret. Årsrapport for lungekreft 2023 [Available from: https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Arsrapport-fra-kvalitetsregistrene/Arsrapport-for-lungekreft/arsrapport-for-lungekreft-2023/.
7. Burnett H, Emich H, Carroll C, Stapleton N, Mahadevia P, Li T. Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review. PLoS One. 2021;16(3):e0247620.
8. Abel MH, Totland TH. «Kartlegging av kostholdsvaner og kroppsvekt hos voksne i Norge basert på selvrapportering – Resultater fra Den nasjonale folkehelseundersøkelsen 2020» [Self reported dietary habits and body weight in adults in Norway - Results from the National Public Health Survey 2020] Rapport 2021. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2021.
9. Latimer NR, Abrams KR, Siebert U. Two-stage estimation to adjust for treatment switching in randomised trials: a simulation study investigating the use of inverse probability weighting instead of re-censoring. BMC Med Res Methodol. 2019;19(1):69.
10. SAP-PAPILLON. Statistical Analysis Plan PAPILLON 2021 [Available from: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/64/NCT04538664/SAP_001.pdf.
11. Gorrod H, Latimer N, Abrams K. NICE DSU Technical Support Document 24: Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching: An update to TSD 16. 2024.
12. DMP. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering av legemidler 2024 [
13. EMA. European Public Assessment Report Rybrevant 2024 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant.
14. Felleskatalogen - Rybrevant 2025 [Available from: https://www.felleskatalogen.no/medisin/rybrevant-janssen-711033.
15. Lin HM, Yin Y, Crossland V, Wu Y, Ou SI. EGFR Testing Patterns and Detection of EGFR Exon 20 Insertions in the United States. JTO Clin Res Rep. 2022;3(3):100285.
16. SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode.
17. 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 Qual Life Outcomes. 2018;16(1):204.

Appendiks 1: Litteratursøk

Bakgrunn/formål for søket

Formålet med litteratursøket var å identifisere tilgjengelig evidens om effekt, sikkerhet, helserelatert livskvalitet og pasientrapporterte utfall knyttet til behandlingsalternativer for pasienter med avansert NSCLC med ekson 20 innsettingsmutasjoner.

Kilder

Følgende databaser ble søkt i den 20. januar 2021 (opprinnelig litteratursøk), 27. september 2021 (første oppdatering), 28. februar 2022 (andre oppdatering), 27. september 2023 (tredje oppdatering) og 4. mars 2024 (fjerde oppdatering):

- MEDLINE, inkludert MEDLINE In-Process, MEDLINE Daily and Epub Ahead of Print (via Ovid SP), 1946 til 1 mars 2024
- Embase (via Ovid SP), 1974 til 1 mars 2024
- The Cochrane Library (via the Wiley Online platform), inkludert:
  - Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Issue 3 of 12, mars 2024
  - The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Issue 2 of 12, februar 2024
- Database of Abstracts of Reviews of Effect (DARE), fra første til siste oppdatering av databasen, Issue 2 of 4, april 2015

Kongresser:

- American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting
- European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress
- International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) World (WCLC) Conference on Lung Cancer
- European Lung Cancer Annual Congress (ELCC)

Søkestrategi/søkestreng

Johnson & Johnson har levert detaljert beskrivelse av søkestreng for hver av søkene for de ulike databasene.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Tabellen under viser inklusjons- og eksklusjonskriteriene anvendt på de publikasjonene som ble identifisert via første gjennomgang av titler og sammendrag (nivå 1 screening), gjennomgått av to uavhengige personer.

Tabell 46. Inklusjons- og eksklusjonskriterier (PICOS) for litteratursøket (Johnson & Johnson, innsendt dokumentasjon).

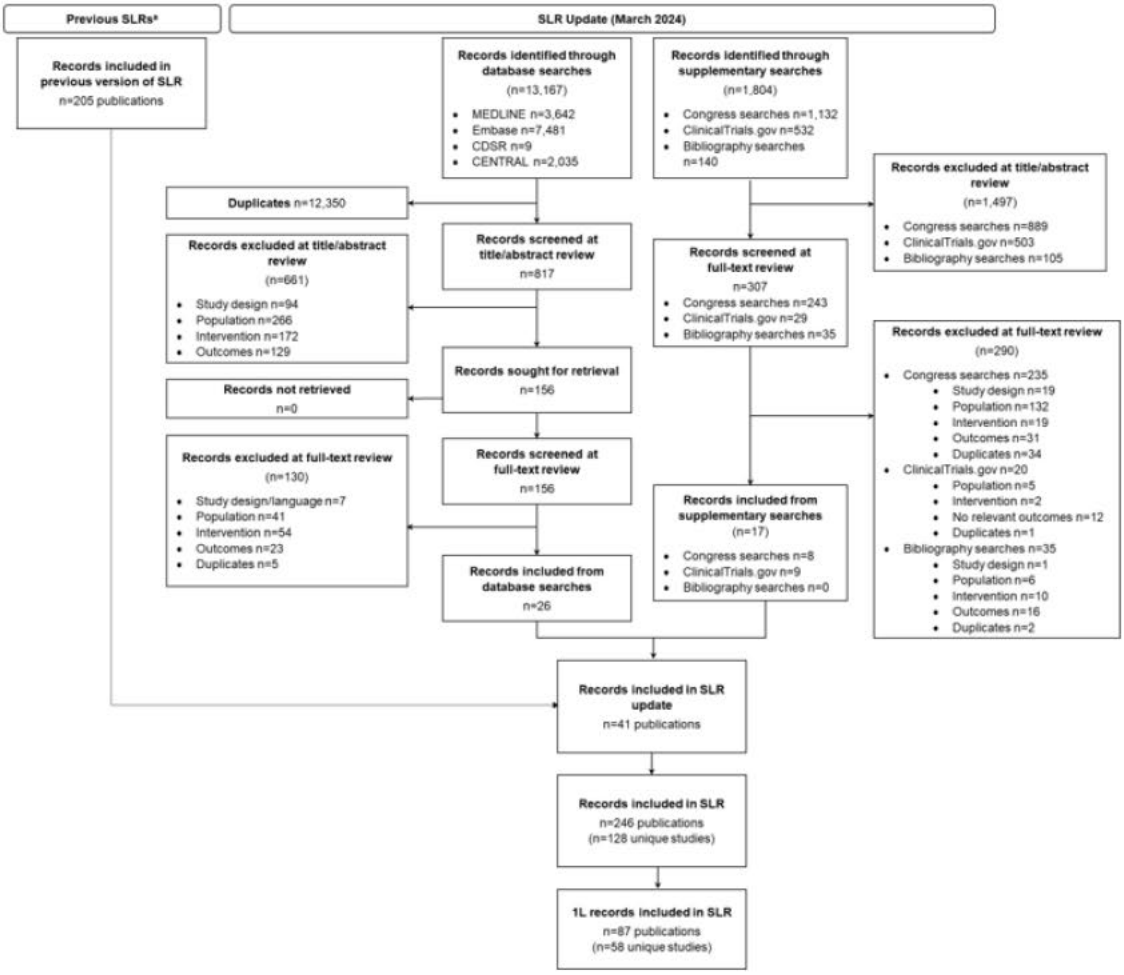
	Inclusion	Exclusion
Population	Adult (≥18 years old) patients with locally advanced or metastatic NSCLC with exon20ins mutations that are not amenable to curative therapy including surgical resection or chemoradiation, specifically: Patient populations where at least 85% of the cohort has adenocarcinoma[a] Subgroups: Stratifications by treatment setting 1L (PAPILLON and MARIPOSA-1 indications) Studies where participants have not received any prior systemic treatment at any time for locally advanced Stage III or metastatic Stage IV disease	Patients <18 years old Patients with lung cancer not otherwise specified Patients with <85% adenocarcinoma or NSCLC not otherwise defined Patients without metastatic or unresectable NSCLC or studies where outcomes are not presented separately for the patients of interest Patients with surgically resectable or early stage I/II disease

	(adjuvant or neoadjuvant therapy for Stage I or II disease is allowed, if administered more than 12 months prior to the development of locally advanced or metastatic disease)	
Intervention	Any therapeutic or palliative intervention administered within the healthcare system	Non-therapeutic or -palliative interventions
Comparator	Placebo or SoC Any comparator if also an intervention of interest	N/A
Outcomes	Clinical efficacy outcomes, including: OS; PFS; PFS2; DFS; RFS ORR; DCR; CBR; DOR; CR; PR; SD TTNT; TTP; TTSP; CNS outcomes Safety outcomes, including: AEs; SAEs; WDAEs; AESIs; Grade 3+ AEs; mortality PROs, including HRQoL e.g., as measured by including not limited to: NSCLC-SAQ; SF-36; PGIS; PGIC; EORTC QLQ C-30; PROMIS-PF; EQ-5D	No relevant outcomes Epidemiological outcomes, such as incidence/prevalence, natural history, co-morbidity, morbidity, and mortality Economic outcomes such as cost-effectiveness, direct costs, indirect costs, and resource utilisation
Study design	RCTs (phase I, II, III, IV) Non-randomised interventional studies (including compassionate use programmes and post-hoc pooled analyses) Observational studies e.g., cohort studies, case-control studies, chart reviews, case series Real-world evidence	Any other study designs, including economic models and trial-based economic analyses
Publication type	Original peer reviewed research Conference abstracts published in or after 2018 Letters if reporting primary research	Any other publication type, including studies not reporting any original research and non-peer-reviewed (e.g., narrative reviews, case studies) SLR/NMAs unless they presented Congress abstracts published before 2018
Other considerations	Any location Human subjects English language (abstract or full text)	Not in human subjects Not in English language

Seleksjon av studier

Ved nivå 2 screening og gjennomgang av fulltekstartiklene gjort av to uavhengige personer ble eksklusjon basert på samme kriterier som på nivå 1 screeningen, og gitt en eksklusjonskode som vist i figuren under (Records excluded). Ved begge nivåer av screening ble eventuelle avvik mellom de to reviewerne løst av en tredje person.

I PRISMA flytskjema vist under er studieseleksjonsprossessen for det kliniske søket illustrert.



Figur 15. PRISMA flytskjema for litteratursøket som omfattet klinisk effekt og sikkerhet (Johnson & Johnson, innsendt dokumentasjon)

Inkluderte studier

Totalt 87 publikasjoner som rapporterte data fra 58 studier ble inkludert. En beskrivelse av de relevante studiene er listet opp i tabellen under.

Tabell 47. Beskrivelse av relevante inkluderte studier (Johnson & Johnson, innsendt dokumentasjon).

Study name, NCT number	Treatment(s)	Comparator	Design, phase	Patients	Ex20-ins N
AFACET, NCT03727724	Afatinib + cetuximAb	NA	Prospective cohort, Phase II	Advanced NSCLC with EGFR mutations	37
Bailey 2021, NR	1G TKIs Platinum-based ChT Immunotherapy BSC	NA	Retrospective cohort, NA	Advanced NSCLC with EGFR mutations	312

Bazhenova 2021, NR	TKIs Platinum based ChT Platinum based ChT and IO IO	Non-platinum based chemotherapy	National registry/database, NA	Advanced NSCLC (stage IIIB, IIIC, IVA, or IVB) or early-stage NSCLC with subsequent recurrent or progressive disease, with at least 2 documented clinical visits during the study period; positive test result for EGFR exon20ins or cEGFR before or up to 28 days after the index date	211
Boyne 2022, NR	Platinum-based ChT TKI IO TKI and chemotherapy	Non-platinum chemotherapy	Retrospective cohort, NA	Newly diagnosed metastatic NSCLC and ≥18 years of age	18
Bravo Montenegro 2021, NR	ChT TKI ChT-IO	NA	Retrospective cohort, NA	Advanced NSCLC with EGFR exon20ins mutations	26
Chelabi 2021, NR	TKI ChT	NA	Retrospective cohort, NA	Metastatic NSCLC with EGFR exon20ins or EGFR exon 19/21 mutations	35
Chouaid 2021, NCT03848052	ChT (mainly ChT combination) TKI (mainly as monotherapy) Immunotherapy	NA	Retrospective cohort, NA	Patients receiving treatment for non-squamous advanced and metastatic NSCLC harbouring EGFR exon20ins, cEGFR and other EGFR mutations, and wild-type EGFR	61
Christopoulos 2021, NR	ChT ChT plus IO IO TKI	Platinum chemotherapy	Retrospective cohort, NA	NR	104
Christopoulos 2022, NR	ChT-based regimens TKIs PD-(L)1 inhibitors	NA	Retrospective cohort, NA	Exon20ins-mutated NSCLC	118
Chu 2023, NR	BevacizumAb + ChT ICI + ChT	Chemotherapy	Retrospective cohort, NA	Advanced NSCLC with EGFR/HER2 exon20ins mutations	51
CRISP, NCT02622581	Platin-based combination ChT ± pembrolizumAb PembrolizumAb monotherapy TKI	NA	Prospective cohort, NA	Advanced NSCLC and EGFR exon20ins mutations	24
Dersarkissian 2019, NR	ChT; TKI Immuno-oncologic therapy in any combination ChT	NA	Retrospective cohort, NA	Advanced/metastatic NSCLC with EGFR exon20ins mutation and >18 years at treatment initiation	199
Duan 2024, NCT05767866	YK-029A	NA	Non-RCT, Phase I	Locally advanced or metastatic NSCLC deemed unsuitable for surgery or radiotherapy; the inclusion criteria for	28

				cohort 6 also included patients with EGFR exon20ins mutations; 18–65 years old (inclusive), extended to 75 years old (inclusive) in the dose-expansion stage	
EXCLAIM-2, NCT04129502	Mobocertinib	Platinum-based chemotherapy	RCT, Phase III	Locally advanced, recurrent or metastatic NSCLC (stage IV) with EGFR in-frame exon20ins mutation and ≥18 years of age. The EGFR exon20ins mutation can be either alone or in combination with other EGFR or HER2 mutations except EGFR mutations for which there are approved anti-EGFR TKIs	354
FAVOUR 1, NCT04858958	Furmonertinib	NA	RCT, Phase Ib	NSCLC with predominant non-squamous cell histology; with documented positive EGFR exon20ins mutations and ≥18 years of age	NR
Gao 2020, NR	TKI ChT	NA	Prospective cohort, NA	Advanced NSCLC with EGFR exon20ins mutations and ≥18 years of age	39
geno1.2-CLICaP, NR	Immune checkpoint inhibitors	NA	Retrospective cohort, NA	Lung adenocarcinoma patients (stage III/IV)	88
Girard 2020, NR	TKIs	NA	National registry/database, NA	Advanced NSCLC with EGFR L858R, Exon 19 deletion or exon20ins mutations	181
Girard 2022, NR	ICI-ChT ChT	NA	National registry/database, NA	Advanced NSCLC with a positive test result for exon20ins mutations or negative test result for EGFR and ALK for wild-type NSCLC and ≥18 years of age	192
Huang 2021, NR	Afatinib	NA	Retrospective cohort, NA	Advanced NSCLC with EGFR mutation and received front-line treatment of afatinib	13
Ignatius 2021, NR	TKIs Platinum-based ChT Immuno-oncologic therapy	NA	National registry/database, NA	Advanced NSCLC with EGFR exon20ins	237
Jackman 2009, NR	Erlotinib or gefitinib	NA	Pooled analysis, Pooled analysis	Advanced NSCLC (stage IV or IIB) and known EGFR mutation status treated with erlotinib or gefitinib monotherapy as part of a clinical trial and are chemotherapy naïve	3
Janning 2022, NR	ChT TKI IO	NA	Retrospective cohort, NA	Non-resectable NSCLC with atypical EGFR mutations in exons 18–21 including compound mutations with atypical or classical EGFR mutations	227
Ji 2023, NR	Osimertinib	NA	Retrospective cohort, NA	Metastatic NSCLC treated with osimertinib for at least one atypical	7

				EGFR mutation, excluding those with concurrent L858R, Ex19del, or T790M mutations and ≥18 years of age)	
Kate 2019, NR	TKIs	NA	Retrospective cohort, NA	Advanced NSCLC patients with EGFR mutations	15
Kian 2022, NR	Mobocertinib	NA	Non-RCT NA	Locally advanced or metastatic NSCLC with EGFRexon20ins and ≥18 years of age	16
Kim 2019a, NR	Afatinib	Erlotinib/gefitinib	Retrospective cohort, NA	Recurrent or metastatic NSCLC (stage IV) with EGFR mutation	3
Kim 2019b, NR	Platinum-based ChT TKIs Poziotinib	NA	Retrospective cohort, NA	NSCLC with exon20ins mutations	16
Koopman 2021, NR	Targeted treatments (including ChT, radio therapy, surgery, targeted therapy)	NA	National registry/database, NA	Advanced adenocarcinoma of the lung and NSCLC not otherwise specified	69
LC-SCRUM-Asia, NR	Platinum-based ChT Docetaxel PD-(L)1 monotherapy TKIs Amivantamab	NA	Retrospective cohort, NA	NSCLC with EGFR mutation	148
Leal 2021, NR	Platinum-based ChT	NA	National registry/database, NA	NSCLC with an EGFR exon20ins mutation	82
Liang 2017, NR	Afatinib	NA	Retrospective cohort, NA	Advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations who had received afatinib as a 1L treatment	4
Matsumoto 2019, NR	Platinum-based ChT TKI (1G/2G/3G) PD-(L)1 inhibitor	NA	National registry/database, NA	Advanced non-squamous NSCLC with EGFR/HER2 exon20ins mutations	73
Metro 2021, NR	1G/2G TKIs	NA	Retrospective cohort, NA	Advanced (either locally advanced inoperable or metastatic) NSCLC with EGFR exon20ins mutations who had received at least one anti-cancer therapy and who had clinically available data	30
Motta 2023, NR	ChT + bevacizumAb/pembrolizumAb TKIs Amivantamab Mobocertinib	NA	Retrospective cohort, NA	Advanced NSCLC (stage IV) with EGFR exon20ins mutations	93
Ou 2023, NR	Platinum + pemetrexed Afatinib Gefitinib and Erlotinib Other ChT	NA	Retrospective cohort, NA	Advanced NSCLC with EGFR exon20ins mutations	46

PAPILLON, NCT04538664	Amivantamab + ChT	Chemotherapy	RCT, Phase III	Locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR exon20ins-activating mutations	308
Pino 2021, NR	Immunotherapy TKI Platinum-based ChT	NA	Retrospective cohort, NA	Metastatic NSCLC with an EGFR sensitising mutation	NR
Sa 2023, NR	Platinum doublet ChT followed by a switch to TKI Erlotinib	NA	Retrospective cohort, NA	Advanced NSCLC with EGFR exon20ins having complete follow-up data who were treated with furmonertinib	53
Skrickova 2020, NR	Systemic targeted therapies	NA	National registry/database, NA	Advanced NSCLC and ≥18 years of age	24
Sutiman 2017, NR	Gefitinib	NA	Retrospective cohort, NA	NSCLC (stage IIIB or IV) with somatic EGFR mutations, having received gefitinib as 1L treatment, and being of Asian descent	9
Wang 2020a, NR	Mixture of systemic therapies	NA	Retrospective cohort, NA	Advanced NSCLC with EGFR exon20ins mutations	165
Wang 2020b, NR	Platinum-based ChT Paclitaxel-based ChT TKIs	NA	Retrospective cohort, NA	Lung adenocarcinoma (stage III/IV) with EGFR exon20ins mutations	55
Wang 2021, NR	Targeted therapy	NA	National registry/database, NA	NSCLC patients with actionable genomic alterations for which an FDA-approved targeted therapy was available and patients with rare mutations who received off-label targeted therapy	NR
Winfree 2022, NR	TKIs	NA	Retrospective cohort, NA	Advanced NSCLC (stage IIIB or IV) with EGFR mutations and ≥18 years of age	11
Wu 2018, NR	Pemetrexed-containing regimens Regimens without pemetrexed	NA	Retrospective cohort, NA	Advanced NSCLC with EGFR exon20ins mutations	85
Wu 2019, NR	Therapies ± pemetrexed Therapies ± TKI Therapies ± taxane TKI followed by chemotherapy	NA	Retrospective cohort, NA	Advanced stage (stage IIIB or stage IV) NSCLC with exon20ins mutations	84
WU-KONG1; WU-KONG15, NCT03974022; NCT05559645	Sunvozertinib	NA	Pooled analysis, NA	NSCLC with EGFR exon20ins who did not receive prior systemic anti-cancer therapy and who were enrolled in the WUKONG1 or WUKONG15 trials	36
Yamada 2020, NR	TKI Any systemic treatment	NA	Retrospective cohort, NA	NSCLC with uncommon EGFR mutations. Uncommon mutation types were defined as mutations other than exon 19 deletions and exon 21 L858R	5

Yang 2020a, NR	Afatinib	NA	Pooled analysis, Pooled analysis	NSCLC with uncommon EGFR mutations treated with afatinib in RCTs, compassionate-use and expanded-access programmes, phase IIIb trials and non-interventional trials	143
Yang 2020b, NR	Osimertinib	NA	Retrospective cohort, NA	Metastatic NSCLC with EGFR exon20ins mutations who were treated with osimertinib	62
Yang 2020c, NR	Platinum-based ChT (± bevacizumAb) TKIs	NA	Retrospective cohort, NA	Advanced or metastatic NSCLC with EGFR exon20ins mutations	165
Yang 2022, NR	ChT ChT + angiogenesis inhibitor ChT + ICI	NA	Retrospective cohort, NA	NSCLC (stage IV with EGFR exon20ins mutations and ≥18 years of age)	164
ZENITH20, NCT03318939	Poziotinib	NA	Non-RCT, Phase II	Locally advanced or metastatic NSCLC (not amenable to curative treatment); with EGFR or HER2 exon20ins mutations; ≥18 years of age	115
Zhang 2023, NR	Furmonertinib	NA	Retrospective cohort, NA	NSCLC patients with EGFR exon20ins receiving furmonertinib treatment from three institutions	20
Zhao 2018, NR	ChT	NA	Retrospective cohort, NA	NSCLC with EGFR exon20ins treated with 1L chemotherapy	65
Zhao 2024, NR	ChT ChT + anlotinib ChT + bevacizumAb ChT + ICI Targeted therapy	NA	Retrospective cohort, NA	NR	414
Zheng 2023, NR	Platinum-based ChT + ICI	NA	Retrospective cohort, NA	Patients receiving at least one cycle of platinum-based chemotherapy alone or combined with ICIs, with ≥1 evaluable lesion on CT/MRI imaging. For patients with no driver mutations or harboring EGFR/ERBB2 Exon20ins, only treatment-naïve ones were enrolled. For those with the classic EGFR mutation (19Del or L858R), chemo- or immunochemo-therapy was prescribed as salvage therapy after TKI resistance	51

Datauttrekk:
Litteratursøket ble gjennomført i mars i 2024. En person gjennomførte datauttrekk, og dataene ble kvalitetssjekket av en annen person. Ved diskrepans mellom de to personene ble det løst ved diskusjon, eller ved involvering av en tredje person.

Kvalitetsvurdering:
Kvaliteten på alle inkluderte RCT-er ble vurdert ved hjelp av verktøyet for kvalitetsvurdering utviklet av University of York CRD, som anbefalt av NICE. Kvaliteten på inkluderte ikke-randomiserte intervensjonsstudier og observasjonsstudier ble vurdert ved hjelp av verktøyet Risk Of Bias in Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I). Kvalitetsvurderingen ble utført av én person og verifisert av en annen. Om nødvendig avgjorde en tredje person den endelige beslutningen.

Konklusjon:
Johnson & Johnson har konkludert med at det var lite og heterogen evidens relevant for metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjoner i en førstelinje behandlingssetting.

DMPs vurdering:
Litteratursøket var omfattende, grundig beskrevet og inklusjonskriteriene var relevante. Søket var eldre enn seks måneder. DMP vurderer at litteratursøket kunne vært oppdatert, men aksepterer innsendt søk.

Appendiks 2: Relevante pågående studier for amivantamab

Tabell 48. Oppsummering av relevante pågående studier for amivantamab (kilde: Johnson & Johnson, innsendt dokumentasjon).

CHRYSALIS	
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 (Ctrough) of Amivantamab • Area Under the Curve From Time Zero to End of Dosing Interval (AUCtau) of Amivantamab
Key secondary endpoints	• Maximum Serum Concentration (Cmax) of Amivantamab • Time to Reach Maximum Observed Serum Concentration (Tmax) 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 (AUCtau) of Amivantamab • Trough Serum Concentration (Ctrough) of Amivantamab • Maximum Serum Concentration (Cmax) of Lazertinib • Time to Reach Maximum Observed Serum Concentration (Tmax) of Lazertinib • Trough Serum Concentration (Ctrough) 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	
Study ID (NCT number)	NCT04487080
Study design	An ongoing, phase III, randomised, Triple-masked (Participant, Investigator, Outcomes Assessor), parallel, multicentre trial.
Study location(s)	The regions of enrolment included Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, China, France, Germany, Hungary, India, Israel, Italy, Japan, Korea, Republic of, Malaysia, Mexico, Netherlands, Poland, Portugal, Puerto Rico, Russian Federation, Spain, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine, United Kingdom and United States.
Population	Adult patients with newly diagnosed histologically or cytologically confirmed, locally advanced or metastatic NSCLC that is treatment naive and not amenable to curative therapy including surgical resection or chemoradiation.
Intervention	Amivantamab and Lazertinib
Comparator	Osimertinib + Placebo Lazertinib + Placebo
Primary endpoint	Progression-Free Survival (PFS) According to RECIST v1.1 by Blinded Independent Central Review (BICR)
Key secondary endpoints	• Overall Survival (OS) • Objective Response Rate (ORR) • Duration of Response (DOR) • Progression-Free Survival After First Subsequent Therapy (PFS2) • Time to Symptomatic Progression (TTSP) • Intracranial PFS • Incidence and Severity of Adverse Events (AEs) • Number of Participants with Clinical Laboratory Abnormalities • Number of Participants with Vital Signs Abnormalities • Number of Participants with Physical Examination Abnormalities • Serum Concentration of Amivantamab • Plasma Concentration of Lazertinib • Number of Participants with Anti-Amivantamab Antibodies • Change from Baseline in Non-Small Cell Lung Cancer - Symptom Assessment Questionnaire (NCSLC-SAQ) • Change from Baseline in European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC-QLQ-C30)
Primary data cut	2023-08-11
Estimated completion date	2027-06-09
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.

Appendiks 3: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Generelt

Tabell 49. Dokumentasjon levert av Johnson & Johnson for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer.

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

Behandlingsvarighet

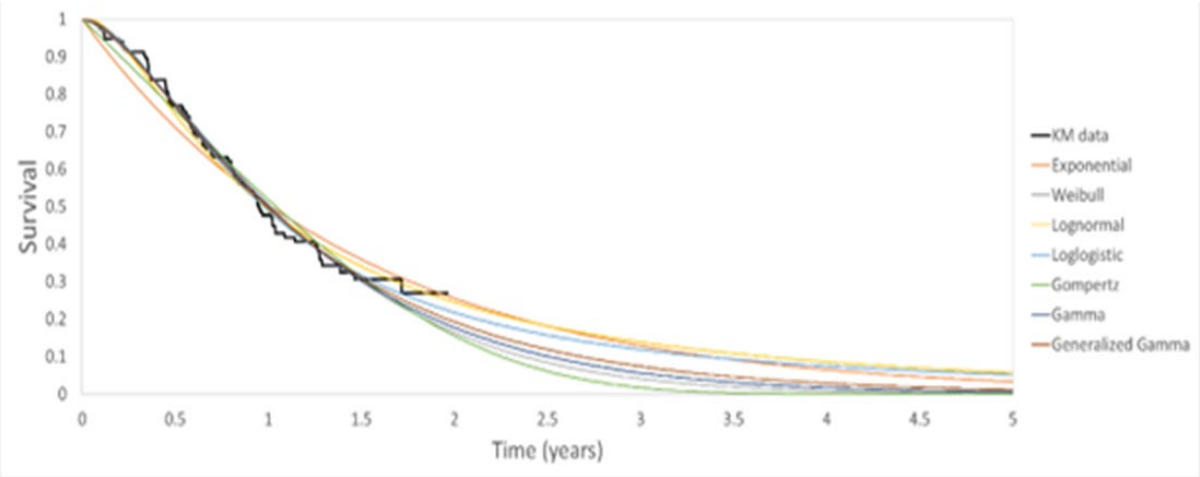


Figur 16. Ekstrapolering av TTDD for intervensjonsgruppen.

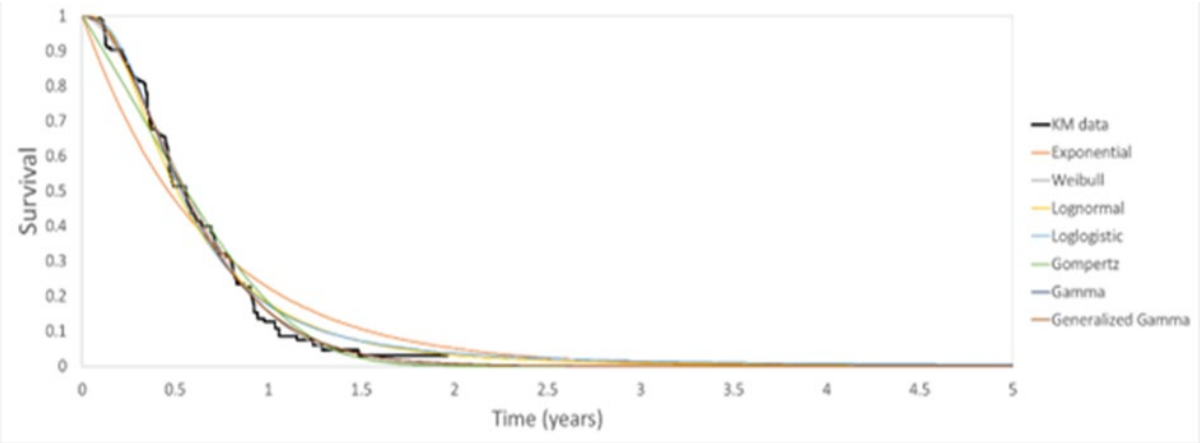
[redacted]

Figur 17. Ekstrapolering av TTDD for komparatorgruppen.

Progresjonsfri overlevelse



Figur 18. Ekstrapolering av PFS for intervensjonsgruppen.



Figur 19. Ekstrapolering av PFS for komparatorgruppen.

Tabell 50. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til PFS data for amivantamab i kombinasjon med kjemoterapi (kilde: Johnson & Johnson).

Distribution	AIC	BIC	ΔMin AIC	ΔMin BIC	Median PFS (months)	Mean PFS (months)
Exponential	651.52	654.55	12.20	9.17	12.19	17.68
Weibull	641.45	647.52	2.13	2.13	12.19	14.48
Lognormal	643.31	649.38	3.99	3.99	11.96	20.08
Loglogistic	639.32	645.38	0.00	0.00	11.73	20.29
Gompertz	647.68	653.74	8.36	8.36	12.65	13.93
Gamma	640.41	646.47	1.09	1.09	12.19	14.96
Generalised Gamma	642.15	651.24	2.82	5.85	11.96	15.59

*Lowest (i.e., best fitting) AIC and BIC scores for each distribution are in bold text. Abbreviations: AIC = Akaike Information Criteria; BIC = Bayesian Information Criteria; BICR = blinded independent central review; CP = carboplatin + pemetrexed; PFS = progression-free survival.

Tabell 51. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til PFS data for kjemoterapi (kilde: Johnson & Johnson).

Distribution	AIC	BIC	ΔMin AIC	ΔMin BIC	Median PFS (months)	Mean PFS (months)
Exponential	815.42	818.46	47.94	44.89	5.75	6.10
Weibull	769.78	775.87	2.30	2.30	6.90	7.54
Lognormal	776.07	782.16	8.59	8.59	6.21	8.13
Loglogistic	771.73	777.82	4.25	4.25	6.44	8.59
Gompertz	789.60	795.69	22.12	22.12	6.90	7.44
Gamma	767.48	773.56	0.00	0.00	6.67	7.60
Generalised Gamma	769.47	778.60	1.99	5.03	6.67	7.59

*Lowest (i.e., best fitting) AIC and BIC scores for each distribution are in bold text. Abbreviations: AIC = Akaike Information Criteria; BIC = Bayesian Information Criteria; BICR = blinded independent central review; CP = carboplatin + pemetrexed; PFS = progression-free survival.

Totaloverlevelse

Tabell 52. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til OS data for amivantamab i kombinasjon med kjemoterapi (kilde: Johnson & Johnson).

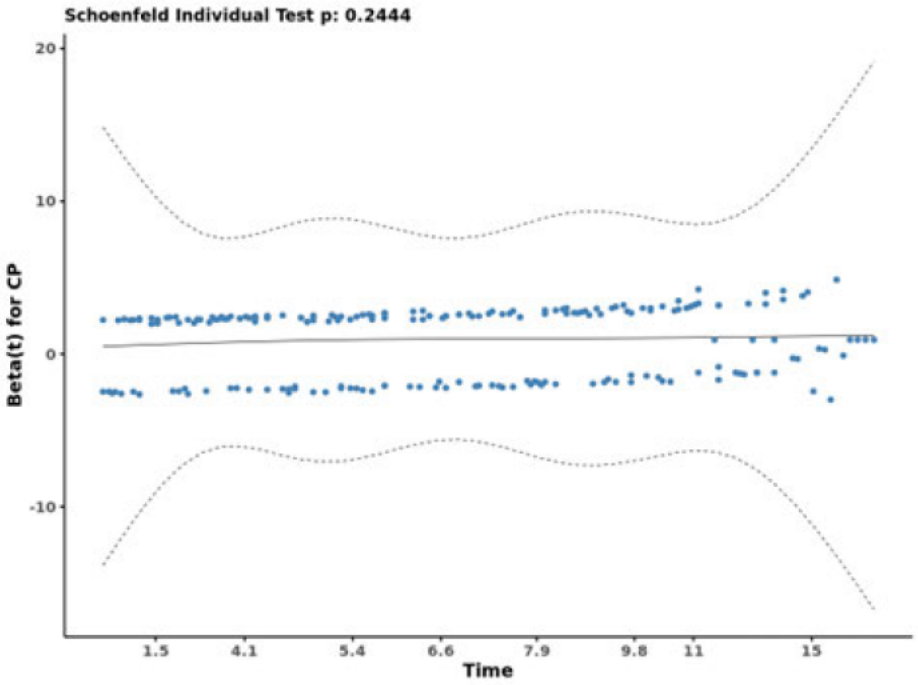
Distribution	AIC	BIC	ΔMin AIC	ΔMin BIC	Median OS (months)	Mean OS (months)
Exponential	**418.43**	**421.46**	**1.32**	**0.00**	**46.69**	**60.95**
Weibull	**418.70**	**424.76**	**1.59**	**3.30**	**40.02**	**44.31**
Lognormal	424.07	430.13	6.96	8.67	57.49	119.33
Loglogistic	**419.92**	**425.98**	**2.81**	**4.52**	45.08	84.05
Gompertz	**417.11**	**423.17**	**0.00**	**1.71**	**34.50**	**28.45**
Gamma	**419.05**	**425.11**	**1.94**	**3.65**	41.63	49.36
Generalised Gamma	419.77	428.86	2.66	7.40	36.34	30.33

Tabell 53. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til OS data for kjemoterapi (kilde: Johnson & Johnson).

Distribution	AIC	BIC	ΔMin AIC	ΔMin BIC	Median OS (months)	Mean OS (months)
Exponential	376.72	379.76	22.42	19.37	31.28	37.03
Weibull	**356.00**	**362.09**	**1.70**	**1.70**	**21.16**	**16.26**
Lognormal	361.60	367.69	7.30	7.30	23.92	28.83
Loglogistic	**354.30**	**360.39**	**0.00**	**0.00**	**21.16**	**22.22**
Gompertz	362.68	368.77	8.38	8.38	21.62	14.85
Gamma	**355.70**	**361.78**	**1.40**	**1.39**	**21.62**	**18.20**
Generalised Gamma	357.53	366.66	3.23	6.27	21.39	17.26

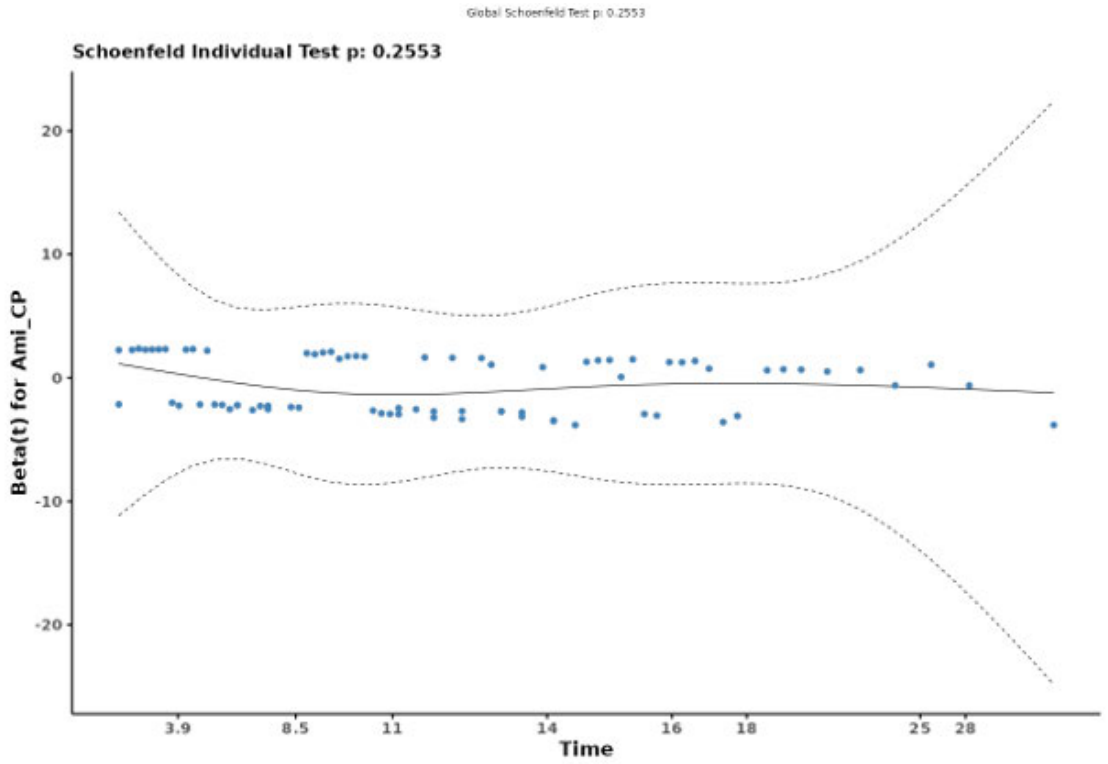


Figur 20. Cumulative hazard plot for amivantamab + CP and CP PFS (BICR).



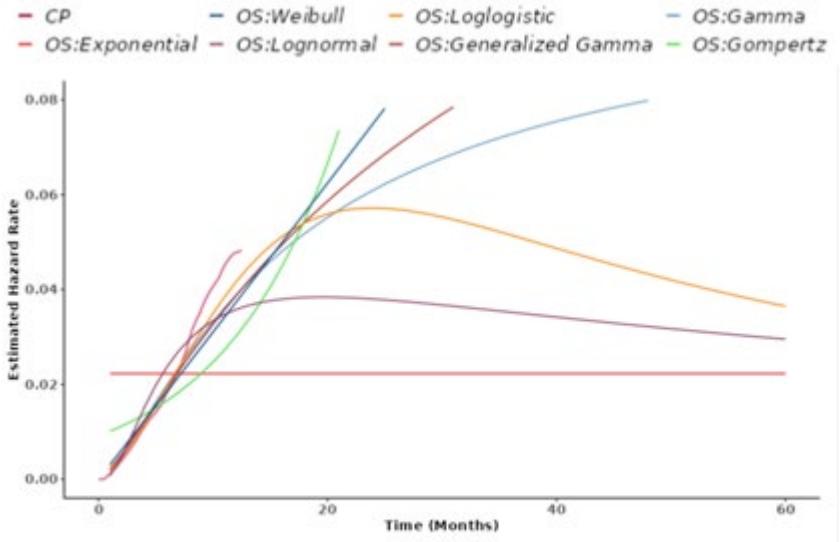
Abbreviations: ACP = amivantamab + carboplatin + pemetrexed; CP = carboplatin + pemetrexed; BICR = blinded independent central review; PFS = progression-free survival

Figur 21. Schoenfeld test for amivantamab + CP and CP PFS (BICR).



Abbreviations: ACP = amivantamab + carboplatin + pemetrexed; OS = overall survival; IPCW = inverse probability of censoring weights

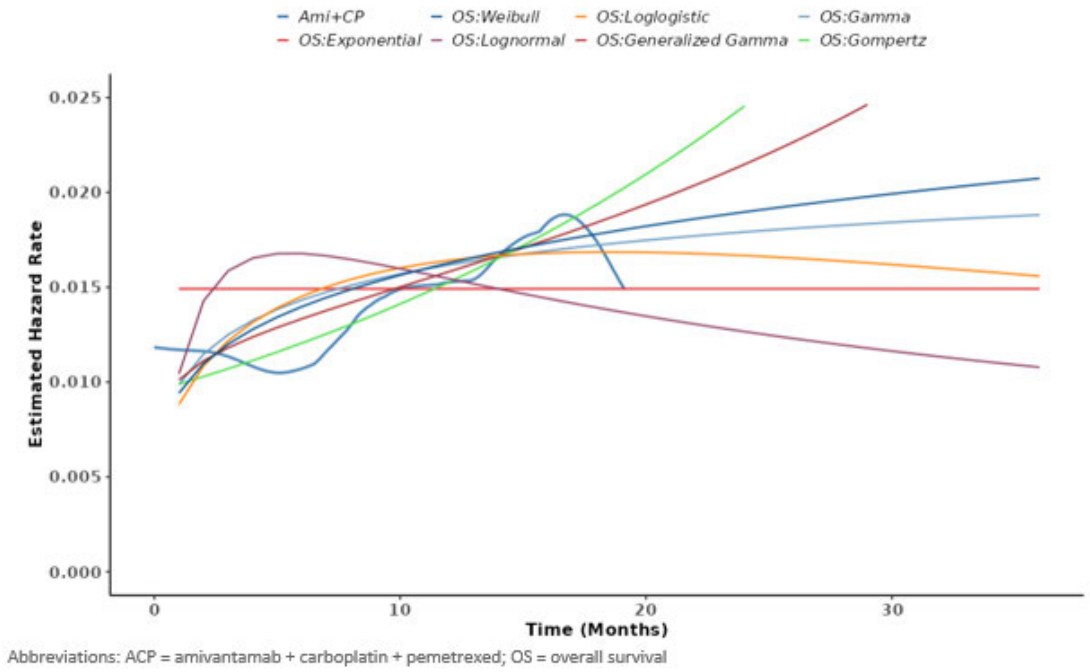
Figur 22. Schoenfeld test for amivantamab + CP and CP (IPCW, n=78) OS – October 2023.



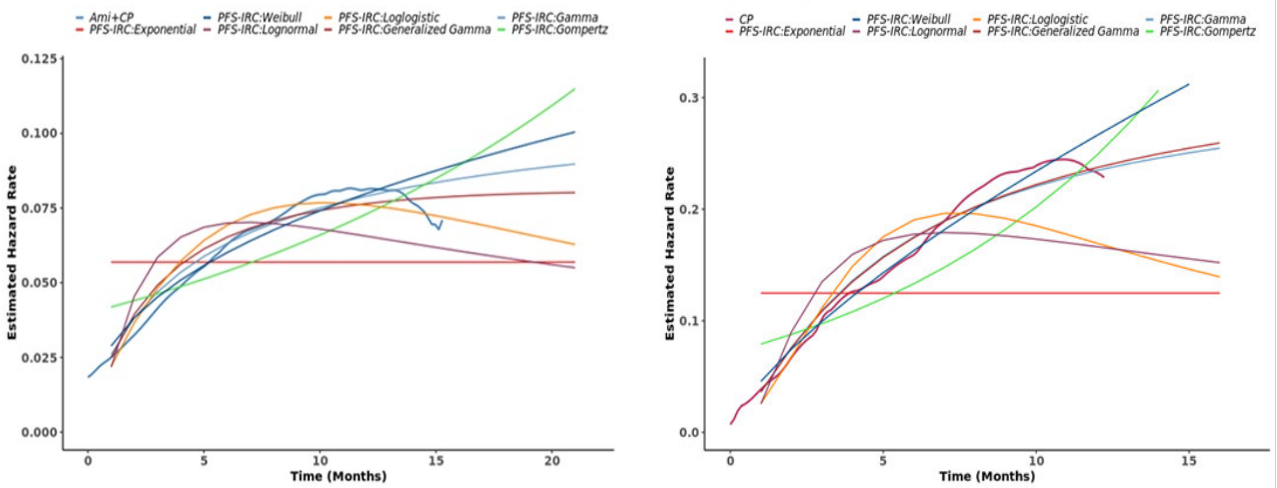
Abbreviations: CP = carboplatin + pemetrexed; OS = overall survival; IPCW = inverse probability of censoring weights

Note: The KM data have been cut-off when the number of patients at risk of death dropped below 10

Figur 23. Smoothed hazard plot with parametric extrapolations for CP (IPCW, n=78) OS – October 2023.



Figur 24. Smoothed hazard plot with parametric extrapolations for Amivantamab + CP OS – October 2023.



Figur 25 Glattet hasard for intervensjon (venstre) og komparator (høyre) fra PAPILLON og parametriske kurver (kilde: Johnson & Johnson).

Appendiks 4: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 54. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Johnson & Johnson, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet.

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	**Levert av Johnson & Johnson**
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesrater ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, skal være levert.	Ja
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Delvis

Tabell 55. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Johnson & Johnson, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell.

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	**Levert av Johnson & Johnson**
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modelligning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Delvis
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av resuidaler, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet	Delvis

Appendiks 5: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med CP. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap. 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 gjennomsnitts ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner en A. Kilder for er studiedata og innspill fra medisinske fageksperter.
2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme som pasientgruppens gjennomsnitts. Vi benevner dette $QALYs_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre (16). 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). Tabellen under viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter 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 P_A. 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 (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
5) $APT = QALYs_A - P_A$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen
Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå[6] og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. DMP har oppdatert livskvalitetsvektene[4] for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al (17) Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige[5], men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)[6].

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*, delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). aldersgruppene 51-70[7] (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt[8] av rådata fra Stavem et al[9]. 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

[4] Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.
[5] Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2001;10(7):621-35.
Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. Scand J Public Health. 2012;40(2):115-25.
[6] Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.
[7] I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i sgruppa 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.
[8] I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver sgruppe.
[9] Stavem- personlig kommunikasjon

helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa[10]. 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).

Tabell 56. 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	70,7	0.926	**36**	38,5	0.870	**72**	11,4	0.808
1	69,9	0.926	**37**	37,6	0.870	**73**	10,8	0.808
2	69,0	0.926	**38**	36,8	0.870	**74**	10,1	0.808
3	68,1	0.926	**39**	35,9	0.870	**75**	9,5	0.808
4	67,2	0.926	**40**	35,1	0.870	**76**	9,0	0.808
5	66,2	0.926	**41**	34,3	0.846	**77**	8,4	0.808
6	65,3	0.926	**42**	33,4	0.846	**78**	7,8	0.808
7	64,4	0.926	**43**	32,6	0.846	**79**	7,3	0.808
8	63,5	0.926	**44**	31,8	0.846	**80**	6,7	0.808
9	62,5	0.926	**45**	31,0	0.846	**81**	6,2	0.730
10	61,6	0.926	**46**	30,2	0.846	**82**	5,8	0.730
11	60,7	0.926	**47**	29,4	0.846	**83**	5,4	0.730
12	59,8	0.926	**48**	28,6	0.846	**84**	5,0	0.730
13	58,9	0.926	**49**	27,8	0.846	**85**	4,6	0.730
14	57,9	0.926	**50**	27,0	0.846	**86**	4,2	0.730
15	57,0	0.926	**51**	26,2	0.811	**87**	3,9	0.730
16	56,1	0.926	**52**	25,4	0.811	**88**	3,6	0.730
17	55,2	0.926	**53**	24,7	0.811	**89**	3,3	0.730
18	54,3	0.926	**54**	23,9	0.811	**90**	3,0	0.730
19	53,4	0.906	**55**	23,2	0.811	**91**	2,8	0.730
20	52,5	0.906	**56**	22,5	0.811	**92**	2,5	0.730
21	51,6	0.906	**57**	21,7	0.811	**93**	2,3	0.730

[10] Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig 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.
Konig 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.

22	50,7	0.906	**58**	21,0	0.811	**94**	2,1	0.730
23	49,8	0.906	**59**	20,3	0.811	**95**	2,0	0.730
24	48,9	0.906	**60**	19,5	0.811	**96**	1,8	0.730
25	48,0	0.906	**61**	18,8	0.811	**97**	1,7	0.730
26	47,2	0.906	**62**	18,1	0.811	**98**	1,6	0.730
27	46,3	0.906	**63**	17,4	0.811	**99**	1,5	0.730
28	45,4	0.906	**64**	16,7	0.811	**100**	1,3	0.730
29	44,5	0.906	**65**	16,0	0.811	**101**	1,3	0.730
30	43,6	0.906	**66**	15,3	0.811	**102**	1,1	0.730
31	42,7	0.870	**67**	14,6	0.811	**103**	1,1	0.730
32	41,9	0.870	**68**	14,0	0.811	**104**	1,0	0.730
33	41,0	0.870	**69**	13,3	0.811	**105**	0,7	0.730
34	40,2	0.870	**70**	12,6	0.811	**106**	0,4	0.730
35	39,3	0.870	**71**	12,0	0.808			

Appendiks 6: Detaljerte budsjettberegninger

Tabell 57. Budsjettvirkninger for helse og omsorgstjenesten (millioner NOK).

Budsjettvirkninger for helse og omsorgstjenesten	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed blir innført	**16,20**	**23,26**	**26,06**	**27,12**	**27,56**
av dette, kostnader relatert til legemidler dekket av spesialisthelsetjenesten	*14,84*	*21,12*	*23,47*	*24,23*	*24,46*
av dette, kostnader utenom legemidler dekket av spesialisthelsetjenesten	*1,36*	*2,14*	*2,59*	*2,89*	*3,10*
av dette, kostnader ikke relatert til spesialisthelsetjenesten	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*
Amivantamab+karboplatin+pemetreksed blir ikke innført	**4,46**	**5,44**	**5,75**	**5,91**	**5,99**
av dette, kostnader relatert til legemidler dekket av spesialisthelsetjenesten	*3,59*	*4,08*	*4,11*	*4,11*	*4,11*
av dette, kostnader utenom legemidler dekket av spesialisthelsetjenesten	*0,87*	*1,36*	*1,64*	*1,80*	*1,88*
av dette, kostnader ikke relatert til spesialisthelsetjenesten	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*
Budsjettvirkning av anbefalingen	**11,74**	**17,82**	**20,31**	**21,21**	**21,57**
av dette, kostnader relatert til legemidler dekket av spesialisthelsetjenesten	*11,24*	*17,04*	*19,36*	*20,13*	*20,35*
av dette, kostnader utenom legemidler dekket av spesialisthelsetjenesten	*0,49*	*0,78*	*0,95*	*1,09*	*1,22*
av dette, kostnader ikke relatert til spesialisthelsetjenesten	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*

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 pasient karakteristika, dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, behandlingslinjer, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon, 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. Dersom slike innspill foreligger, angis de nedenfor.

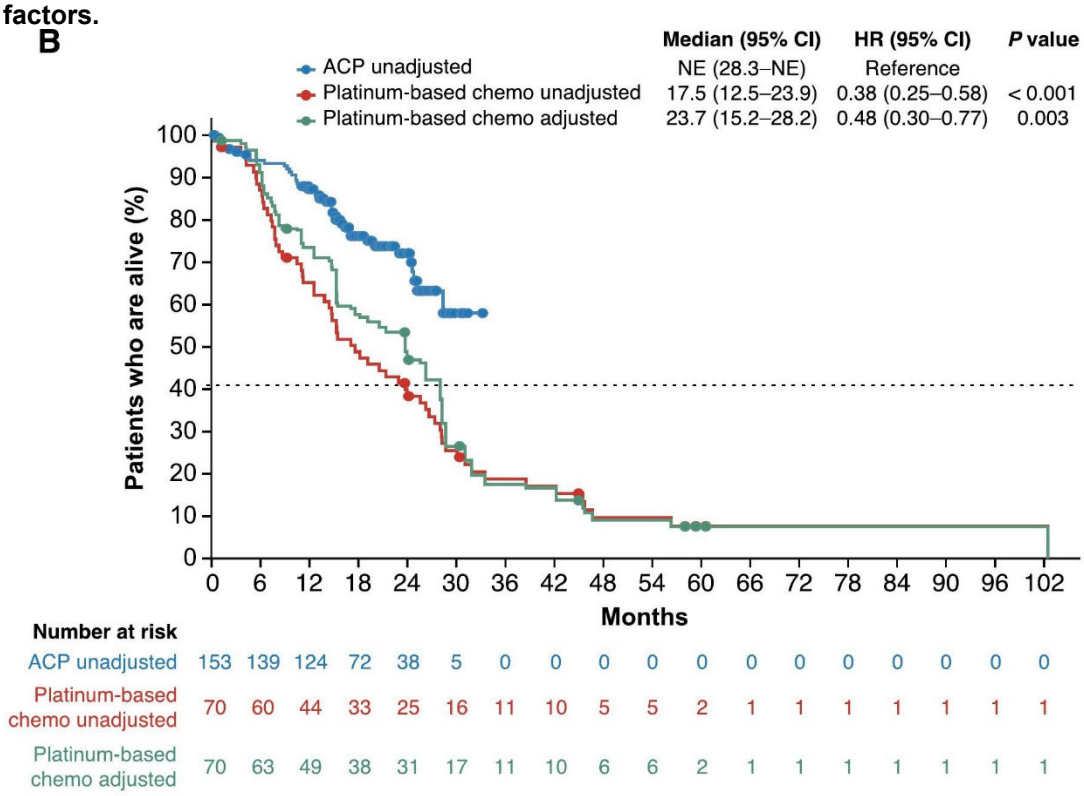
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

J&J takker for muligheten til å gi innspill. Rybrevant er et nytt legemiddel til en svært liten gruppe lungekreftpasienter med meget alvorlig sykdom, og et stort udekket medisinsk behov i Norge.

Det er positivt at DMP inkluderer et scenario med bruk av subkutan formulering, som ga en vektet differanse mellom intervensjon og komparator på omtrent 77 000 NOK lavere IKER. Nylig ble subkutan administrasjon hver andre uke godkjent av EMA, som kan være et alternativ for pasienter på 2.linjebehandling (ID2021_107), samt for dosereduksjon på 1.linjebehandling. Tilbakemelding fra klinikere har vært at den subkutane formulering vil i stor grad forenkle behandlingen for både pasient og helsepersonell, og på sikt være førstevalg for majoriteten av pasienter.

Vi er imidlertid uenig i evalueringen av metoden for å justere behandlingseffekten for komparatorarmen. Tilnærmingen med IPCW-metoden som J&J sendte inn, har vist seg å være mer i samsvar med den justerte real-world evidence (RWE) fra NECTAR-studien enn metoden DMP har lagt til grunn i sin analyse[i]. Den justerte sammenligningen viser en HR på 0,48 [95 % CI, 0,30–0,77]; P = 0,003 for amivantamab i kombinasjon med platina-basert kjemoterapi, sammenlignet med platina-basert kjemoterapi alene, se Figur 1. IPCW-tilnærmingen gir den nærmeste prediksjonen med HR = 0,52 [0,28, 0,94], etterfulgt av TSE-metoden med HR = 0,55 [0,31, 0,92], som DMP la til grunn. Vi mener derfor at DMP har tatt en konservativ tilnærming til justeringen av behandlingseffekten og resultatene av analysen.

Figur 1: Amivantamab + platinum-based chemotherapy treatment effect on OS compared with real world versus platinum-based chemotherapy - unadjusted and adjusted for prognostic factors.



Vi ønsker også å fremheve at DMP har valgt å ignorere scenarioet som J&J har sendt inn med de nylig publiserte norske nyttevektene. Vi mener norske nyttevekter burde benyttes da DMP sine egne retningslinjer sier at den britiske tariffen bør brukes fram til at «*en mer relevant og anvendelig tariff er tilgjengelig*». Nå er en norsk tariff tilgjengelig, men DMP velger likevel å bruke den britiske tariffen fra 1997. Da norske tariffer kan anses som mest representativt for norske pasienter, vil bruken av britiske tariffer gi metodiske utfordringer, større usikkerhet og mindre relevante resultater. Med britiske nyttevekter vil Rybrevant i kombinasjon med kjemoterapi gi en QALY-gevinst på 1,35 QALYs. Med norske nyttevekter vil QALY-gevinsten være ca. 1,47 QALYs. I DMP sin analyse ville bruken av norske nyttevekter gitt en >100 000 NOK lavere IKER. Dermed er verdien av Rybrevant undervurdert for norske pasienter ved bruk av et britisk perspektiv. En negativ beslutning av Rybrevant kan få stor betydning for en relativt liten pasientgruppe. Vi mener det er hensiktsmessig at DMP inkluderer et scenario med norske nyttevekter.

[i] Chouaid et al., Real-world frontline treatments in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor exon 20 insertions and adjusted comparisons versus amivantamab plus chemotherapy from the PAPILLON study; Lung Cancer, Volume 203, May 2025, 108548 (https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2025.108548)