

# Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021\_107 Rybrevant til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon

Vurdering av innsendt dokumentasjon

10.10.2022

Statens legemiddelverk

## 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, [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## Oppsummering

### Formål

Forenklet metodevurdering av Rybrevant (amivantamab). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet i henhold til bestilling ID2021\_107 amivantantamab (Rybrevant) til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon, og godkjent preparatomtale.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (27.09.2021):

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for amivantamab til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet kommer tilbake til Bestillerforum for nye metoder dersom metodevurderingen av legemidlet avdekker behov for et separat oppdrag på diagnostikk.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag AS. Dokumentasjon fra den enarmede studien CHRYSALIS, i tillegg til indirekte sammenligninger for å dokumentere relativ effekt og budsjettkonsekvenser er sendt inn.

### Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Rybrevant til behandling av metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon. Den generelle kliniske effekten av Rybrevant ved behandling av metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse (MT) som er basert på den enarmede studien CHRYSALIS. MTen til Rybrevant er betinget og krever innsendelse av ytterligere effekt- og sikkerhetsdata fra en pågående fase III-studie. Indikasjonsteksten i MTen begrenser Rybrevant til bruk etter platinabasert behandling, og metodevurderingen omhandler derfor bruk i 2. linje eller senere.

### Om sykdom/tilstand

Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge. Metastatisk lungekreft innebærer en ettårs overlevelse på 30 %. Pasienter med EGFR-mutasjon er oftere kvinner, ikke-røykere og asiater sammenlignet med andre lungekreftpasienter. De vanligste EGFR-mutasjonene er ekson 19 delesjoner eller punktmutasjonen L858R i ekson 21, mens en ekson 20 innsettingsmutasjon forekommer i 4-12 % av tilfellene med EGFR-mutasjon. De fleste pasientene med ekson 20 innsettingsmutasjon responderer ikke på EGFR-hemmere som er tilgjengelige i dag.

### Pasientgrunnlag

Legemiddelverket anslår basert på klinikerinnspill at rundt 10 pasienter årlig kan være aktuelle for behandling med amivantamab.

**Behandling av metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsetningsmutasjon i norsk klinisk praksis**

Nasjonale retningslinjer for oppfølging og behandling av lungekreft gir ikke anbefalinger spesifikt for NSCLC med EGFR ekson 20 innsetningsmutasjon. På grunn av manglende effekt av EGFR-hemmere, som anbefales ved EGFR-mutasjon i 1. linje, behandles de fleste pasienter med ekson 20 innsetningsmutasjon som pasienter uten drivermutasjoner, dvs. immunterapi før eller sammen med platinabasert kjemoterapi, eller kun platinabasert kjemoterapi. Et fåtall behandles imidlertid med EGFR-hemmere før evt. videre behandling med platinabasert kjemoterapi. Etter platinabasert kjemoterapi anbefales docetaxel. Godkjent indikasjon for amivantamab innebærer bruk etter platinabasert behandling, og amivantamab vil dermed i størst grad erstatte docetaxel ved en eventuell innføring.

**Alvorlighet og helsetap**

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

**Effektdokumentasjon**

Effektdokumentasjonen for amivantamab er basert på den enarmede fase Ib-studien CHRYSALIS. Den utvidede effektpopulasjonen fra CHRYSALIS inkluderte 114 pasienter med NSCLC med EGFR ekson 20 innsetningsmutasjon som hadde progrediert etter platinabasert behandling. Etter median 12,5 måneders oppfølgingstid var total responsrate (ORR, primært endepunkt) hos disse pasientene 43,0 % (95 % konfidensintervall 33,7 %, 52,6 %) etter vurdering av en blindet uavhengig komité (BICR). Median responsvarighet var 10,8 måneder (95 % konfidensintervall 6,9, 15,0) og median progresjonsfri overlevelse 6,7 måneder (95 % konfidensintervall 5,5, 9,7). Studiens design, begrensede størrelse og varighet gjør imidlertid at det er knyttet stor usikkerhet til effektstørrelsene.

**Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

**Legemiddelverkets vurdering**

Pasienter med NSCLC med EGFR ekson 20 innsetningsmutasjon har som hovedregel ikke effekt av legemidler målrettet mot EGFR som er tilgjengelig i dag, og har ifølge klinikere behov for nye behandlingsoalternativer. Effekten av amivantamab er undersøkt i studien CHRYSALIS, men størrelsen av effekten er usikker, da CHRYSALIS er en ukontrollert eksplorativ studie. Den betingede MTen til Rybrevant forplikter MT-innehaver til å sende inn resultater fra studien PAPILLON. Resultatene fra denne studien forventes å komme i starten av 2024. I PAPILLON sammenlignes amivantamab + kjemoterapi med kjemoterapi i 1. linje. Studiepopulasjon og komparator i denne studien synes å være relevant for norsk klinisk praksis, og kan eventuelt danne grunnlag for å beregne relativ effekt ved 1. linjebehandling.

# Innholdsfortegnelse

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>3</b>
<b>INNHALDSFORTEGNELSE</b> .....	<b>5</b>
<b>LOGG</b> .....	<b>7</b>
<b>ORDLISTE</b> .....	<b>9</b>
<b>1. BAKGRUNN</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1 Problemstilling</b> .....	<b>10</b>
<b>1.2 Metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsetningsmutasjon</b> .....	<b>10</b>
1.2.1 Pasientgrunnlag .....	11
<b>1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap</b> .....	<b>11</b>
<b>1.4 Behandling av metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsetningsmutasjon etter platinabasert kjemoterapi</b> ..	<b>11</b>
1.4.1 Behandling med amivantamab .....	11
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis .....	12
1.4.3 Plassering av amivantamab i behandlingstilbudet .....	13
1.4.4 Komparator .....	13
1.4.5 Behandling med docetaxel.....	13
<b>2. INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1 CHRYSALIS-studien</b> .....	<b>15</b>
2.1.1 Effekresultater .....	17
2.1.2 Sikkerhet .....	18
2.1.3 Vurdering av overførbarhet til norsk klinisk praksis .....	18
<b>2.2 Relevante studier som pågår</b> .....	<b>18</b>

<b>3. OPPSUMMERING OG VURDERING .....</b>	<b>20</b>
<b>REFERANSER .....</b>	<b>21</b>
<b>VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT) .....</b>	<b>22</b>

## Logg

<b>Bestilling:</b>	<i>ID2021_107 Rybrevant til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsetningsmutasjon</i>
<b>Bestillingsordlyd:</b>	<p>En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for amivantamab til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsetningsmutasjon.</p> <p>Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet kommer tilbake til Bestillerforum for nye metoder dersom metodevurderingen av legemidlet avdekker behov for et separat oppdrag på diagnostikk.</p>
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Janssen-Cilag AS
<b>Preparat:</b>	Rybrevant
<b>Virkestoff:</b>	amivantamab
<b>Indikasjon:</b>	Rybrevant som monoterapi er indisert for behandling av voksne pasienter med fremskreden ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) ekson 20 innsetningsmutasjoner, etter at platinabasert behandling har mislyktes
<b>ATC-nr:</b>	L01FX18
<b>Prosess</b>	
Tidspunkt for MT for legemidlet	09-12-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	20-09-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	23-02-2022
Klinikere kontaktet for første gang	24-08-2022

LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	12-07-2022
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	Ikke relevant
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	Ikke relevant
Rapport ferdigstilt:	10-10-2022
Saksbehandlingstid:	229 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 229 dager. Saken ble tildelt til saksbehandler 24-06-2022.
Saksutredere:	Ane Funderud
Kliniske eksperter:	Tesfaye Madebo, Stavanger universitetssykehus Håkon Olav Leira, St. Olavs hospital
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	



## Ordliste

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgpris
CBR	Klinisk nytterate
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	epidermal growth factor receptor
IgG	Immunoglobulin G
KI	konfidensintervall
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MET	mesenchymalepithelial transition factor
MT	markedsføringstillatelse
NSCLC	ikke-småcellet lungekreft
ORR	total responsrate
OS	totaloverlevelse
PD-L1	programmed death ligand 1
PFS	progresjonsfri overlevelse
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
RWE	real world evidence
TKI	tyrosinkinasehemmer

# 1. Bakgrunn

## 1.1 Problemstilling

Forenklet metodevurdering av legemidlet Rybrevant (amivantamab). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av Rybrevant i henhold til bestilling ID2021\_107 (Rybrevant til behandling av metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon), og godkjent preparatomtale.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (27.09.2021):

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for amivantamab til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet kommer tilbake til Bestillerforum for nye metoder dersom metodevurderingen av legemiddelet avdekker behov for et separat oppdrag på diagnostikk.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag AS. Dokumentasjon basert på den enarmede studien CHRYSALIS er sendt inn. I tillegg er det sendt inn indirekte sammenligninger mot andre behandlingsoalternativer, og budsjettkonsekvenser.

Rybrevant fikk betinget MT 9. desember 2021 for indikasjonen som er relevant for denne metodevurderingen. Betingelsen innebærer at resultater fra den randomiserte fase III-studien PAPILLON hvor amivantamab i kombinasjon med kjemoterapi (karboplatin + pemetreksed) sammenlignes med kjemoterapi (karboplatin + pemetreksed) i 1. linjebehandling av NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon, skal sendes inn.

## 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 (ALK) og c-ros onkogen 1 (ROS-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). Gjennomsnittlig overlevelse ved start av 1. linjebehandling er 16 måneder for pasienter med ekson 20 innsettingsmutasjon sammenlignet med 25 måneder for NSCLC-pasienter med andre EGFR-mutasjoner basert på RWE ifølge EPAR for Rybrevant (9).

### 1.2.1 Pasientgrunnlag

I 2021 ble totalt 3 685 nye tilfeller av lungekreft registrert i Norge (1 930 menn, 1 755 kvinner), og 1 406 pasienter ble diagnostisert i stadium IV (1). Det er rapportert at 14 % av pasientene med NSCLC i Europa har EGFR-mutasjoner, og at 4-12 % av mutasjonene i EGFR er ekson 20-innsettingsmutasjon (5). Dette betyr 7-21 nye tilfeller av metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon årlig i Norge. Ifølge klinikerinnspill kan det antas at 80 % av disse er aktuelle for 2. linjebehandling, dvs. 4-16 pasienter som årlig er aktuelle for behandling med amivantamab, altså rundt 10 pasienter. Janssen har selv estimert ca. 7-8 pasienter aktuelle pasienter årlig.

Bruk av amivantamab forutsetter mutasjonstesting. Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med vil de aller fleste pasienter som er aktuelle for behandling med amivantamab identifiseres med dagens testpraksis med NGS (Next Generation Sequencing).

## 1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon er imidlertid en svært alvorlig sykdom med høyt prognosetap.

## 1.4 Behandling av metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon etter platinabasert kjemoterapi

### 1.4.1 Behandling med amivantamab

- **Indikasjon**  
Rybbrevant som monoterapi er indisert for behandling av voksne pasienter med fremskreden NSCLC med aktiverende EGFR ekson 20-innsettingsmutasjoner, etter at platinabasert behandling har mislyktes.
- **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 cytotoxicitet (ADCC) og trygocytosemekanismer.
- **Dosering**  
1 dose gis ukentlig i 4 uker, og deretter 2. hver uke fra uke 5.  
1 dose: < 80 kg: 1 050 mg (3 hetteglass)  
≥ 80 kg: 1 400 mg (4 hetteglass)  
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.

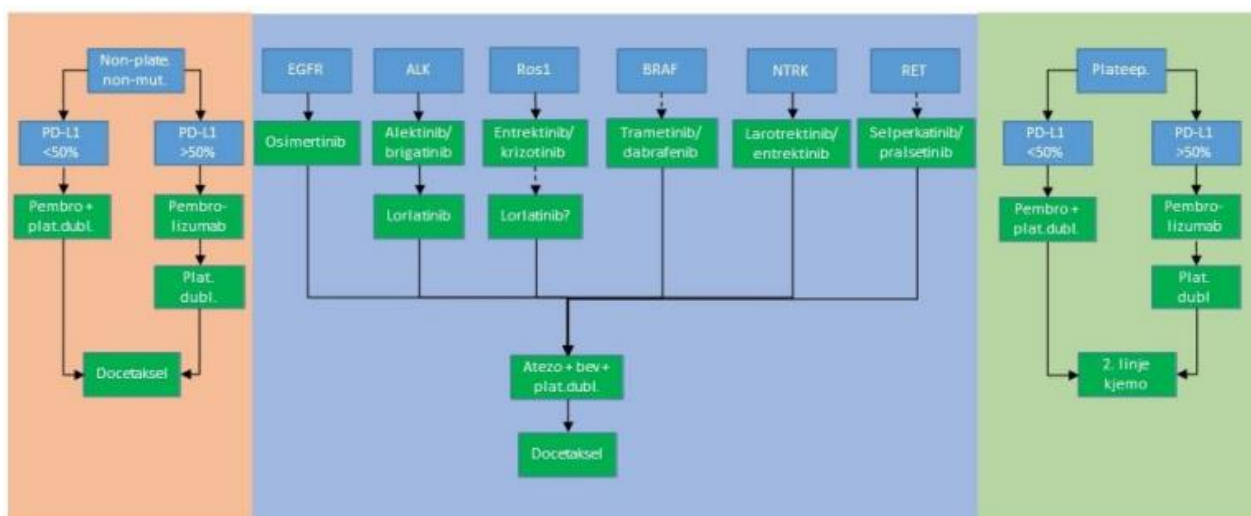
- **Bivirkninger**

De hyppigste bivirkningene uansett grad var utslett (76 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (67 %), negletoksisitet (47 %), hypoalbuminemi (31 %), ødem (26 %), fatigue (26 %), stomatitt (24 %), kvalme (23 %) og forstoppelse (23 %). Alvorlige bivirkninger inkluderte interstitiell lungesykdom (1,3 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (1,1 %), og utslett (1,1 %). Tre prosent av pasientene seponerte Rybrevant på grunn av bivirkninger. De hyppigste bivirkningene som førte til seponering av behandling, var infusjonsrelaterte reaksjoner (1,1 %), interstitiell lungesykdom (0,5 %) og negletoksisitet (0,5 %).

Se preparatomtalen til Rybrevant for mer informasjon (6).

### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom, sist oppdatert i desember 2021, foreligger (2). Figur 1 illustrerer anbefalt behandlingsalgoritme ved avansert NSCLC.



Figur 1 Behandlingsalgoritme for avansert NSCLC (figur 24 fra handlingsprogrammet (2))

Ved EGFR-mutasjon anbefales målrettet behandling med EGFR TKI (tyrosinkinasehemmer) i 1. linje, og EGFR TKIen osimertinib er førstevalg i LIS-anbefalingen for onkologi. Ved progresjon på osimertinib anbefales deretter atezolizumab/bevacizumab/paklitaxel/karboplatin i 2. linje. Handlingsprogrammet gir ikke spesifikke anbefalinger ved EGFR ekson 20 innsetningsmutasjon, utover at standard behandling for EGFR-mutasjon ikke er aktuelt. Det er kjent at ekson 20 innsetningsmutasjon medfører manglende effekt av EGFR TKI. Derfor behandles disse pasientene i hovedsak som ved NSCLC uten drivermutasjon, dvs. med pembrolizumab + platedublett (karboplatin + pemetreksed) i 1. linje. Hos pasienter med > 50 % PD-L1-uttrykk anbefales det at dette gis sekvensielt, først pembrolizumab monoterapi og deretter platedublett. Se figur 1, til venstre. Noen får kun platinabasert kjemoterapi ifølge klinikerinnspill, på bakgrunn av sprikende evidens på effekt av immunterapi ved ekson 20 innsetningsmutasjoner.

Selv om ekson 20 innsetningsmutasjoner gir manglende effekt av EGFR TKI, er det vist at én type ekson 20 innsetningsmutasjon medfører sensitivitet (5-6 % ifølge (7)). Ifølge klinikere er det derfor også en liten andel av pasientene som behandles med EGFR TKI får platinabasert kjemoterapi.

Anbefalt videre behandling etter platinabasert terapi er i alle tilfellene docetaxel, som da utgjør 2. eller 3. behandlingslinje.

### **1.4.3 Plassering av amivantamab i behandlingstilbudet**

Amivantamab har godkjent indikasjon til behandling av NSCLC-pasienter med EGFR ekson 20 innsetningsmutasjon etter platinabasert kjemoterapi, og vil basert på avsnittene over dermed erstatte docetaxel dersom det innføres. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med og har bekreftet dette. Dette vil være i 2. linje dersom 1. linjebehandlingen har bestått av pembrolizumab + platedublett eller i 3. linje dersom pembrolizumab eller osimertinib ble gitt i 1. linje i henhold til behandlingsalgoritmen (figur 1).

Det er ifølge klinikerinnspill et betydelig behov for nye behandlingsalternativer for pasienter med EGFR ekson 20 innsetningsmutasjon ettersom de fleste pasientene ikke responderer godt på kjemoterapi og er insensitive for EGFR TKI.

### **1.4.4 Komparator**

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er docetaxel.

### **1.4.5 Behandling med docetaxel**

- **Indikasjon**

Ikke-småcellet lungekreft: Docetaxel er indisert for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC når behandling med tidligere kjemoterapi har sviktet. Docetaxel i kombinasjon med cisplatin er indisert for behandling av ikke-operabel, lokalavansert eller metastatisk NSCLC hos pasienter som tidligere ikke har fått kjemoterapi for denne tilstanden. Docetaxel er også indisert til behandling av brystkreft, prostatakreft, adenokarsinom i ventrikkel og kreft i hode og hals, som ikke er relevant for denne metodevurderingen

- **Virkningsmekanisme**

Docetaxel er et antineoplastisk middel som virker ved å indusere polymerisering av tubulin til stabile mikrotubuli og hemmer depolymeriseringen av mikrotubuli, noe som gir en reduksjon i mengden fritt tubulin. Docetaxel har *in vitro* vist å forstyrre det mikrotubulære nettverk som er avgjørende for cellens funksjoner under så vel mitosen som i interfase.

- **Dosering**

Hos pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi for NSCLC er anbefalt doseregime docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> umiddelbart fulgt av cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> gitt i løpet av 30- 60 minutter. Når tidligere platinabasert kjemoterapi har sviktet er anbefalt dose 75 mg/m<sup>2</sup> gitt som monoterapi. Docetaxel gis som 1 times infusjon hver tredje uke.

- **Bivirkninger**

De vanligst rapporterte bivirkningene av docetaxsel gitt alene er: nøytropeni, anemi, alopesi, kvalme, brekninger, stomatitt, diaré og asteni. Alvorligheten av bivirkningene av docetaxsel vil muligens øke når det gis i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler.

For mer detaljert informasjon om docetaxsel se preparatomtale for docetaxsel (8).

## 2. Innsendt klinisk dokumentasjon

Studien CHRYSALIS er sendt inn som dokumentasjon på klinisk effekt av og sikkerhet til amivantamab. Studien er en enarmet fase Ib studie med en dosefinnende del (del 1) og en doseeksperimenteringsdel (del 2) med ulike kohorter, som undersøkte amivantamab både som monoterapi og i kombinasjon med EGFR-hemmeren lazertinib, samt i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed. Det er hovedsakelig kohort D (amivantamab monoterapi hos pasienter med NSCLC med EFRG ekson 20 innsettingsmutasjon) som var grunnlaget for MT ved NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon, og som er relevant for denne metodevurderingen.

Janssen har gjennomført et systematisk litteratursøk. Det foreligger ikke studier som sammenligner effekten av amivantamab med dagens behandling. Janssen har sendt inn indirekte sammenligninger hvor amivantamab fra CHRYSALIS sammenlignes med effekt av ulike andre behandlinger basert på RWE (Real World Evidence), men ikke spesifikt med docetaxel som er komparator i denne metodevurderingen. Basert på bestillingsteksten for denne metodevurderingen vil kun effekt og sikkerhet basert på studien CHRYSALIS oppsummeres i denne metodevurderingen.

### 2.1 CHRYSALIS-studien

Den relevante delen av CHRYSALIS-studien er oppsummert i Tabell 1 under.

Tabell 1 Oppsummering av CHRYSALIS (inkluderer kun relevant del av studien dvs. NSCLC ekson20ins-pasienter)

Studie	CHRYSALIS (NCT02609776)
Design	Fase Ib, enarmet, first-in-human, åpen, multisenter
Populasjon	Voksne pasienter $\geq 18$ år med metastatisk eller inoperabel NSCLC med progresjon etter platinumbasert kjemoterapi Primær effektpopulasjon n = 81 Utvidet effektpopulasjon n = 114
Intervensjon	Amivantamab 1 050 mg (< 80 kg) eller 1 400 mg ( $\geq 80$ kg) én gang i uken i 4 uker, deretter hver 2. uke inntil tap av klinisk nytte eller uakseptabel toksisitet
Komparator	Ingen
Primære utfallsmål	ORR, DOR, CBR, bivirkninger
Utvalgte sekundære utfallsmål	PFS, OS

ORR, total responsrate, DOR, responsvarighet, CBR, andel pasienter med klinisk nytte, PFS, progresjonsfri overlevelse, OS, total overlevelse

Pasientene i den relevante delen av studien hadde lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjoner, som hadde progrediert etter platinabasert kjemoterapi. Pasienter med ubehandlede hjernemetastaser eller en historikk med interstitiell lungesykdom som krevde langvarig steroidbehandling eller andre immunsuppressiva de siste 2 årene kunne ikke inkluderes i studien.

Det primære effektendepunktet var utprøvert total responsrate (ORR), definert som bekreftet komplett respons (CR) eller delvis respons (PR) basert på RECIST v1.1. I tillegg ble det primære endepunktet vurdert av en blindet, uavhengig sentral komité (BICR). Andre primære endepunkter var responsvarighet (DOR) og andel med klinisk nytte (CBR). Sekundære effektendepunkter inkluderte progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS). Den primære effektpopulasjonen på 81 pasienter hadde hatt minst tre sykdomsevalueringer innen 8. juni 2020, mens en utvidet effektpopulasjon på 114 pasienter hadde hatt minst tre sykdomsevalueringer innen 8. oktober 2020.

Tabell 2 viser demografiske data og sykdomskarakteristika for pasientene. Median alder var 62 (varierte fra 36 til 84) år, 41 % av pasientene var  $\geq 65$  år gamle og 61 % var kvinner mens 52 % var asiatiske og 37 % var hvite. Median antall tidligere behandlinger var 2 (varierte fra 1 til 7 behandlinger). Ved baseline hadde 29 % av pasientene ECOG-status på 0, og 70 % hadde ECOG-status på 1. 57 % av pasientene hadde aldri røykt tidligere, og 25 % hadde tidligere fått behandling for hjernemetastaser. Innsetninger i ekson 20 ble observert ved 8 ulike aminosyreområder. De vanligste aminosyreområdene var A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) og N771 (11 %).

Tabell 2 Pasientdemografi og -karakteristika til pasienter med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon i CHRYSALIS (fra innsendt dokumentasjon)

Baseline assessment	Primary efficacy population (n=81)	Expanded efficacy population (n=114)
Median age, years (range)	62.0 (42, 84)	62.0 (36, 84)
Male / Female, n (%)	33 (41)/48 (59)	44 (37)/70 (61)
Race		
Asian	40 (49)	59 (52)
Black	2 (3)	3 (3)
White	30 (37)	42 (37)
Not reported	9 (11)	10 (9)
ECOG status		
0	26 (32)	33 (29)
1	54 (67)	80 (70)
2	1 (1)	1 (1)
Disease characteristics and prior treatments		
Median time from initial diagnosis, months (range)	17 (2, 130)	18 (2, 130)
Adenocarcinoma, n (%)	77 (95)	109 (97)
Median prior lines, n (range)	2 (1, 7)	2 (1, 7)



Baseline assessment	Primary efficacy population (n=81)	Expanded efficacy population (n=114)
Prior systemic therapies, n (%)		
Platinum-based chemotherapy	81 (100)	114 (100)
Immuno-oncology drug	37 (46)	49 (43)
EGFR TKI (3rd generation)	7 (9)	8 (7)
EGFR TKI (2nd generation)	6 (7)	8 (7)
EGFR TKI (1st generation)	6 (7)	7 (6)
Poziotinib	1 (1)	-
No prior therapy	0	0
Brain metastases	18 (22)	29 (25)
History of smoking		
Yes	38 (47)	49 (43)
No	43 (53)	65 (57)

### 2.1.1 Effekresultater

Tabell 3 oppsummerer resultater fra CHRYSALIS basert på den utvidede primære effektpopulasjonen (n = 114) etter median 12,5 måneders oppfølging. Det primære endepunktet total responsrate (ORR), definert som andel pasienter med komplett respons (CR) eller delvis respons (PR) i henhold til RECIST v1.1, viser respons hos 43,0 % (95 % konfidensintervall (KI) 33,7 %, 52,6 %) av pasientene etter blindet uavhengig vurdering (BICR). BICR-vurdert median responsvarighet er 10,8 måneder (95 % KI 6,9, 15,0) og median progresjonsfri overlevelse 6,7 måneder (95 % KI 5,5, 9,7).

Tabell 3 Oppsummering av effekresultater for utvidet primær effektpopulasjon (n = 114). Basert på datakutt 30. mars 2021 med median oppfølgingstid på 12,5 måneder (9)

	Utprøvervurdert (n = 114)	Vurdert av BICR (n = 114)
<b>Total responsrate (ORR)</b> (95 % KI)	42 (36,8 %) (28,0 %, 46,4 %)	49 (43,0 %) (33,7 %, 52,6 %)
Komplett respons (CR)	0	3 (2,6 %)
Delvis respons (PR)	42 (36,9 %)	46 (40,4 %)
<b>Klinisk nytterate (CBR)</b> (95 % KI)	86 (75,4 %) (66,5 %, 83,0 %)	84 (73,7 %) (64,6 %, 81,5 %)
<b>Varighet av respons (DOR)</b>		
Median, mnd (95 % KI)	12,5 (6,5, 16,1)	10,8 (6,9, 15,0)
Antall med DOR ≥ 6 mnd	27 (64,3 %)	27 (55,1 %)
<b>Median PFS, mnd (95 % KI)</b>	6,9 (5,6, 8,6)	6,7 (5,5, 9,7)
<b>Median OS, mnd (95 % KI)</b>	22,8 (17,5, NE)	

BICR, vurdert av blindet vurderingskomité, KI, konfidensintervall

ORR-resultatene var konsistente sammenlignet med analyser fra tidligere datakutt og mellom primær og utvidet effektpopulasjon (9).

### **2.1.2 Sikkerhet**

Fra sikkerhetspopulasjonen i CHRYSALIS (n = 129) ble det rapportert om bivirkninger som krevde behandling (TEAEs) hos 99,2 % av pasientene, hvorav 41,1 % var av grad  $\geq 3$ . Alvorlige TEAEs ble rapportert hos 30,2 %. Det ble rapportert at 5,4 % av pasientene avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger.

De vanligste TEAEene var infusjonsrelaterte reaksjoner (64,3 %), negletoksisitet (49,6%), akneiform dermatitt (45,0 %), utslett (36,4 %), hypoalbuminemi (31,8 %), kvalme (24,0 %), forstoppelse (23,3 %), stomatitt (21,7 %), perifert ødem (20,9 %) og fatigue (20,9 %). TEAEer av grad  $\geq 3$  som forekom hos  $>2$  % av pasientene inkluderte hypokalemi og lungeemboli (n = 6 av hver, 4,7 %), diaré, infusjonsrelaterte reaksjoner, negletoksisitet, hypoalbuminemi and nøytropeni (n = 4 av hver, 3,1 %), hyponatremi and hypofosfatemi (n = 3 av hver, 2,3 %).

I EPAR for amivantamab konkluderer EMA med at sikkerhetsprofilen til amivantamab er i tråd med EGFR- og MET-hemming, og at bivirkningene generelt er håndterbare, men anser ytterligere data på sikkerhet som nødvendig. Data på sikkerhet fra PAPILLON-studien skal sendes inn som del av betingelsen for MT.

### **2.1.3 Vurdering av overførbarhet til norsk klinisk praksis**

Studiepopulasjonen er generelt representativ for norske pasienter med ekson 20 innsettingsmutasjon når det gjelder kjønnsfordeling, alder, ECOG status og røykehistorie, ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Fordeling og type tidligere behandling ser også ut til å være i tråd med behandlingspraksis i Norge. Andel asiatiske pasienter er betydelig høyere enn blant norske pasienter, da rundt halvparten av studiepasientene ble inkludert i Asia, hvor EGFR-mutasjon ved NSCLC er vanligere enn i Europa (49 % i Aisa og 13 % i Europa). Subgruppeanalyser (9) tyder imidlertid ikke på effektforskjeller av betydning mellom asiatiske og ikke-asiatiske pasienter.

## **2.2 Relevante studier som pågår**

PAPILLON er en randomisert, åpen fase III-studie hvor amivantamab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignes med kjemoterapi i 1. linjebehandling av NSLCL med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon. Resultater fra denne studien skal sendes inn til EMA innen mars 2023 (betingelse for MT), men Janssen opplyser at resultatene fra studien nå forventes først i begynnelsen av 2024. Studien er oppsummert i tabell 4.

Tabell 4 Oppsummering av PAPILLON-studien

<b>Studie</b>	PAPILLON ( <a href="#">NCT04538664</a> )
<b>Design</b>	Fase III, åpen, multisenter
<b>Populasjon</b>	Pasienter $\geq 18$ år med avansert eller metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon med EGOC-status 0 eller 1 Estimert n = 300
<b>Intervensjon</b>	Amivantamab, pemetreksed, karboplatin
<b>Komparator</b>	Pemetreksed, karboplatin
<b>Primære utfallsmål</b>	PFS (vurdert av BICR ved bruk av RECIST v1.10)
<b>Utvalgte sekundære utfallsmål</b>	ORR, DOR, OS

### 3. Oppsummering og vurdering

Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet av amivantamab (Rybrevant) til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon i tråd med bestilling ID2021\_107. Godkjent indikasjon begrenser bruk til pasienter hvor platinumbasert behandling har mislyktes, og metodevurderingen er derfor begrenset til bruk i 2. linje eller senere.

Pasienter med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon er en liten undergruppe av NSCLC, hvorav de fleste har manglende effekt av EGFR TKI, og har ifølge klinikerinnspill et betydelig behov for nye behandlingsalternativer. Med dagens standardbehandling som amivantamab antas å erstatte i størst grad, docetaxel etter at platinumbasert kjemoterapi, har rundt 10-15 % av pasientene effekt (9).

Amivantamab er et antistoff-legemiddelkonjugat, som fikk MT ved NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon i november 2021 basert på den enarmede fase Ib-studien CHRYSALIS. Studien viser en ORR på 43 %, og EMA konkluderer i EPAR med at responsvarighet på 11 måneder tyder på en effekt som er av betydning for pasienten. EMA vurderer videre at sikkerhetsprofilen til amivantamab er håndterbar og fordelaktig framfor kjemoterapi. Legemiddelverket vurderer at studiepopulasjonen i CHRYSALIS er representativ for norske pasienter.

CHRYSALIS er imidlertid en tidlig fase eksplorativ studie, med et intermediært utfallsmål som primært endepunkt (ORR). Det ukontrollerte studiedesignet gjør at det ikke er mulig å utelukke i hvor stor grad ukjente og kjente faktorer hos den inkluderte populasjonen påvirker resultatene. I tillegg er størrelsen av studien relativt liten og av kort varighet. Dette gjør at det er stor usikkerhet knyttet til størrelsen av effekten av amivantamab.

Den betingede MTen til Rybrevant forplikter MT-innehaver til å sende inn resultater fra studien PAPILLON, som ventes i starten av 2024. I PAPILLON sammenlignes amivantamab + kjemoterapi med kjemoterapi i 1. linje. Studiepopulasjon og komparator i denne studien synes å være relevant for norsk klinisk praksis, og kan potensielt danne grunnlag for å beregne relativ effekt ved 1. linjebehandling.

Statens legemiddelverk, 10-10-2022

Elisabeth Bryn

enhetsleder

Ane Funderud

seniorrådgiver

## Referanser

1. Kreftregisteret. Temaside lungekreft. 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Lungekreft/>
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. 2021. Tilgjengelig fra: [https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20lungekreft%20mesoteliom%20og%20thymom.pdf/\\_attachment/inline/f06d10a9-1ca8-441c-bca0-cd419794def7:b0999be9a91b6b4f19b747b107c061f6502821d4/Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20lungekreft%20mesoteliom%20og%20thymom.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20lungekreft%20mesoteliom%20og%20thymom.pdf/_attachment/inline/f06d10a9-1ca8-441c-bca0-cd419794def7:b0999be9a91b6b4f19b747b107c061f6502821d4/Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20lungekreft%20mesoteliom%20og%20thymom.pdf)
3. Store norske leksikon. Lungekreft. 2022. Tilgjengelig fra: <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. 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.
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Rybrevant.
7. Vasconcelos P, Gergis C, Viray H, Varkaris A, Fujii M, Rangachari D, et al. EGFR-A763\_Y764insFQEA Is a Unique Exon 20 Insertion Mutation That Displays Sensitivity to Approved and In-Development Lung Cancer EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *JTO Clin Res Rep* 2020;1(3).
8. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Docetaxel Kabi. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-kabi-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-kabi-epar-product-information_no.pdf)
9. EMA. European Public Assessment Report Rybrevant. 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant>

## Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent (vedlagt separat)



Oslo den 19. september 2022

### Kommentarer til ID2021\_107 Metodevurdering av Rybrevant

Janssen takker for Legemiddelverket (SLV) sin rapport og setter pris på innspillmuligheten.

Vi mener at rapporten ikke i tilstrekkelig grad oppsummerer innsendt dokumentasjon og heller ikke gir beslutningstakerne et tilstrekkelig godt og riktig beslutningsgrunnlag. Når SLV velger å se bort ifra innsendt dokumentasjon fra Janssen som kan bidra til å belyse relativ effekt, tilfører dessverre ikke rapporten ny relevant informasjon for beslutningstakerne, utover det Europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) publiserte allerede 14. oktober 2021 i sin CHMP rapport (EPAR).

SLV skriver at det er betydelig behov for nye behandlinger, men konkluderer i rapporten etter vår mening ikke tydelig nok med at det kan forventes betydelig mereffekt av Rybrevant som andrelinjebehandling av pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon. SLV konkluderer heller ikke med at selv om størrelsen på mereffekten kan være usikker, så er usikkerheten i tråd med eller lavere enn det som er vanlig for en slik indikasjon. Janssen ber derfor om at følgende innspill om mereffekt og alvorlighet for behandling av en svært liten pasientpopulasjon tas med i betraktningen og konklusjonen av metodevurderingen:

- Rybrevant gir betydelig mereffekt. Data fra studien CHRYSALIS viser en median overlevelse på 22,8 måneder (17.48 til kan ikke anslås)<sup>1</sup> i en pasientpopulasjon som SLV vurderer som generelt representativt for norsk klinisk praksis<sup>2</sup>. Dette utgjør en betydelig merverdi sammenlignet med en 12-måneders overlevelse på 30% for pasienter med metastatisk lungekreft, ifølge rapporten. Merverdien støttes ytterligere av NICE sin vurdering, som stadfester at Rybrevant innfrir kriteriene for et «*life-extending treatment at the end of life*», som inkluderer «*There is sufficient evidence to indicate that the treatment offers an extension to life, [...], compared to current NHS treatment, [...]*»<sup>3</sup>. EMA vurderte i tillegg at sikkerhetsprofilen til Rybrevant er håndterbar og fordelaktig framfor kjemoterapi.
- Alvorlighet står sentralt i beslutningsprosessen, og er derfor viktig å estimere selv i en forenklet analyse. SLV konkluderer med at pasientpopulasjonen fra studien CHRYSALIS er representativt for norsk klinisk praksis, med en median alder på 62 år. Den generelle norske befolkningen på 62 år vil ha 18,3 forventete gode leveår igjen. Med en 12-måneders overlevelse på 30% med dagens behandling kan det anslås et gevinst på ca. 1 QALY med dagens standardbehandling. Dette resulterer i et prognosetap på noe over 17 QALY for pasienter med NSCLC med EGFR ekson 20

<sup>1</sup> European Medicines Agency. RYBREVANT® (amivantamab) EPAR public assessment report 2022: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybrevant-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybrevant-epar-public-assessment-report_en.pdf).

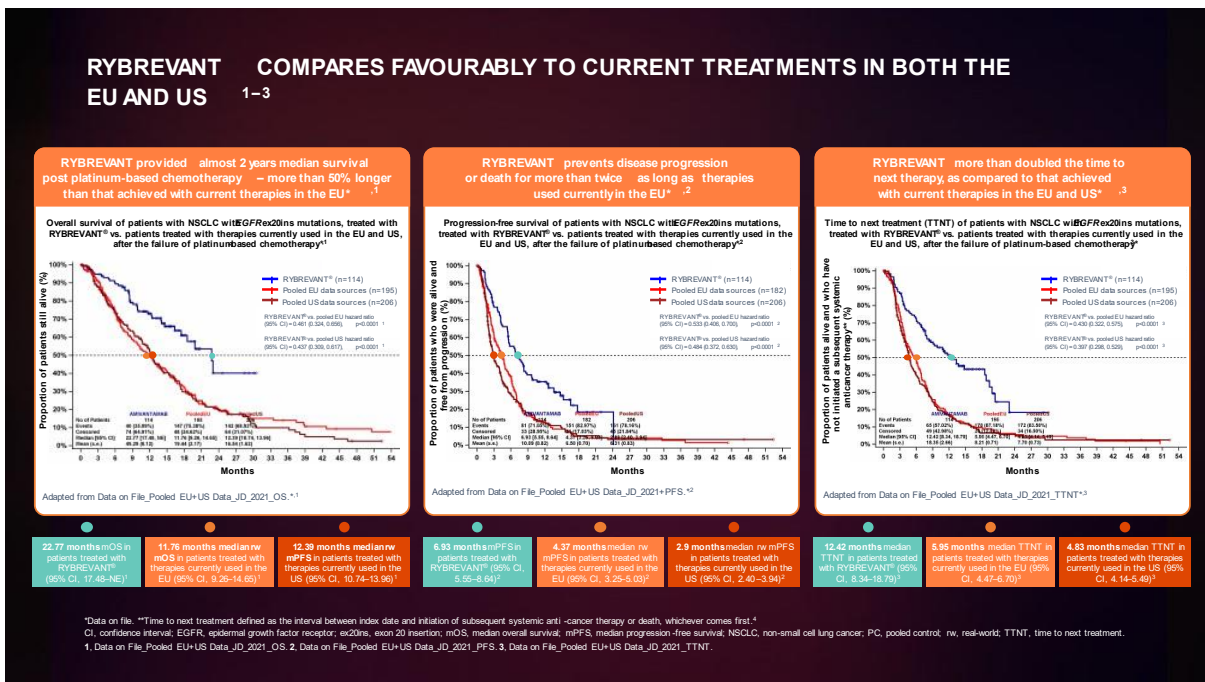
<sup>2</sup> Det gjelder kjønnsfordelingene, alder, ECOG status og røykehistorie.

<sup>3</sup> NICE, Appraisal consultation document, Rybrevant, <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10729/documents/129>; NICE, Appraising life-extending, end of life treatments; <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG387/documents/appraising-life-extending-end-of-life-treatments-paper2>

innsettingsmutasjon som har fått platinabasert behandling.<sup>4</sup> Beregningen over viser at lungekreft er en meget alvorlig sykdom med stort helsetap og betydelig behov for behandlingsalternativer for denne pasientgruppen.

- Rybrevant vil brukes til behandling av en svært liten pasientpopulasjon. Basert på Janssen og SLV sine anslag vil det være 7–10 pasienter årlig som kan være aktuell for behandling med Rybrevant. En svært liten pasientgruppe gjør det også vanskeligere å fremskaffe god dokumentasjon av nytten til behandlingen. Dette bør anerkjennes i vurderingen av innsendt dokumentasjon, og fremheves usikkerhet av resultatene er i tråd med eller lavere enn det som vanligvis kan forventes for en slik indikasjon og pasientgruppe. Det bør også nevnes at en så liten pasientpopulasjon vil medføre forutsigbare og begrensede budsjettkonsekvenser.

Janssen har levert data og en indirekte analyse som inkluderer flere komparatorer enn kun docexatel. I analysen blir pasientkarakteristika vektet for å kunne sammenligne Rybrevant med standardbehandlinger i EU og USA. Sammenlignet med Real World Evidence (RWE) data fra EU og USA viser Rybrevant signifikant klinisk mer effekt. Figuren under viser at Rybrevant øker median overlevelse etter platinabasert behandling med over 50 % og doubler tiden frem til PFS for pasientgruppen, sammenlignet med dagens standardbehandling brukt i EU.



Kilde: Janssen, Data on File. Amivantamab For The Treatment Of Adult Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With Activating Epidermal Growth Factor Exon 20 Insertion Mutations, After Failure Of Platinum-Based Therapy - Adjusted Treatment Comparison Versus Standard Of Care From Real-World Evidence Sources (N=114, 30 March 2021 CHRYSALIS Analysis). 2021.

<sup>4</sup> Anslaget stemmer overens med lignende anslag, som for eksempel for ID2015\_006 og ID2015\_021.

Resultatene er konsistente på tvers av regioner og utfallsmål. I tillegg til RWE, angis i EPAR at Opdivo studien viste en OS på 9 måneder for nivolumab og 11.5 måneder for docetaxel. Rybrevant doubler overlevelse til denne pasientgruppen. Janssen mener at disse resultater burde vært omtalt i rapporten. SLV har heller ikke diskutert resultatene med innspill fra eksperter i norsk klinisk praksis for å uttale seg om sannsynligheten eller størrelsen av mereffekt. Tvert imot synes rapporten å legge opp til at en beslutning kan utsettes frem til resultater fra PAPILLON er tilgjengelig. Det er viktig å understreke at PAPILLION studien undersøker sikkerhet og effekt av Rybrevant *i en annen pasientpopulasjon*. Data fra denne studien vil derfor ikke vil kunne brukes som beslutningsstøtte for innføring av Rybrevant som annenlinjebehandling i den aktuelle pasientgruppen.

Rybrevant er et nytt legemiddel til en svært liten gruppe norske lungekreftpasienter med meget alvorlig sykdom. Disse pasientene har et udekket medisinsk behov i Norge. Vi håper våre innspill om forventet mereffekt og alvorlighet tas i betraktning når saken skal opp hos beslutningstakere.