

# Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for osimertinib til behandling af 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 nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler 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 af klinisk merværdi

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

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

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

## Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	30.01.2019
Ikrafttrædelsesdato	30.01.2019
Dokumentnummer	39203
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, 30.01.2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi .....	3
3	Forkortelser.....	4
4	Formål.....	5
5	Baggrund .....	5
6	Metode.....	6
7	Litteratursøgning .....	7
8	Databehandling.....	8
9	Klinisk merværdi .....	8
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål .....	8
9.1.1	Gennemgang af studier .....	9
9.1.2	Resultater og vurdering .....	10
9.1.3	Evidensens kvalitet .....	15
9.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål.....	15
10	Andre overvejelser.....	16
11	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	17
12	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	17
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning .....	17
14	Referencer.....	18
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	20
16	Versionslog.....	21
17	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler .....	22
17.1	Cochrane Risk of Bias .....	22
17.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af osimertinib .....	23

## 1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Tagrisso
Generisk navn	Osimertinib
Firma	AstraZeneca
ATC-kode	L01XE35
Virkningsmekanisme	3. generations epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)-tyrosinkinasehæmmer (TKI)
Administration/dosis	Tablet 80 mg dagligt
EMA-indikation	Førstelinjebehandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med aktiverende epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)-mutationer.

## 2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at osimertinib til uheldelig ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR mutation giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med erlotinib eller gefitinib. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

### Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

**Kategori 1.** Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

**Kategori 2.** Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

**Kategori 3.** Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

**Kategori 4.** Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

**Kategori 5.** Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

**Kategori 6.** Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

### 3 Forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
CNS:	Centralnervesystemet
EGFR:	Epidermal vækstfaktorreceptor ( <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EORTC- QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EORTC- QLQ-L13:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Lung Cancer 13</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>
LL:	Nedre konfidensgrænse ( <i>Lower confidence limit</i> )
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft ( <i>Non small-cell lung cancer</i> )
OR:	Odds ratio
ORR:	Objektiv responsrate / <i>overall response rate</i>
OS:	Overlevelse ( <i>Overall survival</i> )
PFS:	Progressionsfri overlevelse ( <i>Progression-free survival</i> )
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
TKI:	Tysorinkinasehæmmer ( <i>Tyrosine kinase inhibitor</i> )
UL:	Øvre konfidensgrænse ( <i>Upper confidence limit</i> )

## 4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af osimertinib til lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med aktiverende epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)-mutationer er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe.

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om osimertinib anbefales som mulig standardbehandling.

## 5 Baggrund

### *Uhelbredelig NSCLC*

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [1,2]. Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % NSCLC [3]. I slutningen af 2015 levede knap 10.450 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [2].

Lungekræft inddeles i fire stadier (I-IV) afhængigt af udbredelsesgrad [4]. Stadiet IIIB betyder, at tumor enten har en vis størrelse, indvækst i nærliggende struktur eller spredning til regionale lymfeknuder. Metastatisk lungekræft betegnes som stadiet IV, der som udgangspunkt betragtes som uhelbredelig. Nogle patienter med NSCLC i stadiet IIIB betragtes også som havende uhelbredelig lungekræft og behandles som patienter i stadiet IV.

I år 2016 var der registreret over 2.000 danske patienter med uhelbredelig lungekræft [5]. I år 2015 var 1 års overlevelsesraten for patienter med lungekræft stadiet IIIB 48,3 % og for stadiet IV 25,6 %. I år 2011 var den observerede 5-årsoverlevelse 7,5 % ved stadiet IIIB og 2,1 % ved stadiet IV [5].

### *Aktiverende EGFR mutation*

Der kendes mange tumormarkører, hvoraf enkelte har betydning for behandlingen; en af dem er aktiverende EGFR mutationer, der findes hos ca. 10 % af alle adenokarcinomer [3,5]. Incidensen af aktiverende EGFR-mutationer hos patienter med NSCLC i Danmark var i år 2016 164 patienter [5].

Internationale studier viser, at mange patienter med EGFR-positiv NSCLC vil progrediere med metastaser til centralnervesystemet (CNS) i deres sygdomsforløb [6]. Det er estimeret, at omkring 40-60 % af NSCLC patienter med CNS metastaser har aktiverende EGFR-mutation, selvom disse udgør en langt mindre gruppe af den samlede andel af patienter med lokalt fremskreden eller metastaserende NSCLC [7]. Patienter med hjernemetastaser oplever betydelig sygelighed og reduceret livskvalitet. De har ofte neurologiske symptomer og kognitive ændringer og en kort median overlevelse på 3-6 måneder [6,8].

### *Nuværende behandling*

Målet med behandling af patienter med uhelbredelig NSCLC er at forlænge overlevelsen med så høj livskvalitet som muligt. Behandlingen er systemisk behandling i form af kemoterapi, immunterapi eller targeteret (målrettet) behandling [5,9].

Patienter med NSCLC og aktiverende EGFR-mutation bliver i Danmark i første linje behandlet med targeteret behandling. Lægemidlerne i denne kategori er tyrosinkinasehæmmerne (TKI): afatinib, erlotinib eller gefitinib. De er ligestillet i den seneste behandlingsvejledning fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS), og erlotinib er førstevalg jævnfør den seneste lægemiddelrekommandation godkendt af Medicinrådet den 29. marts 2017 [10,11].

Fagudvalget vurderer, at omkring 150 patienter årligt er kandidater til denne behandling [5]. Behandlingen gives indtil progression eller intolerable bivirkninger. Herefter kan patienten tilbydes osimertinib i anden linje, hvis der dokumenteres T790M-mutation [12].

Patienter, der progredierer på TKI i første og eventuelt anden linje, tilbydes efterfølgende behandling jævnfør retningslinjen for ikke-planocellulær NSCLC uden aktiverende EGFR-mutation [9].

### *Anvendelse af det nye lægemiddel*

Osimertinib er en EGFR-TKI, der hæmmer både aktiverende EGFR-mutationer og EGFR T790M-resistensmutationen, sidstnævnte udvikles hos > 50 % af patienterne under første linje TKI-behandling [9,13,14]. Ved at blokere EGFR bidrager osimertinib til at nedsætte tumors vækst og spredning.

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har den 7. juni 2018 godkendt en indikationsudvidelse, så osimertinib kan anvendes som førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden NSCLC med aktiverende EGFR-mutationer.

Osimertinib administreres oralt af patienten selv som 80 mg én gang dagligt.

## 6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 13. september 2018.

Ansøgers endelige ansøgning blev modtaget den 31. oktober 2018.

Jf. protokollen opstillede fagudvalget følgende kliniske spørgsmål, som vil blive besvaret i denne rapport:

- 1. Hvilken klinisk merværdi tilbyder osimertinib til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med aktiverende EGFR-mutation sammenlignet med erlotinib eller gefitinib?*

På baggrund af oplysninger i den foreløbige ansøgning valgte fagudvalget at sammenligne osimertinib med erlotinib og gefitinib (blandet komparatorgruppe) og ikke afatinib. Den direkte sammenligning blev valgt for at sikre det højst mulige evidensniveau.

Desuden bad fagudvalget om separate opgørelser i protokollens afsnit ”Andre overvejelser”. Specifikt blev ansøger bedt om at redegøre for, hvordan det gik de patienter i komparatorgruppen, som undervejs overgik til osimertinib. Ansøger har ikke indsendt data herfor, men har forsøgt at besvare spørgsmålet om sekventiel behandling narrativt. Fagudvalget har taget stilling til redegørelsen i afsnit 10.

**Fra evidens til kategori.** Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi 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 af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. 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

Medicinrådets sekretariat vurderer, at ansøgers litteratursøgning er gennemført i overensstemmelse med protokollen.

Litteratursøgning identificerede fire publikationer fra tre studier. I to af studierne er osimertinib anvendt som andenlinjebehandling, hvorfor de ikke indgår i Medicinrådets vurdering.

De to andre publikationer rapporterer data fra det samme randomiserede studie (FLAURA). De inkluderede publikationer fremgår af nedenstående tabel.

**Tabel 1.** Publikationer inkluderet i analysen af den kliniske merværdi af osimertinib

Reference	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Anvendes i Medicinrådets vurdering
Osimertinib in Untreated <i>EGFR</i> -Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. <b>Soria et al. 2018. NEJM.</b> [15]	FLAURA	NCT02296125	Ja
CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated <i>EGFR</i> -Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. <b>Reungwetwattana et al. 2018. CNS JCO.</b> [16]	FLAURA	NCT02296125	Ja
Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in <i>EGFR</i> T790M-Positive Lung Cancer. <b>Mok et al. 2017. NEJM.</b> [17]	AURA3	NCT02151981	Nej
Osimertinib for pretreated <i>EGFR</i> Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. <b>Goss et al. 2016. Lancet oncology.</b> [18]	AURA2	NCT02094261	Nej

Ansøger har udover ovenstående indsendt data fra osimertinibs European Public Assessment Report (EPAR) [19], som fagudvalget særligt benytter i vurderingen af osimertinibs sikkerhed.



I FLAURA-studiet er osimertinib sammenlignet med en blandet komparatorarm, hvor der benyttes erlotinib og gefitinib efter den behandlende læges valg. Fagudvalget har i protokollen valgt at acceptere denne komparator og vurderer, at den svarer til dansk standardbehandling jf. afsnit 5.

## 8 Databehandling

### *Direkte sammenligning*

Det fremgår af den endelige ansøgning, at ansøger har udført en direkte sammenligning mellem osimertinib og erlotinib/gefitinib med udgangspunkt i det primære studie (FLAURA).

Medicinrådets sekretariat har beregnet konfidensintervaller på absolutte forskelle, da disse ikke fremgik af ansøgningen. Beregningerne er baseret på publicerede data.

### *Tidshorisont*

Ansøger har indleveret data med længst mulig tidshorisont, og hvor andet ikke er anført, er det til afslutningen af det primære studie, hvor der var en median opfølgningstid på 18,6 måneder.

### *Vurdering af datagrundlag*

Medicinrådets sekretariat og fagudvalget finder, at vurderingen af klinisk merværdi kan foretages på baggrund af de indsendte analyser med følgende bemærkninger:

- Data for livskvalitet er ikke publiceret i FLAURA, Fagudvalget benytter i vurderingen af dette effektmål EPAREns beskrivelse.
- For overlevelse ønskede fagudvalget i protokollen data på effektmålene median overlevelse eller absolut risikoreduktion efter 12 måneder. Data for median overlevelse (OS) var ikke modne, og en absolut risikoreduktion (ARR) er ikke oplyst for 12 måneders data. I stedet har ansøger indleveret data på ARR fra studiets afslutning (efter en median opfølgningstid på 18,6 måneder). Fagudvalget har baseret sin vurdering på disse.
- Data for CNS progression er opgjort separat for patienter med og uden hjernemetastaser ved baseline. Der kunne ikke udføres en samlet, kvantitativ vurdering på dette effektmål. I stedet benytter fagudvalget her en kvalitativ vurdering af det indleverede data.
- Flere data i ansøgningen er baseret på fremskrivninger, hvorfor der er set bort fra disse.

## 9 Klinisk merværdi

### 9.1 Konklusion klinisk spørgsmål

*Hvilken klinisk merværdi tilbyder osimertinib til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med aktiverende EGFR-mutation sammenlignet med erlotinib eller gefitinib?*

Fagudvalget vurderer, at osimertinib til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC med aktiverende EGFR-mutation giver en **vigtig klinisk merværdi** (meget lav evidens kvalitet) sammenlignet

med behandling med enten erlotinib eller gefitinib.

### 9.1.1 Gennemgang af studier

#### Karakteristika

**FLAURA** er et randomiseret, dobbeltblindet fase 3-studie af osimertinibs effekt og sikkerhed sammenlignet med en EGFR-TKI (gefitinib eller erlotinib) til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC med aktiverende EGFR-mutation. Patienterne i studiet havde ikke tidligere modtaget systemisk behandling for uhelbredelig NSCLC. Patienterne var randomiseret 1:1 til osimertinib (n = 279) eller gefitinib/erlotinib (n = 277). Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter (n = 556), og sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen (n = 556). Studiets relevante effektmål er overlevelse (OS), tid til CNS progression, behandlingsophør grundet bivirkninger, progressionsfri overlevelse (PFS), bivirkninger grad 3-5 og objektiv responsrate (ORR).

#### Population

Af tabel 3 fremgår baselinekarakteristika for henholdsvis osimertinib- og erlotinib/gefitinibarmen i FLAURA-studiet.

**Tabel 2.** Baselinekarakteristika for studiepopulationen i FLAURA

	Osimertinib (n = 279)	Erlotinib eller gefitinib (n = 277)
Alder, år (median)	64	64
Mænd (%)	36	38
Etnicitet (%)		
- Hvid	36	36
- Asiatisk	62	62
- Andet	1	1
Rygestatus		
- Aldrig	65	63
- Nuværende	3	3
- Tidligere	32	34
WHO-performance status (%)		
- 0 (patienten er fuldt aktiv)	40	42
- 1 (patienten kan ikke udføre tungt fysisk arbejde)	60	58
- Mangler data	0	< 1
Sygdomsklassifikation (%)		
- Metastatisk	95	95
- Lokalt fremskreden	5	5
- Mangler data	< 1	0
CNS metastaser (%)	19	23
EGFR-TKI komparator (%)		
- Gefitinib	NA	66
- Erlotinib	NA	34

Fagudvalget finder, at der ikke er relevante forskelle i baselinekarakteristika mellem de to studiearme.

Fagudvalget bemærker, at der er flere asiatiske patienter med i studiet, end hvad der ses i den danske patient-population. Fagudvalget finder det ikke problematisk at overføre data til en dansk population, da

der ikke er dokumenteret anderledes behandlingseffekt eller bivirkningsprofil hos asiatiske patienter. Endvidere er der tale om en sammenligning af lægemidler med relativt ens kemi og metaboliseringsvej. Fagudvalget vurderer, at øvrige patientkarakteristika i studierne ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation.

### 9.1.2 Resultater og vurdering

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

#### *Overlevelse (kritisk)*

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af uhelbredelig NSCLC. Derfor vurderer fagudvalget, at OS er et kritisk effektmål. Fagudvalget har vurderet, at en median forskel på 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel i førstelinjebehandling. Ifald der ikke er studiedata med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en absolut risikoreduktion (ARR) på 5 % for 12 måneders overlevelse som klinisk relevant.

**Tablet 3.** Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	ARR på 5 % for overlevelse efter 12 måneder		9 procentpoint for overlevelse ved studiets afslutning (median opfølgning 18,6 måneder)
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,85	
	Vigtig merværdi	UL < 0,95	HR: 0,63 [0,45;0,88]
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Da den mediane overlevelse ikke er nået i FLAURA studiet, har ansøger angivet andelen af patienter som var døde ved studiets afslutning, efter en median opfølgningstid på 18,6 måneder. På dette tidspunkt var 58 patienter ud af 279 (20,8 %) døde i osimertinibgruppen, og 83 ud af 277 (30 %) døde i komparatorgruppen. Der er ikke noget konfidensinterval, da dette ikke kan udregnes for rater baseret på en overlevelseskurve. Ansøger har angivet en estimeret 12 måneders overlevelse, men fagudvalget har valgt at se bort fra denne. Forskellen i andel af patienter døde ved studiets afslutning indikerer en klinisk merværdi af osimertinib.

Ansøger har angivet den relative effektforskel som en hazard ratio (HR) på 0,63, der indikerer ligeledes en merværdi. Da den øvre grænse for konfidensintervallet er under 0,95, men ikke under 0,85, svarer det til en vigtig merværdi.

Samlet vurderer fagudvalget, at osimertinib har en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med erlotinib/gefitinib vurderet på effektmålet *overlevelse*. Evidensens kvalitet er lav.

### Tid til CNS progression (kritisk)

Da EGFR-positiv NSCLC ofte metastaserer til centralnervesystemet (CNS) hvilket kan give betydelige symptomer og reduceret livskvalitet, anser fagudvalget *tid til CNS progression* som et kritisk effektmål. Fagudvalget har vurderet, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. I fald der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en ARR på 5 % for 12 måneders data som klinisk relevant. Ansøger har dog ikke leveret data på det efterspurgte, hvorfor det ikke er muligt at vurdere den kliniske merværdi på *tid til CNS progression*.

**Tablet 4.** Vurdering af klinisk merværdi: CNS progression

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	ARR på 5 procentpoint		9 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	HR: 0,48 [0,30;0,75] hos patienter med CNS metastase ved baseline HR = 0,47 [0,37;0,61] hos patienter uden CNS metastase ved baseline
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

I stedet for en 12 måneders rate har ansøger blandt andet opgjort andelen af patienter, der i løbet af studieperioden oplevede CNS-progression. Dette var tilfældet for 6 % (n = 17) af patienterne, der modtog osimertinib, og for 15 % (n = 42) af patienterne, der modtog erlotinib/gefitinib. Disse data er baseret på en separat publikation [16]. Der er ikke noget konfidensinterval på den absolutte forskel, da et sådan ikke kan udregnes for rater baseret på overlevelseskurver. Fagudvalget vurderer, at den absolutte effektforskel på 9 procentpoint overstiger den definerede mindste klinisk relevante forskel og indikerer en merværdi.

HR er opgjort separat for patienter, der oplever CNS progression i løbet af studieperioden, fordelt efter om patienter havde eller ikke havde en CNS metastase ved baseline. For patienter med en CNS metastase ved baseline (n = 53 i osimertinibarmen og n = 63 i erlotinib-/gefitinibarmen), var HR = 0,48 [0,30;0,75]. For patienter uden CNS metastaser ved baseline (n = 226 i osimertinibarmen og 214 i erlotinib-/gefitinibarmen), var HR = 0,47 [0,37;0,61]. Begge opgørelser viser en merværdi vurderet på, om patienterne oplever CNS-progression. Fagudvalget bemærker, at osimertinib både reducerer risikoen for at der tilkommer metastaser i CNS, og at der er progression af eksisterende CNS metastaser, hvilket fagudvalget betragter som fordelagtigt for osimertinib.

Fagudvalget vurderer, baseret på ovenstående, at osimertinib tilfører en samlet en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med erlotinib/gefitinib på effektmålet CNS progression. Fagudvalget gør opmærksom på, at der ikke er foretaget scanninger ved baseline af alle patienter. Evidensens kvalitet er meget lav.

### Behandlingsophør grundet bivirkninger (kritisk)

Fagudvalget vurderer, at ophør med en effektiv behandling er kritisk for patienterne. Derfor er effektmålet *behandlingsophør grundet bivirkninger* et kritisk effektmål. Fagudvalget har fundet, at for lægemidler i kategorien TKI er behandlingsophør grundet bivirkninger mere kritisk end alvorlige bivirkninger, grundet

relativ lav toksicitet af disse. Fagudvalget har vurderet, at den mindste klinisk relevante forskel er en absolut risikoreduktion (ARR) på 5 %.

Ansøger har indsendt data på *behandlingsophør grundet uønskede hændelser, der er relateret til behandlingen*. Fagudvalget vurderer, at dette er i overensstemmelse med det efterspurgte effektmål.

**Table 5.** Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 % ARR		-4,0 [-9,4;1,3] procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	RR: 0,71 [0,44;1,2]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

Ved studiets afslutning var 10 % (n = 27 ud af 279) af patienterne, der modtog osimertinib, stoppet med behandling grundet uønskede hændelser relateret til behandlingen, hvilket var tilfældet for 14 % (n = 38 ud af 277) af patienterne, der modtog erlotinib/gefitinib. Den absolutte effektforskel på 4,0 procentpoint er ikke større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel, hvilket indikerer ingen merværdi. Ansøger har ikke indsendt et konfidensinterval for estimatet, dette er udregnet af Medicinrådets sekretariat. Den relative effektforskel, der opgøres som en relativ risiko på 0,71, indikerer ligeledes ingen klinisk merværdi, da den øvre grænse for konfidensintervallet er over 1,0.

I den publicerede artikel beskrives det, at et tilsvarende antal patienter oplever dosisreduktion eller midlertidig pausering i osimertinibgruppen og komparatorgruppen [20]. Fagudvalget finder, at disse data underbygger den ovenstående konklusion.

#### Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser, der fører til behandlingsophør

I gruppen af patienter behandlet med osimertinib er der flere patienter, som ophører med behandling grundet interstitiel lungesygdom (6 vs. 3), pneumonitis (5 vs. 1) og forlænget QT interval (4 vs. 1) end i komparatorgruppen. Derimod optræder gastrointestinale bivirkninger og abnorm leverfunktion, leverskade eller forhøjede leverenzymen i komparatorgruppen, men ikke hos patienter behandlet med osimertinib. Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilerne er forskellige og er opmærksom på de potentielt alvorlige og muligvis irreversible uønskede hændelser relateret til hjerte og lunger hos patienter behandlet med osimertinib. Fagudvalget har klinisk erfaring med både osimertinib og komparatorer og vurderer ikke, at bivirkningsprofilerne påvirker vurderingen af klinisk merværdi.

#### Samlet

Samlet vurderer fagudvalget, at osimertinib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med erlotinib/gefitinib vurderet på effektmålet *behandlingsophør grundet bivirkninger*. Evidensens kvalitet er lav.

### *Progressionsfri overlevelse (vigtig)*

Progressionsfri overlevelse (PFS) anvendes til vurdering af sygdomsprogression og er et relevant og ofte benyttet effektmål i onkologiske studier. Fagudvalget har vurderet, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel.

Nedenfor er de absolutte og relative effektforskelle for PFS vurderet ved en blindet, uafhængig reviewer opgjort.

**Tablet 6.** Vurdering af klinisk merværdi: Progressionsfri overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	Median forskel på 3 måneder		8 måneder
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	HR: 0,45 [0,36;0,57]
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

For patienter, der modtog osimertinib, var den mediane PFS 17,7 måneder, mens den for patienter, der modtog erlotinib/gefitinib var 9,7 måneder. Den mediane forskel på 8 måneder er større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel, hvilket indikerer en merværdi. Der er ikke noget konfidensinterval på den absolutte forskel, da et sådan ikke kan udregnes for forskelle mellem medianer. Den relative effektforskel, der opgøres som en hazard ratio på 0,45 [0,36;0,57] indikerer en stor merværdi.

Samlet vurderer fagudvalget, at osimertinib har en **stor klinisk merværdi** sammenlignet med erlotinib/gefitinib vurderet på effektmålet *progressionsfri overlevelse*. Evidensens kvalitet er moderat.

### *Alvorlige bivirkninger (bivirkninger grad 3-5) (vigtig)*

Forekomst af alvorlige bivirkninger grad 3-5 er et udtryk for alvorlig og eventuel fatal toksicitet af lægemidlet [21]. Fagudvalget anser grad 3-5 bivirkninger som et vigtigt effektmål og har vurderet, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 %.

Ansøger har indsendt data på *uønskede hændelser grad 3-5, der er relateret til behandlingen*. Fagudvalget vurderer, at dette er det samme som det efterspurte effektmål *bivirkninger grad 3-5*.

**Table 7.** Vurdering af klinisk merværdi: Bivirkninger grad 3-5

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 % ARR		-10,6 [-17,5;-3,7]
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	RR: 0,62 [0,45;0,86]
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

Ved studiets afslutning havde 17,6 % (n = 49) af patienterne, der modtog osimertinib, oplevet grad 3-5 uønskede hændelser, der var relateret til behandlingen, hvilket var tilfældet for 28,2 % (n = 78) af patienterne, der modtog erlotinib/gefitinib. Den absolutte effektforskel på -10,6 procentpoint er større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel, hvilket indikerer en merværdi, og at osimertinib medfører færre alvorlige uønskede hændelser. Ansøger har ikke indsendt et konfidensinterval for estimatet, så dette har Medicinrådets sekretariat udregnet. Medicinrådets sekretariat har ligeledes udregnet en relativ risiko for alvorlige uønskede hændelser, der er relateret til behandlingen, ud fra den absolutte forskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet på 0,86 indikerer en vigtig klinisk merværdi.

Fagudvalget noterer sig, at der ikke var dødsfald relateret til behandlingen i osimertinibgruppen og ét dødsfald relateret til behandlingen i komparatorgruppen. Fagudvalget har klinisk erfaring med osimertinib til behandling i 2. linje og vurderer, at de alvorlige uønskede hændelser, der er beskrevet i det kliniske studie og i ovenstående afsnit *kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser, der fører til behandlingsophør*, svarer til dem, der observeres i en dansk population behandlet med osimertinib i anden linje.

Samlet vurderer fagudvalget, at osimertinib har en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med erlotinib/gefitinib vurderet på effektmålet *alvorlige bivirkninger (bivirkninger grad 3-5)*. Evidensens kvalitet er moderat.

#### *Livskvalitet (vigtig)*

Der er ikke publiceret data på livskvalitet. 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.

Samlet vurderer fagudvalget, at osimertinib har en **ikke dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med erlotinib/gefitinib vurderet på effektmålet *livskvalitet*.

#### *Objektiv responsrate (vigtig)*

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons. Fagudvalget vurderer, at tumorreduktion medfører en periode med forbedring eller ingen forværring af symptomer. Fagudvalget finder derfor, at responsraten er et vigtigt effektmål. Fagudvalget har vurderet, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 %.

**Table 8.** Vurdering af klinisk merværdi: Objektiv responsrate

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 % ARR		4,1 [-2,8;11,0]
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00	RR: 1,05 [0,96;1,15]
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

Ved studiets afslutning var den objektive responsrate 79,9 % (n = 223) i osimertinibarmen og 75,8 % (n = 210) i erlotinib-/gefitinibarmen. Den absolutte effektforskel på 4,1 procentpoint er ikke større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel. Konfidensintervallet er udregnet af Medicinrådets sekretariat. Den relative effektforskel, der opgøres som en relativ risiko på 1,05 med et konfidensinterval som overlapper 0, indikerer ingen klinisk merværdi.

Ansøger har desuden angivet data for ORR som blev bekræftet 4 uger efter det initiale respons, og ORR bedømt af en uafhængig komite. Disse data bekræfter fagudvalgets vurdering af ingen klinisk merværdi.

Samlet vurderer fagudvalget, at osimertinib har en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med erlotinib/gefitinib vurderet på effektmålet *objektiv responsrate*. Evidensens kvalitet er lav.

### 9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for det kliniske spørgsmål er samlet set **meget lav**. Der er nedgraderet for inconsistency, da analyserne er baseret på ét studie. Der er for flere effektmål nedgraderet for imprecision, da der enten mangler absolutte eller relative effektestimater, eller da det relative effektestimats konfidensinterval overlapper flere kategorier af merværdi. Yderligere overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

### 9.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål

Fagudvalget vurderer, at osimertinib til lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC og aktiverende EGFR mutation giver en **vigtig klinisk merværdi** for patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC sammenlignet med erlotinib eller gefitinib (meget lav evidenskvalitet).

Den samlede kategorisering af det kliniske spørgsmål er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som er opsummeret i nedenstående tabel.



**Table 9.** Samlet vurdering af klinisk merværdi

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Overlevelse	Kritisk	Vigtig	Lav
Tid til CNS progression	Kritisk	Vigtig	Meget lav
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Ingen	Lav
Progressionsfri overlevelse	Vigtig	Stor	Moderat
Bivirkninger grad 3-5	Vigtig	Vigtig	Moderat
Livskvalitet EORTC QLQ-C30	Vigtig	Ikkedokumenterbar	N/A
Objektiv responsrate	Vigtig	Ingen	Lav
<b>Samlet</b>		<b>Vigtig</b>	<b>Meget lav</b>

Fagudvalget lægger særligt vægt på, at der er en vigtig kliniske merværdi på to af de kritiske effektmål. Fagudvalget vægter dermed, at osimertinib ser ud til at forbedre overlevelse, selvom medianen endnu ikke var opnået. Der var en stor merværdi på PFS og en vigtig merværdi på CNS progression. Fagudvalget finder det forventeligt, at der ikke var en merværdi på responsrate, men en vigtig merværdi på PFS. Dette afspejler, at osimertinib er sammenlignet med lægemidler, som har en velkendt og god effekt angående responsrate. Osimertinib giver lige så mange patienter respons som komparatorerne, men responset varer gennemsnitligt markant længere ved osimertinib. Dette kvalificerer vurderingen af en vigtig klinisk merværdi baseret på overlevelse, som støttes af en fordelagtig bivirkningsprofil i form af færre behandlingsrelaterede bivirkninger.

## 10 Andre overvejelser

Ifølge protokollen ønsker fagudvalget ”en separat opgørelse over de patienter i komparatorgruppen, der har krydset over til osimertinib i anden linje, for effektmålet OS. Fagudvalget finder, at disse data er højest relevante, da spørgsmål om sekventiel behandling er et nyt og dårligt belyst område. Fagudvalget ønsker at kunne sammenligne data på patienter, der kun har fået osimertinib, med patienter der først har fået erlotinib eller gefitinib og senere osimertinib. Såfremt der findes data på patienter, der har fået erlotinib eller gefitinib efter progression på osimertinib, ønsker FU også disse data. Dette skal give fagudvalget det bedst mulige grundlag for at vurdere, om der er forskel i overlevelsen for osimertinib i første linje sammenlignet med komparator i første linje og osimertinib i anden.”

Ansøger har ikke været i stand til at besvare dette spørgsmål, og konkluderer følgende:

“The question about sequential treatment (first line therapy with 1st/2nd generation EGFR-TKI followed by second line therapy with osimertinib for T790M-mutation positive patients, or the other way around, osimertinib in 1st line followed by erlotinib/gefitinib) cannot be addressed via data from the FLAURA study. Evidence from prior clinical trials and studies on T790M testing (availability, sensitivity), suggest that only around 30% of patients will be eligible for 2nd line osimertinib (for T790M-mutation positive NSCLC) if they receive a SoC EGFR-TKI in first line. Based on the FLAURA study, osimertinib as first line therapy will give all eligible patients the chance to achieve a prolonged PFS compared to SoC EGFR-TKI therapy.”

Fagudvalget finder, at det er relevant at sammenligne overlevelsen hos patienter, der får osimertinib i første linje med overlevelsen hos patienter, der får førstelinjebehandling med en anden TKI efterfulgt af osimertinib. Fagudvalget accepterer også, at disse data ikke på nuværende tidspunkt er til rådighed og ønsker, der bliver igangsat kliniske studier designet til at belyse spørgsmålet om rækkefølgen af behandling hos patienter med aktiverende EGFR mutationer. På det eksisterende datagrundlag vurderer fagudvalget, at

det vil være til størst gavn for flest mulige patienter at behandle med osimertinib i første linje, grundet den længere periode uden progression (det længerevarende respons) og det lavere antal af patienter som oplever CNS progression.

## 11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at osimertinib til uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR mutation giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med erlotinib eller gefitinib. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

## 12 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at osimertinib til uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR mutation giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med erlotinib eller gefitinib. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

## 13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Medicinrådet har besluttet at udarbejde en fælles regional behandlingsvejledning for terapiområdet NSCLC. Her vil man bl.a. tage stilling til, hvilken plads osimertinib har i forhold til andre lægemidler til behandling af sygdommen. Indtil da vurderer fagudvalget, at osimertinib har en klinisk merværdi i forhold til nuværende standardbehandling i første linje af patienter med aktiverende EGFR mutationer.

## 14 Referencer

1. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kræft-i-tal/de-hyppigste-kræftformer/>
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (inkl. luftrør) [internet]. 2017. s. 2. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=180&country=208>
3. 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.
4. American Joint Committee On Cancer. Lung Cancer Staging. *Am Jt Comm Lung Cancer Staging.* 2009;1–2.
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport. Copenhagen; 2016.
6. 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.
7. Peters S, Bexelius C, Munk V, Leighl N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev.* 2016;45(2016):139–62.
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. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV. Version 1. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS); 2015. Dok nr. 144032.
11. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV. 2017;
12. Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS). KRIS’ anbefalinger til forskellige sygdomsområder. 2016.
13. Sequist L, Waltman B, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke A, Fidias P, et al. Genotypic and Histological Evolution of Lung Cancers Acquiring Resistance to EGFR Inhibitors. *Sci Transl Med.* 2011;3(75).
14. Kuiper JL, Heideman DAM, Thunnissen E, Paul MA, van Wijk AW, Postmus PE, et al. Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC-patients. *Lung Cancer.* 2014;85(1):19–24.
15. 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.* 2017;NEJMoa1713137.
16. 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;JCO.2018.78.311.

17. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(7):629–40.
18. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang GC, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):1643–52.
19. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Tagrisso. Report ARZ. 2018.
20. 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*. 2017;NEJMoa1713137.
21. Common Terminology Criteria for Advers Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010 jun.

## 15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

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

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Nicoline Kerzel Duel (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Tenna Bekker (teamleder)

## 16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	30.01.2019	Godkendt af Medicinrådet.

## 17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

### 17.1 Cochrane Risk of Bias

Risk of bias for FLAURA er vurderet med The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias.

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	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".
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". 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 præspecificerede 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.

## 17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af osimertinib

### Klinisk spørgsmål 1

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	osimertinib	erlotinib/gefitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overlevelse												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	58/279 (20.8%)	83/277 (30.0%)	<b>HR 0.63</b> (0.45 to 0.88)		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Tid til CNS progression												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	serious <sup>d</sup>	none	Data besvarede ikke det kliniske spørgsmål, der var stillet		not estimable	9	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Behandlingsophør grundet bivirkninger												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>e</sup>	none	27/279 (9.7%)	38/277 (13.7%)	<b>RR 0.71</b> (0.44 to 1.20)	<b>-4,0</b> [-9,4;1,3]	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Progressionsfri overlevelse												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			<b>HR 0.46</b> (0.37 to 0.57)	<b>8,7</b> måneder	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT



Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	osimertinib	erlotinib/gefitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Alvorlige bivirkninger												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	95/279 (34.1%)	124/277 (44.8%)	<b>RR 0.76</b> (0.62 to 0.94)	<b>-10,7</b> [-18,8;-2,6]	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Livskvalitet												
1	randomised trials	serious <sup>f</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	very serious <sup>b,g</sup>	none			not estimable			IMPORTANT
Objektiv responsrate												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>h</sup>	none	223/279 (79.9%)	210/277 (75.8%)	<b>RR 1.05</b> (0.96 to 1.15)	<b>4,1</b> [-2,8;11,0]	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

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

*Explanations*

- a. Analysen er baseret på et enkelt studie
- b. Ingen absolut effekt er angivet
- c. Analysen er baseret på et andet effektmål end efterspurgt
- d. Ingen samlet relativ effekt er angivet i ansøgningen
- e. Øvre grænse for CI for den relative effekt overskrider væsentlighedskriteriet for merværdi
- f. Data for livskvalitet er ikke publiceret
- g. Ingen relativ effekt er angivet
- h. Nedre grænse for CI for den relative effekt overskrider væsentlighedskriteriet for merværdi