

Lægemidlets navn: OSIMERTINIB

Kontaktperson:

Karin Holmskov Hansen

Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital (OUH)

Overlæge og Formand for DOLG (Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe)

Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C. Telefonnummer: 65412990

E-mailadresse: karin.holmskov@rsyd.dk

1: *Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?*

Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe v/ Anders Mellempgaard og Karin Holmskov

2: *Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?*

Mini MTV'en har været rundsendt til DOLG's medlemmer og godkendt på DOLG møde 10.03.16.

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: *På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?*

Fremskredet ikke-småcellet lunge cancer med aktiverende mutation i EGFR genet (G719X, exon 19 deletion, L858R, L861Q), efter svigt af tidligere behandling med EGFR TKI og tilkomst af T790M mutation, eller som primær behandling ved aktiverende mutation i EGFR genet og samtidig T790M mutation.

4: *Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?*

EGFR TKI bruges til pallierende behandling af EGFR mutations positive lungecancertilfælde i fremskredet stadie. Den primære behandling er 1 eller 2. generations EGFR tyrosinkinase hæmmer (TKI) (gefitinib, erlotinib, afatinib) som gives til progression. I halvdelen af tilfældene skyldes resistens tilkomst af en T790M mutation. Kun ganske sjældent er T790M tilstede inden behandling med EGFR TKI.

Baseret på Lungecancer registrets 2014 tal, hvor der i alt i Danmark blev registreret 4634 nye tilfælde af lunge cancer, og da 7-10 % af alle adenocarcinomer (40 % = 1840/år) har en EGFR mutation, så antager vi at 130-180 patienter årligt diagnosticeres med en EGFR positiv lungecancer. Ca. 30-40 % får kurativt intenderet behandling (operation eller stråle/kemoterapi) hvor EGFR TKI ikke indgår, men 50-80 % af disse patienter får tilbagefald hvor EGFR TKI ofte vil blive brugt. Det samlede antal patienter som behandles med 1 eller 2. generations EGFR TKI er af størrelsesordenen 130-140. Af disse vil halvdelen have udviklet en T790M mutation, og vil være kandidater til osimertinib behandling, om end ikke alle vil få behandlingen på grund af ringe almentilstand eller af andre grunde. Ganske få patienter (sandsynligvis mindre end 5) vil have

<p>T790M mutation samtidigt med aktiverende EGFR mutation på diagnosetidspunktet. Det skønnede antal patienter som årligt skal begynde behandling med osimertinib er dermed 50.</p>
<p>5: <i>På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis?</i></p> <p>Osimertinib er det første 3. generations EGFR TKI, og åbner mulighed for bedre og mere skånsom behandling end alternativet som er kemoterapi. Patienter som skal behandles kan identificeres ved vævs eller plasma prøve for T790M. Osimertinib har i en periode været brugt til et antal patienter som forsøgsbehandling på Herlev og Odense hospitaler samt Rigshospitalet.</p>
<p>6: <i>Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.</i></p> <p>Der er foretaget litteratur søgning på Pubmed med søgetermerne: NSCLC og AZD9291. Kun publikationer i peer reviewed journals blev medtaget og kun såfremt originale data blev præsenteret. Søgningen blev foretaget 8 februar 2016. Der blev identificeret en publikation: Jänne,P, Yang J, Kim D. AZD9291 in EGFR Inhibitor–Resistant Non–Small–Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 372:1689-1699.</p>
<p>7: <i>Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.</i></p> <p>Der er tale om prospektive kohorte studier hvorfor evidens graden er 2B</p>
<p>8: <i>Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime</i></p> <p>Der er fuld overensstemmelse mellem den behandling der er givet i studierne, og den kommende brug til danske patienter mht. alle parametre som f eks patient selektion, dose og varighed.</p>
<p>9: <i>Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?</i></p> <p>De vigtigste inklusions kriterier i AURA2 var: Alder 18 eller højere, bekræftet NSCLC diagnose, påvist EGFR mutation (G719X, exon 19 deletion, L858R, L861Q) eller klinisk benefit af tidligere EGFR TKI behandling, billedmæssig progression på tidligere EGFR TKI behandling, for største delen af patienternes vedkommende påvist T970M mutation, WHO performance status 0-1. De vigtigste eksklusionskriterier var nedsat lever og nyrefunktion, forlænget QTc interval, symptomgivende hjerne- eller medullakomprimerende metastaser.</p> <p>Kun et studie (AURA2 er rapporteret i peer reviewed publikation (Janne NEJM 2015), men godkendelsen af osimertinib hviler desuden på data fra Fase I-II studiet AURAex.</p> <p><i>Baseline</i>-karakteristika for den samlede studiepopulation (AURAex og AURA2) var følgende: gennemsnitsalder 63 år, 13 % af patienterne var ≥75 år gamle, kvinder (68 %), hvide (36 %), asiater (60 %). Alle patienter havde fået mindst én type behandling tidligere. 31 % (N=129) havde fået mindst 1 tidligere behandling (kun EGFR-TKI-behandling), 69 % (N=282) havde fået 2 eller flere tidligere behandlingstyper. 72 % af patienterne havde aldrig røget, 99 % af patienterne havde <i>World Health Organization</i> (WHO)-funktionsstatus 0 eller 1, og 39 % af patienterne havde hjernemetastaser (stabil i mindst 4 uger og uden behov for kortikosteroider). Størstedelen af patienterne (83 %) havde viscerale metastaser ved <i>baseline</i>. Den gennemsnitlige opfølgingsvarighed var 6,9 måneder i AURAex og 6,7 måneder i AURA2.</p>
<p>10: <i>Hvad er effekten, berunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?</i></p> <p>Forskellige effektmål er rapporteret og ingen af disse kan antages at være optimale. En vurdering af osimertinib hviler derfor på den samlede vurdering af flere effektmål (se nedenfor). Progressionsfri overlevelse er hyppigt anvendt i cancer studier og angives ofte for NSCLC i</p>

anden linje at være 3-6 mdr. For osimertinib sås PFS på omkring 10 mdr.

	Fase I	Fase II		
Effektparameter ¹	AURA (FI- udvidelse) (N=63)	AURAex (Fase II) (N=201)	AURA2 (N=210)	Samlet (N=411)
Objektiv responsrate ^{2,3} % (95 % KI)	62 (48; 74)	61(54; 68)	71 (64; 77)	66 (61; 71)
Responsvarighed (DoR) ³ Median, måneder (95 % KI)	9,7 (8,3; NE)	NE (NE; NE)	7,8 (7,1; NE)	NE (8,3; NE)
% DoR længere end 6 måneder (95 % KI)	72 (54; 84)	83 (74; 89)	75 (65; 82)	78 (72; 84)
Sygdomskontrol-rate (DCR) ³ % (95 % KI)	95 (86; 99)	90 (85; 94)	91 (87; 95)	91 (88; 94)
Progressionsfri overlevelse Median, måneder (95 % KI)	11 (7; 15)	NE (8,1; NE)	8,6 (8,3; 9,7)	9.7 (8,3; NE)

11: *Hvilke risici, bivirkninger eller andre uønskede konsekvenser er der ved behandling med lægemidlet?*

Bivirkningsprofilen er generelt mildere end sædvanligvis ved behandling af NSCLC og således også mildere end ved behandling med 1. og 2. generations EGFR TKI. Ud af 253 patienter som fik osimertinib måtte 7 (3%) ophøre med behandling grundet bivirkninger.

Følgende bivirkninger er observeret:

MedDRA SOC	MedDRA-term	CIOMS-beskrivelse/ samlet frekvens (alle CTCAE-grader) ^b	Frekvens af CTCAE-grad 3-4
Luftveje, thorax og mediastinum	Interstitiel lungesygdom ^c	Almindelig (2,7 %) ^d	0,7 %
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Meget almindelig (42 %)	1 %
	Stomatitis	Meget almindelig (12 %)	0 %
Hud og subkutane væv	Udslæt ^e	Meget almindelig (41 %)	0,5 %
	Tør hud ^f	Meget almindelig (31 %)	0 %
	Paronychion ^g	Meget almindelig (25 %)	0 %
	Pruritus	Meget almindelig (14 %)	0 %
Undersøgelser	Nedsat antal trombocytter ^h	Meget almindelig (54 %)	1,2 %
	Nedsat antal leukocytter ^h	Meget almindelig (67 %)	1,2 %
	Nedsat antal neutrofiler ^h	Meget almindelig (33 %)	3,4 %

^a Data er kumulative fra AURA-forlængelsesstudiet (fase II) og AURA2-studiet; kun bivirkninger hos patienter, der fik mindst én dosis osimertinib er medtaget.

^b National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.

^c Inkluderer tilfælde inden for termgruppen: Interstitiel lungesygdom og pneumonitis.

^d Der blev indberettet 4 tilfælde af CTCAE-grad 5 (dødelige).

^e Inkluderer tilfælde inden for termgruppen udslæt: Udslæt, generelt udslæt, erytematøst udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, pustuløst udslæt, erytem, folliculitis, akne, dermatitis og acneiform dermatitis.

^f Inkluderer tilfælde inden for termgruppen: Tør hud, hudfissurer, xerose, eksem.

^g Inkluderer tilfælde inden for termgruppen: Neglelejesygdom, neglelejeinflammation, neglelejemhed, neglemisfarvning, neglesygdom, negledystrofi, negleinfektion, negleriller, onykoklase, onykolyse, onykomadose, paronychion.

^h Repræsenterer incidensen af laboratoriefund, ikke af rapporterede bivirkninger.

12: *Kendes der til eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt?*

Osimertinib indgår i en række igangværende forsøg, både randomiserede studier overfor kemoterapi og andre EGFR TKI, i nye kombinationer og i første linje. Resultaterne af disse studier kan ændre indikationsområdet for osimertinib i fremtiden.

Spørgsmål 13-14: Patient

13: <i>Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser?</i>
Da alternativet til patienterne er kemoterapi eller i nogle tilfælde ingen behandling så medfører behandling med osimertinib en bedre chance for sygdoms kontrol og livskvalitet. De set bivirkninger er lette og sjældent årsag til ophør med behandling.
14: <i>Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet?</i>
Der foreligger ikke data fra de kliniske studier som belyser disse forhold. Se dog ovenfor.

Spørgsmål 15-20: Organisation

15: <i>Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?</i>
Der er tale om oral behandling som udleveres til patienten ligesom andre EGFR TKI. Der er derfor ingen specielle forhold eller krav der gælder brugen af osimertinib.
16: <i>Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?</i>
Nej, osimertinib opbevares ved stuetemperatur.
17: <i>Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?</i>
Da osimertinib udgør en yderligere behandlingsmulighed vil levetiden for patienter som får denne behandling blive længere hvilket vil medføre højere forbrug af røntgen undersøgelser og blodprøver. Behandling med osimertinib i anden linje er et alternativ til iv-behandling hver 3. uge med et platinbaseret kombinationskemoterapiregime evt med efterfølgende maintenance behandling. I de tilfælde, hvor osimertinib vælges i stedet for iv-behandling frigøres ressourcer (behandlingslejer og sygeplejeresourcer) på Onkologisk Afdeling, som vil kunne anvendes til andre patienter. Osimertinib gives per oralt og kan udleveres ved konsultationen uden brug af behandlingslejer og kræver ikke fremmøde hver 3. uge, men kan udleveres hver 4-8. uge, når først patienten er i stabil fase.
18: <i>Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?</i>
Se ovenfor.
19: <i>Hvordan påvirker varetagelse af behandling med lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (for eksempel som følge af ændringer i patientforløbet pga. den nye behandling)?</i>
Osimertinib behandling vil kunne foregå i de sædvanlige rammer og vil ikke kræve organisatoriske ændringer. Dog vil T790M test skulle foretages på patienter som progredierer på 1/2. generations EGFR TKI før evt. behandling med osimertinib. Denne prøve kan kræve en ny biopsi men kan i nogle tilfælde også udføres på plasma. Der skal testes ca. 100 patienter for at identificere de 50 som forventes behandlet. Biopsier vil primært blive taget på lungemedicinske afdelinger og prøverne vil blive undersøgt på patologi afdelinger.

Spørgsmål 20-24: Økonomi

20: <i>Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?</i>
Osimertinib behandling medfører ikke etableringsudgifter.
21: <i>Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?</i>
Som nævnt skønnes det at 50 patienter årligt begynder behandling med osimertinib, og at behandlingen gives i median 10 mdr. Behandling med et 3. generations EGFR TKI vil skubbe kemoterapi til 3.linje. Det forventes at indførelse af osimertinib vil forbedre overlevelsen for denne patientgruppe og dette vil medføre et større forbrug af ambulante besøg, supportive care og billedundersøgelser og blodprøver. Da der ikke er publiceret data på overlevelses gevinst ved osimertinib kan størrelsen af dette forbrug ikke beregnes.
22: <i>Hvad er mer-/ mindre udgiften pr. patient pr. år?</i>
Der er indgået en såkaldt innovativ aftale mellem Amgros og leverandøren, hvorfor behandlingsprisen ikke kan offentliggøres.
23: <i>Hvilken mer-/ mindre udgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?</i>
Andre sektorer påvirkes ikke negativt af indførelse af osimertinib.
24: <i>Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?</i>
Antallet af patienter som vil få osimertinib behandling er usikkert (+/- 30/år). Medicin udgifterne tilsvarende usikre. Det forventes at der indledningsvis efter godkendelse vil være lidt flere patienter der tilbydes behandling end forventet antal pr år på sigt, idet der er en kohorte af patienter med kendt EGFR mutation og tidligere/aktuel TKI der ved progression vil være oplagte kandidater til rebioptering og behandling med osimertinib, såfremt der påvises T790M.

Øvrige kommentarer

DOLG anbefaler at osimertinib indføres som behandling af EGFR muteret NSCLC efter progression på 1./2. anden generations TKI, og DOLG vil følge brugen af osimertinib efter indførelse i en periode hvis længde kan aftales.

Evidenstabel over inkluderede studier i mini-MTV'en

	Studiedesign	Studieperiode	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensniveau (Oxford)¹
	<p>Angiv studiets design.</p> <p>For eksempel systematisk review, randomiseret kontrolleret forsøg (RCT), kohortestudie, case-kontrol studie etc.</p> <p>Såfremt det er et multicenterstudie angives dette.</p>	<p>Angiv periode hvor data er indsamlet med måned og årstal.</p>	<p>Beskriv patientgruppe, herunder antal patienter i interventionsgruppe og evt. kontrolgruppe etc.</p>	<p>Angiv resultater inkl. konfidensintervaller.</p>	<p>Beskriv forhold som kan have betydning for vurdering af studiets resultater.</p> <p>For eksempel omfanget af frafald, studiepopulationens størrelse, follow up-periodens længde, overførbare til dansk behandlingsregime etc.</p>	<p>Angiv evidensniveau ifølge Appendix 2.</p> <p>Vurder studiets interne validitet.</p>
n	<p>Kontrolleret single arm studie, variable doser, med extension kohorte.</p>	<p>Marts 2013 til august 2014</p>	<p>Patienter med: Ikke småcellet lungecancer, aktiverende EGFR mutation og/eller tidligere effekt af behandling med EGFR TKI (Jackson kriterier), progression i sygdom. 253 blev inkluderet i forskellige subgrupper idet studiets design udviklede sig under forsøgets forløb (adaptivt design)</p>	<p>Responstrate: Ud af 239 patienter havde 123 (51%) et partielt (122) eller komplet respons (1). 78 (33%) opnåede stabil sygdom, 34 (14%) havde progressiv sygdom og 4 (2%) kunne ikke vurderes. Blandt 105 patienter som havde et bekræftet respons havde 85% respons på > 6 mdr. PFS var 8.2 mdr. Data er mht respons ikke helt modne så der er en del censurerede observationer.</p>	<p>Der er ikke data fra randomiserede studier endnu. Vi kan derfor kun sammenholde effektparametre med sammenlignelige studier hvor median PFS for kemoterapi til NSCLC typisk er 3-6 mdr i første linje, 2-4 mdr i anden linje, altså klar dårligere.</p>	<p>2b</p> <p>Ud fra sædvanlige betragtninger savnes en kontrol gruppe men studiet er velbeskrevet og relevant. Undersøgelsens resultater kan overføres direkte til den kliniske virkelighed. Den interne validitet vurderes derfor til moderat til høj.</p>