

# Medicinrådets vurdering af dacomitinib til behandling af uhelbredelig ikke- småcellet lungekræft med aktiverende EGFR- mutation

### Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler og indikationsudvidelser vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

### Om vurderingen

Vurderingen af et nyt lægemiddel er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

### Dokumentoplysninger

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Godkendelsesdato    | 25. september 2019 |
| Ikrafttrædelsesdato | 25. september 2019 |
| Dokumentnummer      | 57114              |
| Versionsnummer      | 1.0                |

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 25. september 2019

## Indhold

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1     | Lægemiddelinformationer.....   | 3  |
| 2     | Medicinrådets konklusion.....  | 3  |
| 3     | Forkortelser.....  | 4  |
| 4     | Formål.....  | 6  |
| 5     | Baggrund.....  | 6  |
| 6     | Metode.....  | 7  |
| 7     | Litteratursøgning.....   | 8  |
| 8     | Databehandling.....  | 8  |
| 9     | Lægemidlets værdi.....   | 9  |
| 9.1   | Konklusion klinisk spørgsmål 1.....                                    | 9  |
| 9.1.1 | Gennemgang af studier.....   | 11 |
| 9.1.2 | Resultater og vurdering.....   | 12 |
| 9.1.3 | Evidensens kvalitet.....   | 16 |
| 9.1.4 | Konklusion for klinisk spørgsmål 1.....                                | 17 |
| 10    | Andre overvejelser.....  | 18 |
| 11    | Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....    | 18 |
| 12    | Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....          | 18 |
| 13    | Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....                   | 18 |
| 14    | Referencer.....  | 20 |
| 15    | Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet..... | 22 |
| 16    | Versionslog.....   | 23 |
| 17    | Bilag 1: GRADE-evidensprofiler.....                                    | 24 |
| 17.1  | Cochrane Risk of Bias.....   | 24 |
| 17.2  | GRADE-evaluering af evidenskvaliteten.....                             | 26 |
| 18    | Bilag 2: Inklusions og eksklusionskriterier.....                       | 27 |

## 1 Lægemiddelinformationer

| <b>Lægemidlets oplysninger</b> |  |
|--------------------------------|--|
| Handelsnavn                    | Vizimpro   |
| Generisk navn                  | Dacomitinib  |
| Firma                          | Pfizer   |
| ATC-kode                       | L01XE47  |
| Virkningsmekanisme             | 2.-generations epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR) tyrosinkinasehæmmer (TKI)  |
| Administration/dosis           | Tablet 45 mg én gang dagligt indtil progression eller intolerable bivirkninger. Tabletter fås som 45, 30 og 15 mg.   |
| EMA-indikation                 | Førstelinjebehandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med aktiverende epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)-mutationer. |

## 2 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at dacomitinib til patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutation giver en **negativ værdi** sammenlignet med osimertinib. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

### Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold, er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

### 3 Forkortelser

|          |  |
|----------|--|
| ARR:     | Absolut risikoreduktion  |
| CI:      | Konfidensinterval ( <i>Confidence Interval</i> )   |
| CHMP:    | <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>  |
| CNS:     | Centralnervesystemet   |
| DOR:     | Responsvarighed ( <i>Duration Of Response</i> )  |
| EGFR:    | Epidermal vækstfaktorreceptor ( <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )  |
| EMA:     | Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )  |
| EORTC-   |  |
| CTAE:    | <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> |
| EORTC    |  |
| QLQ-C30: | <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>            |
| EPAR:    | <i>European public assessment report</i>   |
| GRADE:   | System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )       |
| HR:      | <i>Hazard ratio</i>  |
| IASLC:   | <i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>  |
| ITT:     | <i>Intention to treat</i>  |
| NSCLC:   | Ikke små-cellet lungekræft ( <i>Non-small-cell lung cancer</i> )   |
| OR:      | <i>Odds ratio</i>  |
| ORR:     | Objektiv responsrate ( <i>overall response rate</i> )  |
| OS:      | Overlevelse ( <i>Overall survival</i> )  |
| PFS:     | Progressionsfri overlevelse ( <i>Progression-free survival</i> )   |
| PICO:    | <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>   |
| RECIST:  | <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>  |
| RR:      | Relativ risiko   |
| SAE:     | Alvorlig uønsket hændelse ( <i>Serious Adverse Event</i> )   |
| TKI:     | Tyrosinkinasehæmmer ( <i>Tyrosine kinase inhibitor</i> )   |

TNM: *Tumor, Node, Metastasis* klassifikation for lungekræft

## 4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af dacomitinib til behandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med aktiverende epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)-mutationer, er at vurdere den værdi, lægemidlet har i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe.

Med udgangspunkt i vurderingen og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros beslutter Medicinrådet, om dacomitinib kan anbefales som mulig standardbehandling.

## 5 Baggrund

### *NSCLC med aktiverende EGFR-mutationer*

I 2017 blev 4.856 danskere diagnosticeret med lungekræft [1], og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [2]. Lungekræft inddeles i fire stadier (I-IV) afhængigt af udbredelsesgrad [3]. Stadietopdelingen foretages jævnfør *Tumor, Node, Metastasis* (TNM)-klassifikation for lungekræft. De epidemiologiske data i dette afsnit stammer fra TNM version 7-klassifikationen. TNM 8 er efterfølgende indført i Danmark [3]. Stadie III betyder, at tumor enten har en vis størrelse, indvækst i nærliggende struktur eller spredning til regionale lymfeknuder. Metastatisk lungekræft betegnes som stadie IV og er uhelbredelig. Nogle patienter med lungekræft i stadie III betragtes også som havende uhelbredelig lungekræft og behandles som patienter i stadie IV.

Der findes to overordnede typer lungekræft: småcellet lungekræft og ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Ca. 85 % af de patienter, som blev diagnosticerede med lungekræft i Danmark i 2017, havde NSCLC. Ca. 25 % af patienterne med uhelbredelig NSCLC har planocellulær tumor og ca. 75 % af ikke-planocellulær tumor. Langt de fleste ikke-planocellulære tumorer er adenokarcinomer [1].

Der kendes flere biomarkører for NSCLC, hvoraf enkelte har betydning for behandlingen og prognosen. En undergruppe af disse er aktiverende EGFR-mutationer, der findes hos ca. 8 % af de testede patienter med adenokarcinomer, hvor mutationsraten er højest [1,4–6]. Ifølge Dansk Lunge Cancer Gruppens årsrapport var der registreret 161 patienter i Danmark i 2017, som havde en aktiverende EGFR-mutation. Det reelle antal af lungekræftpatienter med en aktiverende EGFR-mutation er formodentlig omkring 200, da EGFR-status ikke var registreret for 18,7 % af patienter med adenokarcinom [1].

Ca. 1/3 af patienter med NSCLC og en aktiverende EGFR-mutation vil i deres sygdomsforløb progrediere med metastaser til centralnervesystemet (CNS) [7,8]. Patienter med CNS-metastaser oplever betydelig morbiditet og reduceret livskvalitet, ofte med neurologiske symptomer og kognitiv påvirkning.

### *Nuværende behandling*

For uhelbredelig NSCLC er behandlingsmålet symptomlindring og levetidsforlængelse. Behandlingen er systemisk i form af kemoterapi, immunterapi eller targeteret behandling [1,6,9]. Patienter med en aktiverende EGFR-mutation får targeteret behandling i form af en EGFR-tyrosinkinasehæmmer (EGFR-TKI) som førstelinjebehandling. Patienter med aktiverende EGFR-mutation har en længere forventet overlevelse end patienter med NSCLC uden aktiverende EGFR-mutation, hvis de får targeteret behandling.

Gefitinib, afatinib og erlotinib blev tidligere ligestillet til førstelinjebehandling af Rådet for Dyr Sygehusmedicin (RADS). Osimertinib blev d. 10. april 2019 anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling i første linje til patienter med uhelbredelig NSCLC og aktiverende EGFR-mutation. I dansk klinisk praksis anvendes osimertinib efter anbefalingen som førstevalg.

Fagudvalget vurderer, at omkring 140 patienter (ud af estimatet på ca. 200 patienter som har en EGFR-aktiverende mutation) årligt er kandidater til førstelinjebehandling med EGFR-TKI [1]. Targeteret behandling benyttes kun til patienter med uhelbredelig sygdom. Nogle patienter med EGFR-aktiverende mutation vil få kurativt intenderet behandling for lungekræft i et tidligere stadie. Behandlingen med EGFR-TKI gives indtil sygdomsprogression eller intolerable bivirkninger. Patienter, der progredierer under førstelinjebehandling med osimertinib, bliver derefter typisk behandlet jævnfør retningslinjerne for ikke-planocellulær NSCLC [9].

### *Anvendelse af det nye lægemiddel*

Dacomitinib er en andengenerations EGFR-TKI, der virker gennem hæmning af EGFR-signalering. Ved at blokere EGFR mindsker dacomitinib tumors vækst samt spredning.

Dacomitinib opnåede markedsføringstilladelse fra det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) den 2. april 2019 for indikationen: førstelinjebehandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC med aktiverende epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)-mutationer.

Dacomitinib administreres peroralt. Standarddosis er 45 mg én gang dagligt. Behandling med dacomitinib fortsætter indtil progression eller intolerable bivirkninger.

## 6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 15. maj 2019. Ansøgers endelige ansøgning blev modtaget den 12. juni 2019. Vurderingen af dacomitinib til NSCLC med aktiverende EGFR-mutationer er behandlet i Medicinrådets 12-ugersproces. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

**Fra evidens til kategori.** Medicinrådet vurderer værdien af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Både den relative og absolutte effekt indgår i kategoriseringen af et lægemiddel. Dette foregår i en trinvis proces. Fagudvalget kategoriserer først den relative foreløbige kategori på baggrund af væsentlighedskriterierne og den absolutte foreløbige kategori på baggrund af de præspecificerede mindste klinisk relevante forskelle. Her er der tale om en ren kvantitativ proces. Herefter fastlægger fagudvalget den aggregerede kategori for hvert effektmål ved at sammenholde de foreløbige kategorier. Her kan fagudvalget inddrage deres kliniske indsigt. Når den samlede kategori for lægemidlets værdi skal fastlægges, sammenejer fagudvalget alle effektmål. Effektmålenes kategorier kombineres med effektmålenes vægt, og eventuelle kliniske overvejelser inddrages. Den samlede kategorisering af lægemidlets værdi er således delvis en kvantitativ og delvis en kvalitativ proces, hvor der foretages en klinisk vurdering af det foreliggende datagrundlag. Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk værdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.



## 7 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk søgning efter kliniske studier, der undersøgte dacomitinibs effekt og studier, der undersøgte osimertinibs effekt, jf. søgestrengen i protokollen. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen.

Søgningen resulterede i identifikationen af fire publikationer fra to kliniske studier (ARCHER 1050 og FLAURA), som begge er randomiserede, fase III-studier, og som opfylder Medicinrådets præspecificerede kriterier. Studierne kan således bidrage til besvarelsen af det kliniske spørgsmål i protokollen.

Ingen af studierne sammenligner dacomitinib og osimertinib direkte, og der er derfor lavet indirekte analyser. Datagrundlaget for analyserne er baseret på de kliniske studier for de to lægemidler samt EPAR.

**Tabel 1: Oversigt over publikationer anvendt i vurderingen af dacomitinib.**

| Reference   | Studie-ID   | NCT nummer  | Lægemiddel  |
|---|-------------|-------------|-------------|
| Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small cell lung cancer (ARCHER 1050): A randomised, open-label, phase 3 trial.<br>Wu <i>et al.</i> , Lancet oncology, 2017, 18, [10]    | ARCHER 1050 | NCT01774721 | Dacomitinib |
| Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations.<br>Mok <i>et al.</i> , JCO, 2018, 36 [11]              |             |             |             |
| Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer<br>Soria <i>et al.</i> , NEJM, 2018, 378 [12]   | FLAURA      | NCT02296125 | Osimertinib |
| CNS response to osimertinib versus standard epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer<br>Reungwetwattana <i>et al.</i> , JCO, 2018, 36 [13] |             |             |             |

## 8 Databehandling

### Indirekte sammenligning

Ansøger har foretaget en indirekte sammenligning af dacomitinib og osimertinib for at besvare det kliniske spørgsmål.

I ARCHER 1050 er dacomitinib sammenlignet med gefitinib, mens osimertinib i FLAURA er sammenlignet med en blandet komparator-arm bestående af erlotinib og gefitinib. Fagudvalget har i ”Baggrund for behandlingsvejledning for uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft” taget stilling til, at erlotinib og gefitinib kan ligestilles. Her blev der benyttet data fra CTONG0901-studiet [14], der viser, at der ikke er klinisk

betydende forskelle ved førstelinjebehandling imellem gefitinib og erlotinib for effektmålet OS, *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* og frekvensen af *uønskede hændelser grad 3-4*. Udover den direkte sammenligning fra CTONG0901 er der identificeret flere publicerede metaanalyser, som understøtter ligestillingen [15,16].

I fraværet af en direkte sammenligning mellem dacomitinib og osimertinib accepterer fagudvalget at benytte en kvantitativ indirekte sammenligning.

### *Opfølgningstid*

Der er forskellig opfølgningstid i de kliniske studier af dacomitinib og osimertinib. Fagudvalget tager dette i betragtning for de effektmål, hvor det kan have betydning for vurderingen.

### *Vurdering af datagrundlag*

Fagudvalget vurderer, at datagrundlaget for *overall survival* (OS) er så usikkert at det ikke er meningsfyldt at vurdere effektforskellen imellem osimertinib og dacomitinib. Dette uddybes i beskrivelsen af effektmålet.

Der er ikke indleveret data på *CNS-progression* som *time-to-event* effektmål for dacomitinib. Da der ikke indgik patienter med CNS-metastaser i ARCHER 1050 studiet vurderer fagudvalget at denne population kan have en bedre prognose end populationen i FLAURA, hvor 21 % havde hjernemetastaser. Dermed er der, for dette effektmål, for stor forskel på populationerne til at dacomitinib kan sammenlignes med osimertinib.

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

## 9 Lægemidlets værdi

### 9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

*Hvilken klinisk merværdi har dacomitinib til patienter med NSCLC-stadie IIIB-IV med aktiverende EGFR-mutation sammenlignet med osimertinib?*

I tabellen herunder fremgår den samlede kategori for lægemidlet og kvaliteten af den samlede evidens. Tabellen viser også absolutte og relative effektforskelle samt foreløbige og aggregerede værdier.

**Tabel 2: Kategorier og resultater**

| Effektmål                                    | Måleenhed<br>MKRF, defineret i protokol   | Vigtighed | Forskel i absolutte tal   |                        | Forskel i relative tal  |                        | Aggregeret værdi<br>pr. effektmål |
|--|---|-----------|---|------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------------------|
|  |   |           | Forskel (95% CI)  | Foreløbig værdi        | Forskel (95% CI)        | Foreløbig værdi        |                                   |
| Overlevelse                                  | Median forskel<br>3 mdr.  | Kritisk   | ARCHER 1050<br>Dacomitinib: 34,1 mdr. [29,5; 37,7]<br>Gefitinib: 26,8 mdr. [23,7;32,1]  | Kan ikke kategoriseres |                         | Kan ikke kategoriseres | Kan ikke kategoriseres            |
|  | Andel patienter<br>5 %-point forskel efter 12 måneder   |           |   | Kan ikke kategoriseres |                         |                        |                                   |
| CNS-progression                              | Median forskel<br>3 mdr.<br>eller<br>5 %-point forskel efter 12 måneder                       | Kritisk   | ARCHER 1050<br>NR<br>FLAURA <sup>1</sup><br>Osimertinib: NR [16,5; NR]<br>Gefitinib/Erlotinib: 13,9 [8,5; NR]   | Kan ikke kategoriseres |                         | Kan ikke kategoriseres | Kan ikke kategoriseres            |
| Bivirkninger                                 | Andel patienter der ophører<br>behandlingen pga.<br>bivirkninger.<br>5 %-point forskel        | Kritisk   | 10 %-point<br>[-0,6; 34]  | Kan ikke kategoriseres | RR 2,05<br>[0,94; 4,49] | Kan ikke kategoriseres | Negativ værdi                     |
|  | Andel patienter, der oplever en<br>eller flere grad 3-4<br>bivirkninger.<br>5 %-point forskel |           | 36 %-point<br>[18; 62]  | Negativ værdi          | RR 2,14<br>[1,56; 2,94] | Negativ værdi          |                                   |
|  | Gennemgang af<br>bivirkningsprofil.   |           | Negativ værdi   |                        |                         |                        |                                   |
| PFS  | Median forskel <sup>2</sup><br>3 mdr.<br>eller<br>5 %-point forskel efter 12 måneder          | Vigtig    | ARCHER 1050<br>Dacomitinib: 14,7 mdr. [11,1; 16,6]<br>Gefitinib: 9,2 mdr. [9,1-11,0]<br>FLAURA<br>Osimertinib: 17,7 mdr. [15,1; 21,4]<br>Gefitinib/Erlotinib: 9,7 mdr. [8,5;<br>11,0]<br>Forskel: -2,5 mdr. | Kan ikke kategoriseres | HR 1,31<br>[0,95; 1,81] | Kan ikke kategoriseres | Kan ikke kategoriseres            |
| Livskvalitet                                 | Forskel i gennemsnitlig<br>ændring i EORTCQLQ-C30<br>10 point                                 | Vigtig    | -   | -                      | -                       | -                      | Kan ikke kategoriseres            |
| <b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b> |   | Negativ   |   |                        |                         |                        |                                   |
| <b>Kvalitet af den samlede evidens</b>       |   | Meget lav |   |                        |                         |                        |                                   |

<sup>1</sup>Undersøgt for subpopulation af patienter med CNS-metastaser ved studiestart. NR: Median ikke nået ("Not reached")

### 9.1.1 Gennemgang af studier

#### Karakteristika

**ARCHER 1050:** Er et randomiseret, ublindt (open-label) fase III studie der undersøgte effekt og sikkerhed af dacomitinib sammenlignet med gefitinib, som førstelinjebehandling til patienter med uhelbredelig NSCLC og aktiverende EGFR-mutation. Patienterne var randomiseret 1:1 til dacomitinib (n = 227) eller gefitinib (n = 225). Randomiseringen var stratificeret efter type af EGFR mutation, samt selv-rapporteret etnicitet. Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter (n = 452), og sikkerhedsanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis (n = 451). Studiets primære effektmål var *PFS*, sekundære effektmål inkluderede *OS*, *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* og *alvorlige uønskede hændelser grad 3-4*. Overkrydsning fra gefitinib til dacomitinib behandling var ikke tilladt.

**FLAURA:** Er et randomiseret, dobbelt-blindt fase III studie der undersøgte effekt og sikkerhed af osimertinib sammenlignet med gefitinib/erlotinib, som førstelinjebehandling til patienter med uhelbredelig NSCLC og aktiverende EGFR-mutation. Patienterne var randomiseret 1:1 til osimertinib (n = 279) eller gefitinib (n = 277). Randomiseringen var stratificeret efter type af EGFR mutation, samt etnicitet. Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter (n = 556), og sikkerhedsanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis (n = 556). Studiets primære effektmål var *PFS*, sekundære effektmål inkluderede *OS*, *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* og *alvorlige uønskede hændelser grad 3-4*. Overkrydsning fra gefitinib/erlotinib til osimertinib behandling var tilladt efter progression (bedømt af en uafhængig komité) og ved identificering af T790M mutation.

Detaljerede inklusions- og eksklusions kriterier for begge studier er vist i Tabel 8, Bilag 2.

**Tabel 3: Studiekarakteristika**

| Studie ID   | Intervention, n patienter | Komparator, n patienter      | Opfølgning (median mdr.)* | Afrapporterede effektmål  | Kilder  |
|-------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|---|---------|
| ARCHER 1050 | Dacomitinib, n = 227      | Gefitinib, n = 225           | 31,1 / 31,4               | <i>OS</i> , <i>behandlingsophør grundet AE's</i> , <i>PFS</i> , <i>AE's grad 3-4</i> og <i>livskvalitet</i> | [10,11] |
| FLAURA      | Osimertinib, n = 279      | Gefitinib/erlotinib, n = 277 | 15 / 9,7                  | <i>OS</i> , <i>behandlingsophør grundet AE's</i> , <i>PFS</i> , <i>AE's grad 3-4</i> og <i>CNS PFS</i>      | [12,13] |

\*Median opfølgning ved seneste anvendte afrapportering.

## Population

I Tabel 4 fremgår baselinekarakteristika for patientpopulationer i de inkluderede studier:

**Tabel 4: Baselinekarakteristika for populationer i de inkluderede studier**

|                     | <b>ARCHER 1050</b> | <b>FLAURA</b> |
|---------------------|--------------------|---------------|
| Alder, median       | 61                 | 64            |
| Kvinder, %          | 60,0               | 63            |
| > 65 år, %          | 39,5               | 46,4          |
| PS 0-1, %           | 100                | > 99          |
| CNS-metastaser, %   | 0                  | 21            |
| Rygning             | 35,6               | 36            |
| Stadie IV, %        | 91,5               | 95            |
| Adenokarcinom, %    | 100                | 98,5          |
| Etnicitet:          |                    |               |
| Kaukasisk, %        | 25                 | 36            |
| Asiatisk, %         | 75                 | 62            |
| Andet, %            | < 1                | 1             |
| EGFR-mutation       |                    |               |
| Exon 19 deletion, % | 59                 | 63            |
| L858R, %            | 41                 | 37            |

Fagudvalget vurderer, at de to studier er sammenlignelige og at der er en acceptabel overensstemmelse imellem studiepopulationerne og den danske patientpopulation. Fagudvalget bemærker dog, at patienter med CNS-metastaser er ekskluderet fra ARCHER 1050-studiet, hvorimod 21 % af patienterne i FLAURA studiet havde CNS-metastaser. Fagudvalget vurderer dermed, at populationen i ARCHER 1050 kan have bedre prognose end populationen i FLAURA, hvilket også kan medføre forskelle på effektmålene *OS*, *PFS*, *CNS-progression*, og *livskvalitet*.

### 9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

#### *OS (kritisk)*

Da lokal fremskredent og metastatisk NSCLC er uhelbredelig, vurderes forbedret *OS* med mindst mulig toksicitet som afgørende. Derfor vurderer fagudvalget, at *OS* er et kritisk effektmål.

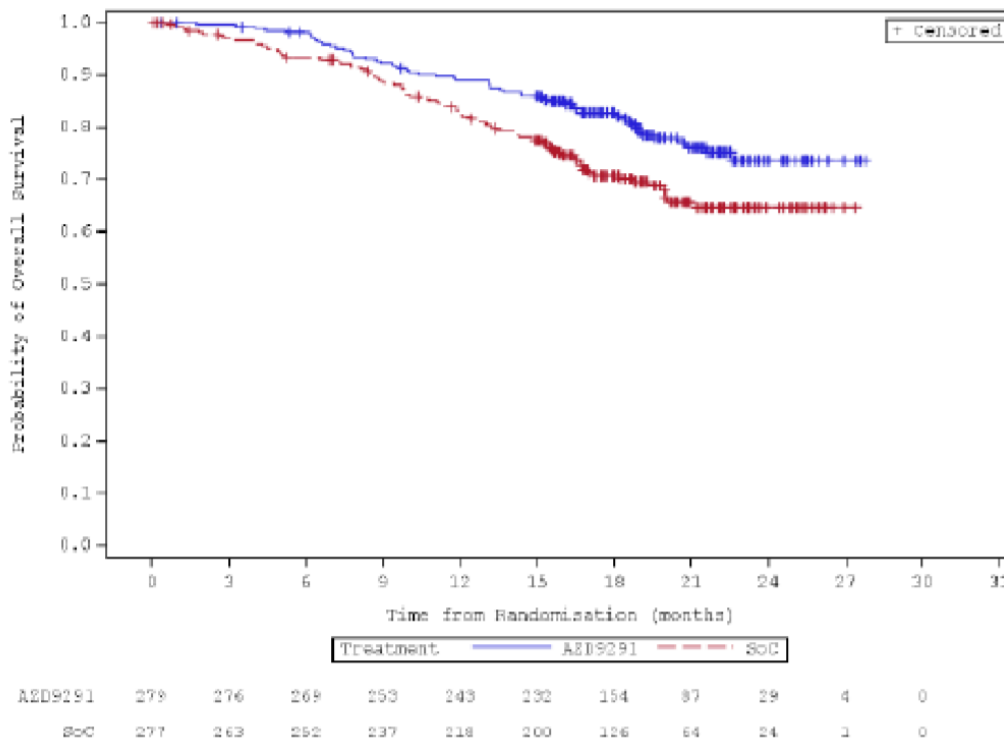
Der er en markant forskel i opfølgningstid i de to studier, ~31 måneder for dacomitinib i ARCHER 1050 og ~15 måneder for osimertinib i FLAURA-studiet.

OS-data fra FLAURA-studiet, med den længst mulige opfølgningstid, er en interim-analyse inkluderet i EPAR, se Figur 1, hvor hændelsesraten er hhv. 20,8 % og 30,0 % i osimertinib-armen og gefitinib/erlotinib-armen. En median forskel kan derfor ikke beregnes.

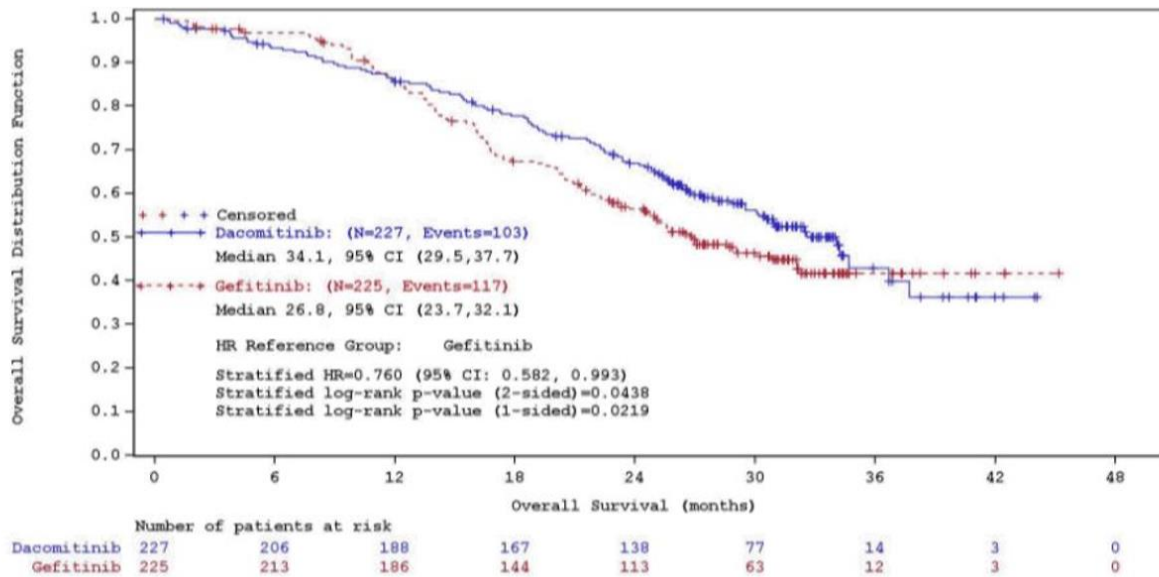
I ARCHER 1050-studiet er median OS 34,1 måned for dacomitinib-armen og 26,8 måned for gefitinib-armen. Der er mange censureringer, før medianen nås, særligt i dacomitinib-armen. Derudover krydser overlevelseskurven for dacomitinib og gefitinib hinanden to gange, hvorfor antagelsen om *proportional hazards* er tvivlsom, se Figur 2.

Den relative effektforskel mellem osimertinib og dacomitinib er opgjort som en HR på 1,20 [0,79; 1,85], hvilket ikke er statistisk signifikant. Da antagelsen om *proportional hazards* ikke er opfyldt for ARCHER-studiet, og medianen ikke er nået i FLAURA-studiet, vurderer fagudvalget, at datagrundlaget er så usikkert, at det ikke er meningsfyldt at vurdere den relative effektforskel imellem osimertinib og dacomitinib. Dermed har dacomitinib en foreløbig **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet OS.

**Figur 1: Overlevelseskurve, FLAURA studiet [17] fra EPAR**



Figur 2: overlevelseskurve, ARCHER 1050 [18] fra EPAR



Fagudvalget konstaterer, at den store forskel i opfølgningstid og manglende *proportional hazards* for OS data i ARCHER 1050-studiet, medfører at vurderingen af effektmålet OS ikke kan foretages på det foreliggende datagrundlag. På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at dacomitinib har en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet OS.

#### CNS-progression (kritisk)

NSCLC med aktiverende EGFR-mutation metastaserer til CNS hos ca. en tredjedel af patienterne, hvilket medfører betydelig morbiditet og reduceret livskvalitet. Derfor anser fagudvalget *CNS-progression* som et kritisk effektmål.

I ARCHER-1050 studiet er patienter med CNS-metastaser ekskluderet ved studiestart.

I FLAURA-studiet havde 21 % af de inkluderede patienter CNS-metastaser. Dermed er der, for dette effektmål, for stor forskel på populationerne til at dacomitinib kan sammenlignes med osimertinib, og dermed kan værdien af dacomitinib ikke vurderes for effektmålet *CNS-progression*.

Fagudvalget bemærker, at der for osimertinib er demonstreret en god effekt sammenlignet med førstegenerations EGFR-TKIs (erlotinib og gefitinib) på effektmålet *CNS-progression*. Median tid til *CNS-progression* var for osimertinib-armen ikke nået [16,5; NR], og var for gefitinib/erlotinib-armen 13,9 mdr [8,5, NR]. Den relative effektforskel er opgjort som HR på 0,48 [0,26; 0,86] ved mediane opfølgningstider på 7 mdr. for gefitinib/erlotinib og 12,4 mdr. for osimertinib.

#### Bivirkninger, (kritisk)

Forekomst af alvorlige bivirkninger grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [19].

Fagudvalget finder, at ophør med en effektiv behandling grundet bivirkninger er kritisk for patienterne. På den baggrund vurderes det, at *bivirkninger* er et kritisk effektmål.

### *Behandlingsophør på grund af bivirkninger*

Effektområdet var i protokollen for dacomitinib opgjort som andelen af patienter, der ophører behandlingen grundet *bivirkninger*. I FLAURA studiet er behandlingsophør grundet uønskede hændelser rapporteret. Fagudvalget vurderer, at disse data kan benyttes til at besvare det kliniske spørgsmål. Hermed er *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* også benyttet for ARCHER 1050, selvom behandlingsophør grundet bivirkninger er opgjort for dette studie.

Dacomitinib medfører 5,6 %-point flere behandlingsophør end gefitinib, mens osimertinib medfører 4,4 %-point færre behandlingsophør end gefitinib/erlotinib, hvilket resulterer i en absolut effektforskel på 10 %-point til fordel for osimertinib. Baseret på den absolutte effektforskel har dacomitinib dermed foreløbigt en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. effektområdet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*.

Den relative effektforskel er opgjort som en RR på 2,05 [0,94; 4,49], hvilket ikke er statistisk signifikant. Derudover er konfidensintervallet bredt, hvilket betyder, at forskellen imellem lægemidlerne kunne være en lille merværdi, ingen merværdi eller en negativ værdi. Baseret på den relative effektforskel har dacomitinib dermed foreløbigt en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. effektområdet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*.

### *Bivirkninger grad 3-4*

Den absolutte effektforskel for *uønskede hændelser grad 3-4* er på 36 %-point til fordel for osimertinib hvilket er større end MKRF. Baseret på den absolutte effektforskel har dacomitinib dermed foreløbigt en **negativ værdi**, vedr. effektområdet *uønskede hændelser grad 3-4*.

Den relative effektforskel er opgjort som en RR på 2,14 [1,56; 2,94], hvilket er til fordel for osimertinib. Baseret på den relative effektforskel har dacomitinib dermed foreløbigt en **negativ værdi** vedr. effektområdet *uønskede hændelser grad 3-4*.

### *Kvalitativ gennemgang af bivirkninger*

Ud fra fagudvalgets praktiske erfaring med osimertinib i førstelinjebehandling vurderes det, at hvad angår både frekvens og reversibilitet af uønskede hændelser er osimertinib sammenlignelig med gefitinib/erlotinib. Dette er i overensstemmelse med EMAs EPAR for osimertinib [20], hvor det samlede sikkerhedsdata indikerer, at behandling med osimertinib er mindst lige så veltolereret som gefitinib/erlotinib. Fagudvalget vurderer, at kardielle bivirkninger og monitorering ikke er en betragtelig udfordring i dansk klinisk praksis ved behandling med osimertinib.

Fagudvalget har endnu ingen klinisk erfaring med anvendelse af dacomitinib. I EMAs EPAR for dacomitinib [18] vurderes det, at lægemidlets tåles dårligere af patienterne end gefitinib.

Ud fra det kliniske studie vurderer fagudvalget, at de hyppigste grad 3-4 bivirkninger ved dacomitinib (hudtoksicitet, diarré og mundbetændelse) vil være meget generende for patienterne og påvirke deres dagligdag mere end de hyppigste grad 3-4 bivirkninger ved gefitinib/erlotinib og osimertinib.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at dacomitinib har en **negativ værdi** vedr. effektområdet *bivirkninger*.



### *PFS (vigtig)*

Fagudvalget vurderer, at det har stor betydning for patienterne at forblive i behandling med en EGFR-TKI længst muligt, pga. den favorable bivirkningsprofil sammenlignet med kemoterapi, der anvendes i efterfølgende behandlingslinjer. Derfor vurderer fagudvalget, at *PFS* er et vigtigt effektmål.

I ARCHER 1050-studiet er median *PFS* 14,7 måneder for dacomitinib-armen og 9,2 måneder for gefitinib-armen. I FLAURA-studiet er median *PFS* 17,7 måneder for osimertinib-armen og 9,7 måneder for gefitinib/erlotinib. I begge studier er *PFS* bedømt af en uafhængig komité. Fagudvalget bemærker, at der ikke er væsentlig forskel på *PFS* i komparatorgrupperne i de to studier.

Den absolutte effektforskel mellem dacomitinib og osimertinib er 2,5 måneder, hvilket er mindre end MKRF. Baseret på den absolutte effektforskel har dacomitinib dermed foreløbigt en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet *PFS*.

Den relative effektforskel er opgjort som en HR på 1,31 [0,95; 1,81], hvilket ikke er statistisk signifikant. Derudover er konfidensintervallet bredt, hvilket betyder, at forskellen imellem lægemidlerne kunne være en lille merværdi, ingen merværdi eller en negativ værdi. Baseret på den relative effektforskel har dacomitinib dermed foreløbigt en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet *PFS*.

Fagudvalget konstaterer at den korte opfølgningstid i FLAURA studiet medfører usikkerhed vedr. vurdering af *PFS* for osimertinib. Dette opvejes delvist af, at forskellen mellem osimertinib og gefitinib/erlotinib ses før flertallet af censureringerne. På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at dacomitinib har en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet *PFS*.

### *Livskvalitet*

I denne vurdering er livskvalitet baseret på følgende instrument: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) [21].

I ARCHER 1050 er der en global værdi på 0,2 for dacomitinib og på 4,94 for gefitinib. Forskellen er dermed mindre end de prædefinerede 10 point som ville svare til en 'lille ændring' for livskvalitet jf. protokollen.

Der er ikke publiceret livskvalitets data for FLAURA. I EPAR'en for osimertinib konkluderer EMA, at der efter 9 måneder ikke er en klinisk meningsfuld forskel på livskvalitet ved behandling med osimertinib sammenlignet med erlotinib/gefitinib.

Fagudvalget bemærker, at hverken dacomitinib eller osimertinib har dokumenteret en bedre effekt end førstegenerations EGFR-TKI'er på dette effektmål.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget at dacomitinib har en **værdi, der ikke kan kategoriseres** for effektmålet *livskvalitet*.

### 9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for vurdering af dacomitinib til behandling af NSCLC med aktiverende EGFR-mutationer er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Fagudvalget har foretaget en vurdering af evidensens kvalitet i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer (Tabel 7, bilag 1). Den samlede evidenskvalitet er nedgraderet et niveau for inkonsistens ('inconsistency') for alle effektmålene, da vurderingen er baseret på ét studie. Den samlede evidenskvalitet er nedgraderet to niveauer for indirekthed ('indirectness') for alle effektmål, idet interventionerne for det kliniske spørgsmål er sammenlignet indirekte,

og der er forskel mellem studierne vedr. inklusion af patienter med hjernemetastase. Den samlede evidenskvalitet er nedgraderet et niveau for upræcist estimat ('imprecision') for effektmålene *OS*, *ophør grundet bivirkninger* samt *PFS*. Evidensens kvalitet er således **meget lav** for alle effektmål anvendt ved det kliniske spørgsmål, undtagen effektmålene *OS*, *livskvalitet* og *CNS-progression*, hvor evidensens kvalitet ikke kan vurderes grundet manglende datagrundlag.

#### 9.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget har vurderet dacomitinib sammenlignet med osimertinib på tre kritiske og to vigtige effektmål:

På det første kritiske effektmål, *OS*, kunne værdien af dacomitinib ikke kategoriseres. Der er endnu ikke median overlevelseshøjde for osimertinib, og for dacomitinib var antagelsen om *proportional hazards* ikke opfyldt for overlevelseshøjderne. Derfor kunne effektmålet ikke vurderes kvantitativt.

På det andet kritiske effektmål, *CNS-progression*, kunne værdien af dacomitinib heller ikke kategoriseres, da der ikke indgik patienter med CNS-metastaser i studiet af dacomitinib. Der er dokumenteret en god effekt af osimertinib på dette effektmål sammenlignet med erlotinib og gefitinib. Fagudvalget vurderer således, at osimertinib er det bedste lægemiddel på dette effektmål, indtil en effekt af dacomitinib er dokumenteret.

På det tredje kritiske effektmål, *bivirkninger*, kan dacomitinib kategoriseres med en negativ værdi.

På det første vigtige effektmål, *PFS*, havde dacomitinib en værdi, der ikke kan kategoriseres. Den absolutte forskel i medianer er mindre end MKRF og har intet konfidensinterval. Den relative forskel mellem lægemidlerne havde et bredt konfidensinterval, der både kunne rumme en negativ og positiv værdi af dacomitinib.

På det andet vigtige effektmål, *livskvalitet*, kunne værdien af dacomitinib ikke kategoriseres. Vurderingen på dette effektmål tæller hverken positivt eller negativt for dacomitinib, da hverken dacomitinib eller osimertinib har en dokumenteret bedre effekt end første generations EGFR-TKI'er på dette effektmål.

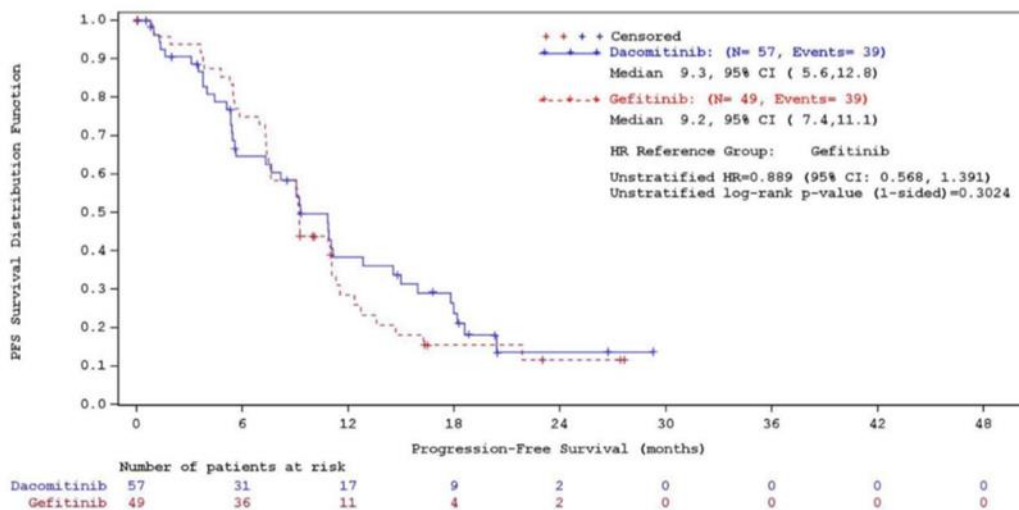
Samlet betyder dette, at der ikke på noget effektmål er dokumenteret en positiv værdi for dacomitinib sammenlignet med osimertinib. Til gengæld er der på et kritisk effektmål, *bivirkninger*, en negativ værdi af dacomitinib og på et andet kritisk effektmål (*CNS-progression*) ingen dokumentation for effekt af dacomitinib, men dokumentation for god effekt af osimertinib. Derfor bliver den samlede vurdering en negativ værdi.

Fagudvalget vurderer, at dacomitinib til patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutation giver en **negativ værdi** sammenlignet med osimertinib. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

## 10 Andre overvejelser

Fagudvalget gør opmærksom på, at der i det kliniske studie af dacomitinib ikke blev dokumenteret en gevinst på PFS i forhold til komparator for subgruppen af ikke-asiatiske patienter. Den relative effekt for *intention to treat* populationen var HR 0,59 [0,47; 0,74], mens den relative effekt for subgruppen af non-asiatiske patienter var HR 0,89 [0,57; 1,39]. Fagudvalget og EMAs EPAR har ikke nogen forklaring på dette forhold, der kan være et tilfældigt fund. Disse data indgik ikke i kategoriseringen af lægemidlet, men bestyrker vurderingen af en negativ værdi af dacomitinib i dansk klinisk praksis, hvor størstedelen af patienterne er ikke-asiater.

**Figur 3: Progressionsfri overlevelse for subgruppe af ikke-asiatiske patienter fra EPAR**



## 11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at dacomitinib til patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutation giver en **negativ værdi** sammenlignet med osimertinib. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

## 12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at dacomitinib til patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutation giver en **negativ værdi** sammenlignet med osimertinib. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

## 13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

I Medicinrådets behandlingsvejledning offentliggjort august 2019 blev dacomitinib vurderet til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutation. Her blev

dacomitinib ligestillet med afatinib, erlotinib og gefitinib som andet valg efter osimertinib. Medicinrådet vurderede, der var klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, hvor osimertinib var bedre end de øvrige lægemidler. Fagudvalgets vurdering af en negativ merværdi af dacomitinib sammenlignet med osimertinib er således konsistent med behandlingsvejledningen.

## 14 Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport. 2017. s. 1–150.
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Virtanen A SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 8.0. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society.
3. American Joint Committee On Cancer. Lung Cancer Staging. Am Jt Comm Lung Cancer Staging. 2009;1–2.
4. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(July):V1–27.
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport. Copenhagen; 2016.
6. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Supplement\_4):iv192–237.
7. Baik C, Chamberlain M, Chow L. Targeted Therapy for Brain Metastases in EGFR-Mutated and ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015;10(9):1268–78.
8. D’Antonio C, Passaro A, Gori B, Del Signore E, Migliorino MR, Ricciardi S, et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. Ther Adv Med Oncol. 2014;6(3):101–14.
9. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG). Referenceprogram 2017. Kapitel 4 - NSCLC stadie IV [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://www.dolg.dk/dokumenter/referenceprogram/referenceprogram-kap4.pdf>
10. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(11):1454–66.
11. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR -Activating Mutations. J Clin Oncol. 2018;36(22):2244–50.
12. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113–25.
13. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2018;36(33):JCO2018783118.
14. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, Zhang XC, Chen HJ, Tu HY, et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. Br J Cancer. 2017;116(5):568–74.
15. Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, Fojo T. Gefitinib and Erlotinib in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Toxicity and Efficacy of Randomized Clinical Trials. Oncologist. 2015;20(4):400–10.

16. Lin J-Z, Ma S-K, Wu S-X, Yu S-H, Li X-Y. A network meta-analysis of nonsmall-cell lung cancer patients with an activating EGFR mutation. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(30):e11569.
17. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report\_tagrisso\_004124/II/0019. 2018.
18. EMA. Assessment Report - Dacomitinib (Vizimpro). 2019;31(January).
19. Common Terminology Criteria for Advers Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010 jun.
20. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Tagrisso. Bd. 44. 2015.
21. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76.
22. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113–25.

## 15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

| <b>Formand</b>                                      | <b>Indstillet af</b>                    |
|---|---|
| Christa Haugaard Nyhus<br>Overlæge                  | Lægevidenskabelige Selskaber            |
| <b>Medlemmer</b>                                    | <b>Udpeget af</b>                       |
| <i>Kan ikke udpege</i>                              | Region Nordjylland                      |
| Halla Skuladottir<br>Overlæge, dr.med.              | Region Midtjylland                      |
| Stefan Starup Jeppesen<br>Overlæge, ph.d            | Region Syddanmark                       |
| Jeanette Haar Ehlers<br>Overlæge                    | Region Sjælland                         |
| Lotte Engell-Nørregård<br>Afdelingslæge, ph.d.      | Region Hovedstaden                      |
| Henrik Hager<br>Overlæge                            | Inviteret af formanden                  |
| Nille Behrendt<br>Overlæge                          | Dansk Patologiselskab                   |
| Peder Fabricius<br>Ledende overlæge                 | Dansk Selskab for Lungemedicin          |
| Nina Hannover Bjarnason<br>Overlæge, dr.med.        | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi   |
| Annie Lorenzen<br>Klinisk farmaceut                 | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse |
| Finn Klausen<br>Patient/patientrepræsentant         | Danske Patienter                        |
| Lisbeth Søbæk Hansen<br>Patient/patientrepræsentant | Danske Patienter                        |

### Medicinrådets sekretariat

|  |
|--|
| Medicinrådet<br>Dampfærgevej 27-29, 3. th.<br>2100 København Ø<br>+ 45 70 10 36 00<br><a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>   |
| Sekretariatets arbejdsgruppe:<br>Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig)<br>Hjalte Holm Andersen (projektdeltager)<br>Vibe Charlotte Nylander (projektdeltager)<br>Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator)<br>Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator)<br>Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist)<br>Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker)<br>Tenna Bekker (teamleder) |

## 16 Versionslog

| Version | Dato               | Ændring                   |
|---------|--------------------|---------------------------|
| 1.0     | 25. september 2019 | Godkendt af Medicinrådet. |



## 17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

### 17.1 Cochrane Risk of Bias

Tabel 5: RoB FLAURA [12]

| Bias  | Vurdering             | Begrundelse   |
|---|-----------------------|---|
| Random sequence generation (Selection bias)               | Lav risiko for bias   | “Patients were stratified according to tumor EGFR mutation status (Ex19del or L858R) and race (Asian or non- Asian) and were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either oral osimertinib (at a dose of 80 mg once daily) or a standard oral EGFR-TKI (gefitinib at a dose of 250 mg once daily or erlotinib at a dose of 150 mg once daily).”   |
| Allocation concealment (Selection bias)                   | Uklar risiko for bias | <b>Kommentar:</b> Det beskrives ikke, om tilordningssekvensen er åbent tilgængelig.   |
| Blinding of participants and personnel (Performance bias) | Lav risiko for bias   | “Double-blind (...) trial”.   |
| Blinding of outcome assessment (Detection bias)           | Lav risiko for bias   | ”The primary end point was the duration of progression-free survival as determined by investigator assessments, according to RECIST, version 1.1. A sensitivity analysis of progression-free survival was performed on the basis of data from blinded independent central review of RECIST assessments for all the patients”.<br><br><b>Kommentar:</b> analysen af det primære endepunkt var blindet. |
| Incomplete outcome data (Attrition bias)                  | Lav risiko for bias   | “The full analysis set included all randomly assigned patients and was used for efficacy assessments. Adverse events were assessed in the safety analysis set, consisting of all the patients who received at least one dose of randomly assigned treatment”.<br><br><b>Kommentar:</b> Der er ikke forskel på andelen af patienter i <i>full analysis set</i> og <i>safety analysis set</i> .         |
| Selective reporting (Reporting bias)                      | Lav risiko for bias   | Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecifiserede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.  |
| Other bias  | Lav risiko for bias   | Der synes ikke at være årsager til anden bias for dette studie.   |

**Tabel 6:** ARCHER 1050 [10]

| <b>Bias</b>   | <b>Vurdering</b>      | <b>Begrundelse</b>   |
|---|-----------------------|--|
| Random sequence generation (Selection bias)               | Lav risiko for bias   | “Eligible patients were randomly assigned 1:1 to receive dacomitinib or gefitinib. Randomisation was stratified by race (self-reported; Japanese vs Chinese vs other east Asian vs non-Asian) and EGFR mutation type (exon 19 deletion vs Leu858Arg mutation). A randomisation list was generated using a computer-generated random code that was assigned by a central interactive web response system (IWRS)”  |
| Allocation concealment (Selection bias)                   | Lav risiko for bias   | ”The IWRS was managed by a vendor (Cenduit Services; Bangalore, India) who had no clinical involvement with the trial. The allocation sequence, based on a randomisation requirement specification form (prepared by the IWRS vendor in accordance with the requirements of the study sponsor), was generated by the IWRS. The investigators at the clinical sites enrolled the patients by using the IWRS, entered each patient’s race and EGFR mutation type (the stratification variables), and assigned each patient to a treatment group on the basis of the IWRS output. “ |
| Blinding of participants and personnel (Performance bias) | Uklar risiko for bias | “In this open label study, investigators and patients were not masked to treatment assignment”.<br><br><b>Kommentar:</b> studiet var ikke dobbeltblindet.  |
| Blinding of outcome assessment (Detection bias)           | Lav risiko for bias   | ”Tumour assessment by independent review was masked”.<br><br><b>Kommentar:</b> analysen af det primære endepunkt blev foretaget både af investigators (ublandet) og af en <i>‘independent review committee’</i> blindet.   |
| Incomplete outcome data (Attrition bias)                  | Lav risiko for bias   | “All randomised patients (the intention-to-treat population) were included in the efficacy analysis”<br><b>Kommentar:</b> Effekt er undersøgt for hele ITT-populationen.   |
| Selective reporting (Reporting bias)                      | Lav risiko for bias   | <b>Kommentar:</b> Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål (effekt og sikkerhedsmål) af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.   |
| Other bias  | Lav risiko for bias   | Der synes ikke at være årsager til andre bias for dette studie.  |

## 17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten

**Tabel 7: GRADE**

For effektmålene *OS*, *CNS-progression* og *livskvalitet* kunne fagudvalget ikke foretage en kvantitativ sammenligning på baggrund af det indleverede datagrundlag.

| Certainty assessment              |                   |                      |                      |                      |                      |                      | Median / Rate   |                | Effect                        |                        | Certainty        | Importance |
|-----------------------------------|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------|----------------|-------------------------------|------------------------|------------------|------------|
| Nº of studies                     | Study design      | Risk of bias         | Inconsistency        | Indirectness         | Imprecision          | Other considerations | Dacomitinib     | Osimertinib    | Relative (95% CI)             | Absolute (95% CI)      |                  |            |
| <b>Ophør grundet bivirkninger</b> |                   |                      |                      |                      |                      |                      |                 |                |                               |                        |                  |            |
| 2                                 | randomised trials | not serious          | serious <sup>a</sup> | serious <sup>b</sup> | serious <sup>c</sup> | none                 | 22/227 (9,7%)   | 27/279 (9,7%)  | <b>RR 2,05</b> (0,94 to 4,49) | 10 %-point* (-0,6; 34) | ⊕○○○<br>VERY LOW | CRITICAL   |
| <b>Grad 3-4 bivirkninger</b>      |                   |                      |                      |                      |                      |                      |                 |                |                               |                        |                  |            |
| 2                                 | randomised trials | serious <sup>d</sup> | serious <sup>a</sup> | serious <sup>b</sup> | not serious          | none                 | 121/227 (53,3%) | 89/279 (31,9%) | <b>RR 2,14</b> (1,56 to 2,94) | 36%-point* (18; 62)    | ⊕○○○<br>VERY LOW | CRITICAL   |
| <b>PFS</b>                        |                   |                      |                      |                      |                      |                      |                 |                |                               |                        |                  |            |
| 2                                 | randomised trials | not serious          | serious <sup>a</sup> | serious <sup>b</sup> | serious <sup>c</sup> | none                 | 14,7 mdr.       | 17,7 mdr.      | <b>HR 1,31</b> (0,95 to 1,81) | -2,5 mdr.*             | ⊕○○○<br>VERY LOW | IMPORTANT  |

**CI:** Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio

a. Der foreligger kun et studie for hver intervention for den pågældende sammenligning.

b. Indirekte sammenligning

c. Konfidensintervallet overlapper MKRF, og er bredt. Dermed kan data for effektmålet give anledning til forskellige kategorier

d. ARCHER 1050 er open-label

\* Absolutte forskelle beregnet vha. relative forskelle og ACR jf. Medicinrådets Metodehåndbog

## 18 Bilag 2: Inklusions og eksklusionskriterier

**Tabel 8: Inklusions- og eksklusionskriterier**

| <b>Inklusionskriterier</b>  |  |
|---|--|
| ARCHER 1050   | FLAURA   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt;18 år gammel (&gt;20 år i Japan og Sydkorea)</li> <li>- Nydiagnosticeret, stadie IIIB/IV NSCLC eller recidiv (histologisk eller <i>cytopatologisk</i> bekræftet)</li> <li>- Min. 12 måneders sygdomsfri periode mellem (neo)adjuverende behandling og recidiv</li> <li>- Sygdom målbar ved RECIST kriterier</li> <li>- Min. 1 læsion der ikke havde modtaget stråleterapi</li> <li>- Dokumenteret EGFR mutation (Exon 19 deletion, Leu858Arg, med eller uden Thr790Met)</li> <li>- ECOG performance status 0-1</li> <li>- <i>Velfungerende</i> nyre, lever og hæmatologisk funktion</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt;18 år gammel</li> <li>- Patologisk bekræftet adenokarcinom</li> <li>- CNS-metastaser (neurologisk stabile)</li> <li>- Behandlings naiv for fremskreden eller metastatisk lungekræft</li> <li>- Dokumenteret EGFR mutation (Exon 19 deletion, Leu858Arg, med eller uden andre EGFR mutationer)</li> <li>- ECOG performance status 0-1</li> </ul>   |
| <b>Eksklusionskriterier</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Histologisk eller cytopatologisk tegn på småcellet eller neuroendokrine tumorer (eller øvrig blandet histologi)</li> <li>- Atypiske EGFR mutationer</li> <li>- CNS metastaser</li> <li>- Nuværende eller tidligere pneumoni eller interstitiel lungesygdom</li> <li>- Tidligere systemisk behandling for fremskreden eller metastatisk lungekræft</li> <li>- Tidligere behandling med EGFR-TKI (eller anden TKI)</li> <li>- Betydelig kardiovaskulær sygdom eller svær kontrollerbar kardiovaskulær sygdom</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Større kirurgisk indgreb (&lt; 4 uger før første studiedosis)</li> <li>- Helkropsstråleterapi eller strålebehandling af &gt;30% af rygmarven (&lt; 4 uger før første studiedosis)</li> <li>- Nuværende eller tidligere pneumoni eller interstitiel lungesygdom</li> <li>- Behandling med lægemidler (inkl. urtemedicin) som er potente aktivatorer af cytochrome P450</li> <li>- Behandling med alternativ eller eksperimentel kræftterapi</li> <li>- Tidligere systemisk behandling for fremskreden eller metastatisk lungekræft</li> <li>- Tidligere behandling med EGFR-TKI (eller anden TKI)</li> <li>- Betydelig kardiovaskulær sygdom eller svær kontrollerbar kardiovaskulær sygdom</li> </ul> |