

Baggrund for  
Medicinrådets anbefaling  
vedrørende osimertinib  
som mulig  
standardbehandling til  
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 anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne ved behandling med lægemidlet er rimelige i forhold til lægemidlets kliniske værdi.

Lægemidlet vurderes efter Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi – version 1. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

### Dokumentoplysninger

|                     |                |
|---------------------|----------------|
| Godkendelsesdato    | 10. april 2019 |
| Ikrafttrædelsesdato | 10. april 2019 |
| Dokumentnummer      | 46802          |
| 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, 10. april 2019

## Indhold

|     |  |   |
|-----|--|---|
| 1   | Lægemiddelinformationer .....  | 3 |
| 2   | Medicinrådets anbefaling.....  | 3 |
| 3   | Formål.....  | 4 |
| 4   | Baggrund.....  | 4 |
| 4.1 | Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....          | 4 |
| 5   | Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi .....               | 4 |
| 6   | Høring.....  | 4 |
| 7   | Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag .....                          | 4 |
| 8   | Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....                     | 5 |
| 9   | Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet..... | 6 |
| 10  | Versionslog.....   | 7 |
| 11  | Bilag.....   | 8 |

## 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 anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** osimertinib som mulig standardbehandling i første linje til uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutation.

Medicinrådet vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske effekt og de omkostninger, osimertinib forventes at have

Medicinrådet vil senest om to år tage stilling til, om anbefalingen fortsat skal gælde. Medicinrådet vil på det tidspunkt inddrage eventuelle nye publicerede data for relevante effektmål, særligt overlevelse.

Medicinrådet anbefaler, at der samtidig i klinikken systematisk indsamles relevante effekt- og bivirkningsdata for førstelinjebehandling med osimertinib.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

Hvilken klinisk merværdi tilbyder osimertinib til patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutation sammenlignet med erlotinib eller gefitinib?

### 3 Formål

Formålet med Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende osimertinib som mulig standardbehandling til uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutation er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

### 4 Baggrund

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft. Heraf har ca. 140 en aktiverende *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) mutation. Flertallet af disse patienter får progression, og metastaser i centralnervesystemet (CNS) optræder hyppigt.

Yderligere baggrundsinformation findes i ”Medicinrådet vurdering af kliniske merværdi af osimertinib til ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutation” (bilag 3).

#### 4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning fra Astra Zeneca den 4. juli 2018 og den endelige ansøgning (bilag 4) den 31. oktober 2018.

Rådet drøftede et udkast til anbefalingen på rådsmødet 20. februar 2019. Rådet bad om at få udarbejdet supplerende materiale fra Amgros, hvor ikke kun budgetkonsekvenser, men også meromkostninger pr. patient er justeret for andenlinjebehandling (se afsnit 7).

Ansøgningen har derfor været i udvidet fagligt clockstop fra den 20. februar til den 28. marts.

Medicinrådet har gennemført vurderingen af osimertinib på 17 uger og 6 dage.

### 5 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

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

### 6 Høring

Ansøger har tilkendegivet, at de ikke ønsker at indgive høringssvar.

### 7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros har udarbejdet en hovedanalyse, hvor kun førstelinje-behandling er inkluderet i estimatet af meromkostninger pr. patient. Amgros inkluderede omkostninger til andenlinjebehandling i estimatet af budgetkonsekvenser.

Behandling med osimertinib er i hovedanalysen forbundet med betydelige meromkostninger pr. patient, drevet af en højere lægemiddelpris på osimertinib, og en længere behandlingstid.

En anbefaling af osimertinib som mulig standardbehandling i første linje er også forbundet med betydelige budgetkonsekvenser.

I en følsomhedsanalyse er omkostninger til andenlinjebehandling er inkluderet i estimatet af meromkostninger pr. patient. Der er usikkerheder ved denne følsomhedsanalyse.

Behandling med osimertinib er også i følsomhedsanalysen forbundet med betydelige meromkostninger pr. patient, drevet af en højere lægemiddelpris på osimertinib, og en længere behandlingstid. Meromkostningerne er dog væsentligt mindre end i Amgros' hovedanalyse.

Medicinrådet vurderer at følsomhedsanalysen bedst afspejler den kliniske virkelighed og baserer sin anbefaling på denne.

Amgros' beslutningsgrundlag og Amgros' sundhedsøkonomiske analyse (baseret på SAIP-priser) er vedlagt som bilag 1 og 2.

## 8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

## 9 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>Udpegning i gang</i>                             | Region Nordjylland                      |
| Halla Skuladottir<br>Overlæge, dr.med.              | Region Midtjylland                      |
| Stefan Starup Jeppesen<br>Afdelingslæge, 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>Overlæge                         | Dansk Selskab for Lungemedicin          |
| Nina Hannover Bjarnason<br>Overlæge, dr.med.        | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi   |
| Annie Lorenzen<br>Farmaceut                         | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse |
| Finn Klausen<br>Patient                             | 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>Nicoline Kerzel Duel (projektdeltager)<br>Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator)<br>Tenna Bekker (teamleder) |

## 10 Versionslog

| Version | Dato           | Ændring                   |
|---------|----------------|---------------------------|
| 1.0     | 10. april 2019 | Godkendt af Medicinrådet. |



## 11 Bilag

### Bilagsliste:

- Amgros' beslutningsgrundlag for osimertinib
- Amgros' sundhedsøkonomiske analyse for osimertinib
- Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for osimertinib til uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutation – version 1.0
- Ansøgers endelige ansøgning vedr. osimertinib
- Protokol for Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for osimertinib til uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutation – version 1.0

## Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

---

Dette dokument er Amgros' vurdering af osimertinib (Tagrisso) som mulig standardbehandling til voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (stadie IIIB-IV) og aktiverende EGFR-mutation, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (1.linje). Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger, baseret på SAIP (sygehusapotekets indkøbspris) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| Dato for Medicinrådsbeslutning | 10-04-2019   |
| Firma                          | AstraZeneca (ansøger)  |
| Lægemiddel                     | Osimertinib (Tagrisso)   |
| Indikation                     | Lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (stadie IIIB-IV) og aktiverende EGFR-mutation, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (1.-linje) |

### Amgros' vurdering

- Amgros vurderer at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for osimertinib (Tagrisso) som mulig standardbehandling til voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (stadie IIIB-IV) og aktiverende EGFR-mutation, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (1.linje)

### Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at osimertinib (Tagrisso) sammenlignet med gefitinib (Iressa®) eller erlotinib (Tarceva®) giver:

- Vigtig klinisk merværdi** til patientpopulationen

Behandling med osimertinib (Tagrisso) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med gefitinib (Iressa®) eller erlotinib (Tarceva®). Amgros vurderer at der for patientpopulationen, **ikke** er rimeligt

forhold mellem den kliniske merværdi, som lægemidlet tilbyder sammenlignet med behandling med komparatorerne. Meromkostninger drives af behandlingslængden og prisen på osimertinib (Tagrisso).

## Andre overvejelser

Det kliniske spørgsmål stillet i protokollen for vurderingen af den kliniske merværdi inkluderer ikke efterfølgende behandlingslinjer. Derfor er efterfølgende behandlingslinjer ikke inkluderet i Amgros' hovedanalyse.

I dansk klinisk praksis vil en del af de patienter, der modtager 1.linje behandling modtage efterfølgende behandlingslinjer, hvor osimertinib (Tagrisso) i dag bruges i 2.linje behandling. Hvis 2.linje behandling inkluderes vil meromkostningerne for osimertinib (Tagrisso) reduceres væsentligt. Amgros har udarbejdet en følsomhedsanalyse med inklusion af 2. linjebehandling. Se nedenstående tabel 1. Der er dog betydelige usikkerheder forbundet med denne følsomhedsanalyse.

Tabel 1: Resultat af Amgros' følsomhedsanalyser, DKK, SAIP

| Følsomhedsanalyse                | Inkrementelle omkostninger vs. gefitinib | Inkrementelle omkostninger vs. erlotinib |
|----------------------------------|--|--|
| Amgros' hovedanalyse             | ■  | ■  |
| Inklusion af 2. linje behandling | ■  | ■  |

Amgros har indgået en aftale med AstraZeneca, om køb af osimertinib (Tagrisso). Aftalen er gældende indtil 30. juni 2019 med mulighed for forlængelse. Medicinrådet har igangsat en udarbejdelse af en behandlingsvejledning indenfor området ikke-småcellet lungekræft, hvor lægemidlernes placering bliver beskrevet.

## Konklusion for populationen

Tabel 2: Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

| Population   | Komparator                                     | Merværdi                | Usikkerhed for klinisk merværdi | Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi |
|--|--|-------------------------|---------------------------------|--|
| Patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (stadie IIIB-IV) og aktiverende EGFR-mutation, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (1.-linje) | Gefitinib (Iressa®) eller erlotinib (Tarceva®) | Vigtig klinisk merværdi | Meget lav evidenskvalitet       | Ikke rimeligt  |

## Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

### Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

### Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med osimertinib (Tagrisso) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med gefitinib (Iressa®) og erlotinib (Tarceva®). Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af behandlingens længde og prisen på osimertinib (Tagrisso), mens andre omkostninger har lille betydning for resultatet.

I tabel 3 og tabel 4 ses de inkrementelle omkostninger for osimertinib (Tagrisso) sammenlignet med hhv. gefitinib (Iressa®) og erlotinib (Tarceva®).

Tabel 3: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger, DKK, SAIP.

|                            | Osimertinib [DKK] | Gefitinib [DKK] | Inkrementelle [DKK] |
|----------------------------|-------------------|-----------------|---------------------|
| Lægemiddelomkostninger     | ████████          | ████████        | ████████            |
| Hospitalsomkostninger      | 124.103           | 76.795          | 47.308              |
| Patientomkostninger        | 19.608            | 11.998          | 7.610               |
| <b>Totale omkostninger</b> | ████████          | ████████        | ████████            |

Tabel 4: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger, DKK, SAIP.

|                            | Osimertinib<br>[DKK] | Erlotinib<br>[DKK] | Inkrementelle<br>[DKK] |
|----------------------------|----------------------|--------------------|------------------------|
| Lægemiddelomkostninger     | ██████████           | ██████████         | ██████████             |
| Hospitalsomkostninger      | 124.103              | 76.795             | 47.308                 |
| Patientomkostninger        | 19.608               | 11.998             | 7.610                  |
| <b>Totale omkostninger</b> | ██████████           | ██████████         | ██████████             |

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for osimertinib (Tagrisso) ca. 941.000 DKK. De totale inkrementelle omkostninger bliver ca. 818.000 DKK sammenlignet med gefitinib (Iressa®) og 821.000 sammenlignet med erlotinib (Tarceva®).

#### **Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (SAIP)**

Amgros vurderer, at anbefaling af osimertinib (Tagrisso) som mulig standardbehandling vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ██████████, efter steady state opnås efter 5 år, sammenlignet med gefitinib (Iressa®) og erlotinib (Tarceva®).

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, så vil de årlige budgetkonsekvenser ligge på ca. 110 mio. DKK.

---

# OSIMERTINIB (TAGRISSO)

---

BEHANDLING AF IKKE-SMÅCELLET LUNGEKRÆFT (NSCLC)

# OPSUMMERING

## Baggrund

Osimertinib (Tagrisso) er indiceret til voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (stadie IIIB-IV) og aktiverende EGFR-mutation, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (1. linje). Ca. 150 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af AstraZeneca.

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med osimertinib (Tagrisso) sammenlignet med TKI-behandling med erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®).

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af osimertinib (Tagrisso) sammenlignet med hhv. erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®). Meromkostningerne er angivet i SAIP.

I analysen, som Amgros mener er mest sandsynlig, er de gennemsnitlige meromkostninger for osimertinib (Tagrisso) ca. [REDACTED] per patient sammenlignet med erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®). Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning 820.000 DKK per patient.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af osimertinib (Tagrisso) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] i år 1 og ca. [REDACTED] år 5.

## Konklusion

Amgros kan konkludere, at behandling med osimertinib (Tagrisso) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med TKI-behandling med erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®). Meromkostningerne er primært drevet af lægemiddelpriisen samt behandlingens længde for osimertinib (Tagrisso). Ansøger har valgt at inkludere både 1. og 2. linje behandling i analysen af meromkostninger pr. patient. Amgros har i overensstemmelse med protokollen for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi, valgt kun at inkludere 1.linje behandling i hovedanalysen. Amgros kan konkludere at estimeringen af behandlingsomkostningerne er forbundet med usikkerhed.

## Liste over forkortelser

|       |   |
|-------|---|
| AIP   | Apotekernes indkøbspris                                 |
| DKK   | Danske kroner   |
| DRG   | Diagnose Relaterede Grupper                             |
| SPC   | Summary of Product Characteristics                      |
| TKI   | Tyrosinkinasehæmmere                                    |
| EGFR  | Epidermal vækstfaktorreceptor                           |
| NSCLC | Ikke små-cellet lungekræft                              |
| OS    | Overlevelse (Overall survival)                          |
| PFS   | Progressionsfri overlevelse (Progression-free survival) |
| AIC   | Akaike information criterion                            |
| BIC   | Bayesian information criterion                          |
| TTD   | Time-to-discontinuation                                 |
| DLI   | Dansk Lægemiddel Information                            |



# INDHOLD

---

|                         |          |
|-------------------------|----------|
| <b>Opsummering</b>      | <b>2</b> |
| Liste over forkortelser | 3        |

---

|   |          |
|---|----------|
| <b>1 Baggrund</b>                         | <b>6</b> |
| 1.1 Problemstilling                       | 6        |
| 1.2 Patientpopulation                     | 6        |
| 1.3 Behandling med osimertinib (Tagrisso) | 6        |
| 1.3.1 Komparator                          | 6        |
| 1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål      | 7        |

---

|  |          |
|--|----------|
| <b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b> | <b>7</b> |
| 2.1 Model, metode og forudsætninger              | 7        |
| 2.1.1 Modelbeskrivelse                           | 7        |
| 2.1.2 Analyseperspektiv                          | 9        |
| 2.1.3 Omkostninger                               | 9        |
| 2.2 Følsomhedsanalyser                           | 15       |

---

|  |           |
|--|-----------|
| <b>3 Resultater</b>                    | <b>15</b> |
| 3.1 Ansøgers hovedanalyse              | 15        |
| 3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser      | 16        |
| <b>3.2 Amgros' hovedanalyse</b>        | <b>18</b> |
| 3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse | 18        |
| 3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse  | 18        |
| 3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser       | 19        |

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>4 Budgetkonsekvenser</b>                 | <b>20</b> |
| 4.1 Ansøgers estimater                      | 20        |
| 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel     | 20        |
| 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser         | 21        |
| 4.1.3 Følsomhedsanalyser                    | 21        |
| 4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser | 22        |

---

|                     |           |
|---------------------|-----------|
| <b>5 Diskussion</b> | <b>23</b> |
|---------------------|-----------|

|                     |           |
|---------------------|-----------|
| <b>6 referenceR</b> | <b>24</b> |
|---------------------|-----------|

# LOG

| Ansøgning        |  |
|------------------|--|
| Lægemiddelfirma: | AstraZeneca  |
| Handelsnavn:     | Tagrisso   |
| Generisk navn:   | Osimertinib  |
| Indikation:      | Behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (stadie IIIB-IV) og aktiverende EGFR-mutation, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom |
| ATC-kode:        | L01XE35  |

| Proces                                    |   |
|---|---|
| Ansøgning modtaget hos Amgros:            | 31-10-2018  |
| Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:    | 31-10-2018  |
| Endelig rapport færdig:                   | 27-03-2019  |
| Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning: | 150 dage  |
| Arbejdsgruppe:                            | <b>Lianna Geertsen</b><br>Line Brøns<br>Louise Greve Dal<br>Mark Friborg<br>Pernille Winther Johansen |

| Priser  |
|---|
| Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepreiser (AIP). |

# 1 BAGGRUND

Osimertinib (Tagrisso) er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (stadie IIIB-IV) og aktiverende EGFR-mutation, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (1. linje). AstraZeneca (herefter omtalt som ansøger) er markedsførings-tilladelsesindehaver af osimertinib (Tagrisso) og har den 31.10.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af osimertinib (Tagrisso) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af den fremsendte økonomiske analyse (herefter omtalt som analysen).

## 1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af osimertinib (Tagrisso) som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med osimertinib (Tagrisso) med TKI-behandling med erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®).

## 1.2 Patientpopulation

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft. Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % NSCLC. Fremskreden NSCLC er en ikke-kurabel sygdom, hvor behandlingsmålet er symptomlindring og levetidsforlængelse. Behandlingen er systemisk behandling i form af kemoterapi, immunterapi eller targeteret behandling. Patienter med NSCLC og aktiverende EGFR-mutation kan i 1. linje behandles med en af følgende tyrosinkinasehæmmere: afatinib, erlotinib eller gefitinib. Fagudvalget vurderer, at omkring 150 patienter årligt er kandidater til denne behandling (1). Ifølge den seneste lægemiddelrekommandation godkendt af Medicinrådet i 2017 er erlotinib (Tarceva®) førstevalg til denne gruppe af patienter(2).

## 1.3 Behandling med osimertinib (Tagrisso)

### Indikation

Osimertinib (Tagrisso) er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (stadie IIIB-IV) og aktiverende EGFR-mutation, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (1. linje). Osimertinib (Tagrisso) er i forvejen godkendt som 2. linje behandling (3).

### Virkningsmekanisme

Osimertinib (Tagrisso) er en 3. generations EGFR-TKI, der hæmmer både aktiverende EGFR-mutationer og EGFR T790M-resistensmutationen. Ved at blokere EGFR bidrager osimertinib (Tagrisso) til at nedsætte tumors vækst og spredning.

### Dosering

Osimertinib (Tagrisso) administreres oralt af patienten selv som 80 mg én gang dagligt. Tabletten fås som 40 og 80 mg.

### 1.3.1 Komparator

Medicinrådet har defineret komparator som TKI-behandling med enten erlotinib (Tarceva®) tablet 150 mg dagligt eller gefitinib (Iressa®) tablet 250 mg dagligt.

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer

| Population   | Komparator  |
|--|---|
| Voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (stadie IIIB-IV) og aktiverende EGFR-mutation, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (1.linje) | TKI-behandling med enten erlotinib (Tarceva®) eller gefitinib (Iressa®) |

## 1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med osimertinib (Tagrisso) sammenlignet med TKI-behandling for voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (stadie IIIB-IV) og aktiverende EGFR-mutation, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (1. linje).

## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med osimertinib (Tagrisso) med behandling med erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®).

Amgros havde kommentarer til den første model, som ansøger indsendte. Ansøger har efterfølgende indsendt en ny model til Amgros. Det er kun den seneste indsendte model, som præsenteres herunder.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

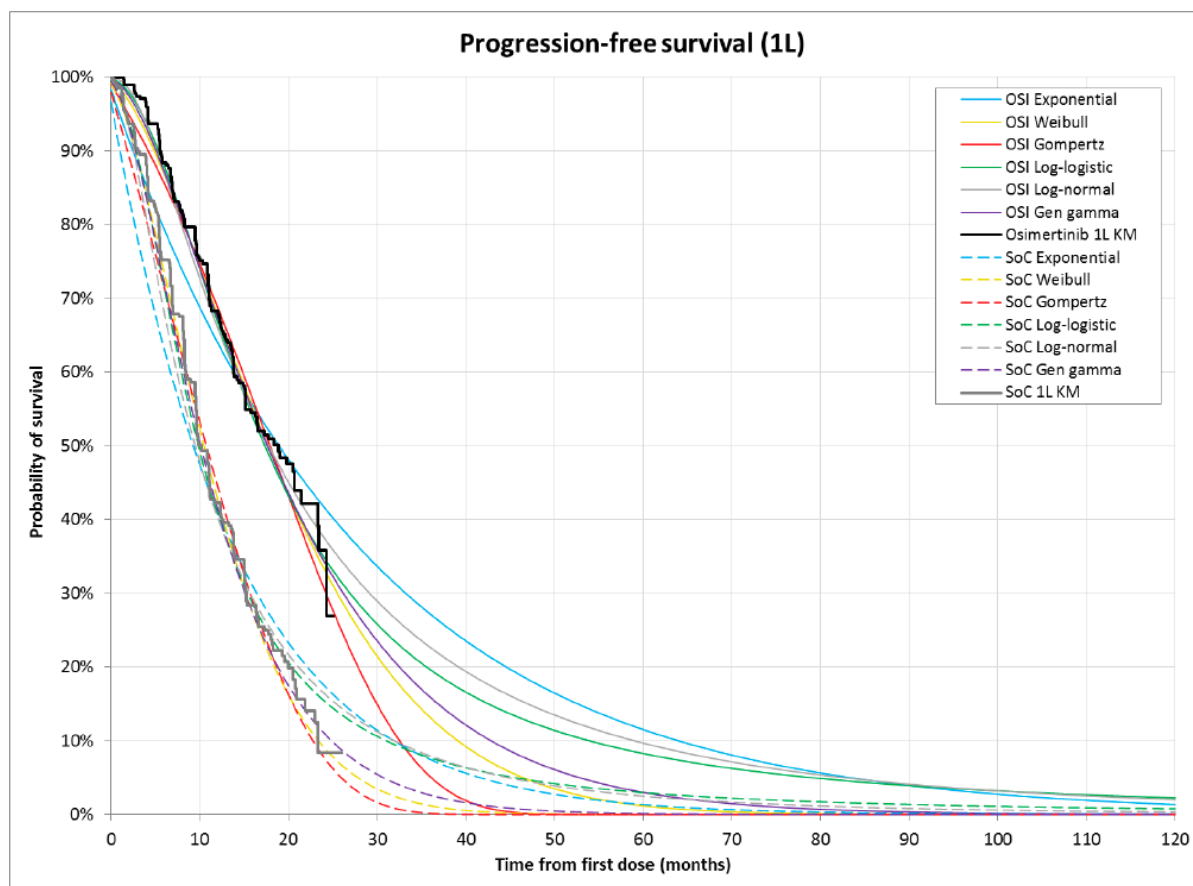
Modellen baserer sig på patientdata fra det klinisk publicerede studie FLAURA. FLAURA er et randomiseret fase-3-studie, hvor effekten af osimertinib (Tagrisso) (80 mg) sammenlignes med erlotinib (150 mg) og gefitinib (250 mg) (4). Erlotinib (Tarceva®) er nuværende 1.linje behandling jævnfør den seneste lægemiddelrekommandation godkendt af Medicinrådet.

Patienter i modellen allokeres til behandling med enten osimertinib (Tagrisso) eller TKI-behandling (erlotinib eller gefitinib). Ansøger har valgt at estimere en markedsfordeling mellem erlotinib (86 %) og gefitinib (14 %) i stedet for at sammenligne med et 100 % markedsoptag på hhv. erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®). Markedsfordelingen er estimeret på baggrund af data fra DLI.

Ansøger har valgt at inkludere 2. linje behandling i ansøgningen. Her sammenlignes osimertinib (Tagrisso) med kemoterapi. Patientdata er baseret på det kliniske studie AURA3, der er et randomiseret fase-3-studie (5).

Behandlingslængden for henholdsvis osimertinib (Tagrisso) og TKI-behandling (erlotinib eller gefitinib) er baseret på gennemsnitlig PFS, som er udledt fra de kliniske data i FLAURA studiet. I omkostningsmodellen har ansøger testet diverse parametriske funktioner og argumenteret for at Weibull er den funktion, der overordnet set har det bedste statistiske fit til de observerede data for PFS for begge behandlingsarme baseret på AIC/BIC-værdier. Ansøger har hverken redegjort for log kumulative hazard plots eller klinisk plausibilitet af de forskellige parametriske modeller. Det visuelle fit af de forskellige modeller præsenteres i figur 1.

Figur 1: Fitted parametrisk model



Tabel 2: Statistisk fit for PFS

|      | Exponential | Weibull | Gompertz | Log-logistic | Log-normal | Generalised gamma |
|------|-------------|---------|----------|--------------|------------|-------------------|
| AIC  | 2683.56     | 2612.29 | 2636.27  | 2612.84      | 2626.37    | 2611.1            |
| Rank | 6           | 2       | 5        | 3            | 4          | 1                 |
| BIC  | 2692.2      | 2625.25 | 2649.23  | 2625.8       | 2639.34    | 2628.39           |
| Rank | 6           | 1       | 5        | 2            | 4          | 3                 |

De estimerede gennemsnitlige behandlingslængder (baseret på gennemsnitlig PFS) er dermed 20,75 måneder for osimertinib (Tagrisso) og 12,51 måneder for TKI-behandling med enten erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®). På baggrund af dette har ansøger valgt en tidshorisont i analysen på 24 måneder. Ansøger har anvendt PFS som en proxy for behandlingslængden frem for TTD som ellers også er udledt i FLAURA-studiet. Betydningen af at anvende TTD i stedet for PFS belyses i en følsomhedsanalyse.

Den gennemsnitlige behandlingslængde for osimertinib (Tagrisso) i 2.linje er baseret på den gennemsnitlige PFS fra AURA3-studiet. Gennemsnitlig behandlingslængde med kemoterapi er ikke estimeret ud fra AURA3-studiet, men istedet fastsat til maksimalt 6 behandlingscykler, da Dansk Onkologisk Lungecancergruppe ikke anbefaler at behandle længere tid med kemoterapi. Den gennemsnitlige behandlingslængde i 2.linje er dermed estimeret til 11,53 måneder for osimertinib (Tagrisso) og 4,1 måneder for kemoterapi.

### ***Amgros' vurdering***

Amgros vurderer, at ansøger delvist har begrundet de estimerede gennemsnitlige behandlingstider for osimertinib (Tagrisso) og komparatorerne. Ansøger har testet hvor godt fit de parametriske modeller har til de observerede data, men mangler dog at forholde sig til om proportional hazard er rimeligt at antage, samt den kliniske plausibilitet af kurverne ud over de observerede studiedata. På baggrund af ansøgers antagelser vurderer Amgros at resultatet er meget usikkert, og valget af parametriske funktion er truffet på et yderst begrænset grundlag. Amgros har været i dialog med relevante regionsudpegede klinikere for at få en vurdering af behandlingstidernes plausibilitet. Amgros har fået bekræftet at estimerne virker retvisende for 1. linje behandling. Hvordan klinikerne vil behandle i 2. linje (efter behandling med osimertinib (Tagrisso)), er der stor usikkerhed omkring, men det er vurderet at ansøgers antagelser virker rimelige.

I modellen er markedsfordelingen af komparatorerne erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®) udregnet på baggrund af ansøgers egne estimater, hvilket er forbundet med en vis usikkerhed. Amgros har analyseret markedsfordelingen og finder dog at estimerne virker plausible. I Amgros' hovedanalyse sammenlignes osimertinib (Tagrisso) dog med 100 % markedsopslag på hhv. erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®).

Da Medicinrådet jf. protokollen kun vurderer den kliniske merværdi af 1.linje behandling vurderer Amgros at analysen bør afgrænses til kun at analysere konsekvenserne af 1. linje behandling. Amgros udarbejder derfor en analyse som kun inkluderer 1. linje behandling. Denne analyse vil blive præsenteret som Amgros' hovedanalyse.

*Amgros accepterer modeltilgangen.*

### **2.1.2 Analyseperspektiv**

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Tidshorizonten i analysen er 24 måneder. Omkostninger ud over et år er diskonteret med en faktor på 4 %.

### ***Amgros' vurdering***

Analysens begrænsede samfundsperspektiv er i tråd med Amgros' retningslinjer, Jf. Amgros Metodevejledning om, hvad der må inkluderes i en økonomisk analyse, og godtages derfor.

Amgros vurderer, at tidshorizonten er tilstrækkeligt lang til at opfange betydelige relevante forskelle mellem de sammenlignede interventioner i analysen

*Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorizonten.*

### **2.1.3 Omkostninger**

#### **Indsendt dokumentation**

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen. I gennemgangen fokuseres både på opgørelse af det anvendte ressourceforbrug og værdisætningen af dette.

#### **Lægemiddelomkostninger**

Ansøger har for osimertinib (Tagrisso) og TKI-behandling (erlotinib og gefitinib) anvendt SPC'erne for lægemidlerne. Alle anvendte lægemiddelpriser er på AIP-niveau.

Tabel 3 på næste side illustrerer de lægemiddelpriser, som anvendes i analysen.

Tabel 3: Anvendte lægemiddelpriser, DKK., SAIP

| Lægemiddel                | Styrke             | Pakningsstørrelse | Pris     | Kilde  |
|---------------------------|--------------------|-------------------|----------|--------|
| Osimertinib<br>(Tagrisso) | 80 mg, oral        | 30 stk.           | ████████ | Amgros |
| Erlotinib<br>(Tarceva®)   | 150 mg, oral       | 30 stk.           | ████████ | Amgros |
| Gefitinib<br>(Iressa®)    | 200 mg, oral       | 30 stk.           | ████████ | Amgros |
| Pemetrexed<br>(Alimta®)   | 500 mg, intravenøs | 1 htgl.           | ████████ | Amgros |
| Cisplatin                 | 100 mg, intravenøs | 1 htgl.           | ████████ | Amgros |

#### Administrations- og monitoreringsomkostninger

Da både osimertinib (Tagrisso) og TKI-behandling (erlotinib og gefitinib) er orale behandlinger har ansøger ikke inkluderet administrationsomkostninger ved lægemidlerne for 1. linje behandling.

For 2. linje behandling antager ansøger, at behandling med kemoterapi inkluderer infusion af pemetrexed (30 minutter) efterfulgt af hviletid (30 min) og herefter infusion af cisplatin (120 min). Dermed er den samlede tid opgjort til 180 minutter per behandling. Halvdelen af ressourceforbruget takseres til at være et lægebesøg (med cancertilæg) og den anden halvdel takseres som et besøg hos en sygeplejerske. Samlet finder ansøger en omkostning på 2.283 DKK per måned. Omkostninger er opgjort ud fra DAGS-takster 2017, samt fra Amgros' katalog over værdisætning af enhedsomkostninger.

Ansøger har valgt selv at estimere ressourceforbruget i forbindelse med monitorering af patienter, da informationen ikke er at finde i SPC'erne. Antagelser om hvilket ressourcetræk, der er forbundet med de to lægemidler samt monitoreringsfrekvens og omkostninger er opgjort af ansøger selv og fundet ens for osimertinib (Tagrisso) og TKI-behandling (erlotinib og gefitinib).

For monitoreringsomkostningerne i 2. linje behandling har ansøger antaget at 60 % monitoreringsomkostningerne tilfalder behandling med kemoterapi og at 40 % tilfalder TKI-behandling

Ressourceforbrug og omkostninger vises i tabel 4 på næste side.

Tabel 4: Monitoreringsfrekvens og totale månedlige omkostninger

|                                  | Monitoreringsfrekvens per måned |         | Månedlige omkostninger |               |
|----------------------------------|---------------------------------|---------|------------------------|---------------|
|                                  | 1.linje                         | 2.linje | 1.linje                | 2.linje       |
| Læge, besøg                      | 0,66                            | 1,33    | 804                    | 1.621         |
| Sygeplejerske, besøg             | 0,66                            | 1,33    | 804                    | 1.621         |
| Radioterapi                      | 0,15                            | 0,33    | 2.579                  | 5.674         |
| PET scanning                     | 0,10                            | 0,10    | 852                    | 852           |
| CT-scanning                      | 0,33                            | 0,33    | 671                    | 671           |
| Blodtransfusion                  | -                               | 0,15    | 0                      | 495           |
| CNS imaging (CT/MRI)             | 0,15                            | 0,20    | 361                    | 481           |
| Nyrefunktionstest før kemoterapi | -                               | 0,15    | 0                      | 264           |
| Ny tumor biopsi                  | -                               | 0,10    | 0                      | 1.641         |
| <b>Total</b>                     |                                 |         | <b>6.072</b>           | <b>13.321</b> |

#### Omkostninger til bivirkninger

Bivirkninger i modellen er opgjort som engangshændelser i begyndelsen af en behandling for hver patientkohorte. Ansøger har brugt incidensdata for hele behandlingsperioden, mens enhedsomkostningerne er per hændelse. Modellen medtager kun bivirkninger af grad 3, da resultaterne fra FLAURA-studiet viser ingen bivirkninger af grad 4. Ansøger har desuden estimeret hvilket ressourcetræk, der antages ved de forskellige bivirkninger. Omkostninger er baseret på DRG/DAGS-takster 2017 samt Rigshospitalets parakliniske priser fra 2017. Ansøger har ekskluderet omkostninger ved eventuelle lægemidler, der gives ved en relateret bivirkning. Desuden er bivirkninger der ikke antages at have betydning for omkostningerne udeladt.

Omkostninger relateret til bivirkninger ved 1.linje behandling er vist i tabel 5 nedenfor. Incidens er udledt fra FLAURA-studiet.



Tabel 5: Incidensrater og omkostninger for 1.linje behandling

| 1.linje behandling                    | Incidensrate |                     | Omkostninger     |   |
|---------------------------------------|--------------|---------------------|------------------|---|
|                                       | Osimertinib  | Erlotinib/Gefitinib | Enhedsomkostning |   |
| Øget alanin-aminotransferase (ALAT)   | 1 (0,4 %)    | 23 (8,3 %)          | 4.480            | 3 ekstra lægebesøg. Desuden vil 50% af patienterne få en ultralydsundersøgelse, og 20% af dem vil også få en ekstra CT-scanning (med kontrast).               |
| Øget aspartat-aminotransferase (ASAT) | 2 (0,7 %)    | 10 (3,6 %)          | 4.480            | 3 ekstra lægebesøg. Desuden vil 50% af patienterne få en ultralydsundersøgelse, og 20% af dem vil også få en ekstra CT-scanning (med kontrast).               |
| Diarré                                | 6 (2,2 %)    | 6 (2,2 %)           | 1.367            | 70% af patienterne antages at have 1 ekstra lægebesøg og 3 ekstra blodprøver. 2% af patienterne antages at blive indlagt på hospitalet i gennemsnitlig 4 dage |
| Træthed                               | 4 (1,4 %)    | 3 (1,1 %)           | 1.219            | 1 ekstra lægebesøg  |
| Udslæt eller acne                     | 6 (2,2 %)    | 27 (9,7 %)          | 3.657            | 3 ekstra ambulante besøg (2 til sygeplejerske og 1 til læge)  |
| <b>Totale omkostninger (DKK)</b>      | <b>174</b>   | <b>933</b>          |                  |   |

Omkostninger relateret til bivirkninger ved 2.linje behandling er vist i tabel 6 på næste side. Incidens er udledt fra AURA3-studiet.

Tabel 6: Incidensrater og omkostninger for 2.linje behandling

| 2.linje behandling             | Incidensrate |              | Omkostninger     |   |
|--------------------------------|--------------|--------------|------------------|---|
|                                | Osimertinib  | Kemoterapi   | Enhedsomkostning |   |
| Lungeemboli                    | 0.36% (1)    | -            | 19.942           | I 60% af tilfældene er patienter indlagt på hospitalet. I de resterende 40% af tilfældene har patienter et yderligere lægebesøg og en CT-scanning med kontrast.   |
| Faldende neutrofilital         | -            | 6,62 % (9)   | 44               | Antages at medføre to ekstra blodprøver   |
| Kvalme                         | -            | 2,94% (4)    | 9.764            | I 50% af tilfældene antages patienter at blive indlagt på hospitalet. De resterende 50% antages at have 3 ekstra ambulante besøg (2 til en sygeplejerske og 1 til en læge).   |
| Anæmi                          | -            | 8,82% (12)   | 2.117            | Alle patienter med anæmi antages at få 3 ekstra blodprøver. I 80% af tilfældene fører anæmi til blodtransfusioner. 50% af blodtransfusioner håndteres ambulant i klinikken og 50% foregår som hospitalsindlæggelser. De resterende 20% (uden behov for transfusion) har 1 ekstra ambulant sygeplejerskebesøg i klinikken. |
| Neutropeni                     | -            | 5.15% (7)    | 44               | Antages at medføre 2 ekstra blodprøver  |
| Trombocytopeni                 | -            | 3.68% (5)    | 44               | Antages at medføre 2 ekstra blodprøver  |
| Hyponatriæmi                   | -            | 0.74% (1)    | 12.833           | Det antages, at patienter i 60% af tilfældene bliver indlagt på hospitalet, og i 40% af tilfældene får patienterne et ekstra sygeplejerskebesøg og 3 ekstra blodprøver.   |
| Opkast                         | -            | 2.21% (3)    | 14.290           | Det antages, at 90% af patienterne bliver indlagt på hospitalet, og 10% af patienterne får 3 ekstra blodprøver  |
| Fald i antal blodplader        | -            | 2.94% (4)    | 44               | Antages at medføre 2 ekstra blodprøver  |
| Hypokaliæmi                    | -            | 1.47% (2)    | 12.833           | Det antages, at patienter i 60% af tilfældene bliver indlagt på hospitalet, og i 40% af tilfældene får patienterne et ekstra sygeplejerskebesøg og 3 ekstra blodprøver.   |
| Fald i antal hvide blodlegemer | -            | 2.21% (3)    | 44               | Antages at medføre 2 ekstra blodprøver  |
| <b>Totale omkostninger</b>     | <b>71</b>    | <b>1.081</b> |                  |   |

### Omkostninger til T790M test

Ansøger antager, at patienter, der behandles med osimertinib (Tagrisso) i 2. linje skal have taget en T790M test, hvorimod patienter i behandling med kemoterapi ikke antages at få foretaget testen. Antallet af estimerede T790M tests estimeres i analysen at svare til antallet af patienter i behandling med osimertinib (Tagrisso) i 2. linje. Testen er en engangstest, der ligger inden patienten behandles. Omkostningen til en T790M test afhænger af testmetoden. Ansøger antager at frekvensen af at bruge en Polymerase Chain Reaction (PCR) test og en New Generation Sequencing (NGS) test er den samme. For PCR-testen antages en ligelig split mellem brugen af en regulær PCR og en digital PCR. Ansøger har estimeret omkostningerne ved hjælp af en kliniker. Omkostningerne er listet i nedenstående tabel.

Tabel 7: T790M test

| Ressource                  | Enhedsomkostning (DKK) |
|----------------------------|------------------------|
| Regulær PCR                | 1.750                  |
| Digital PCR                | 1.100                  |
| NGS                        | 10.500                 |
| <b>Totale omkostninger</b> | <b>5.962</b>           |

### Patientomkostninger

Ansøger har knyttet patienttid og omkostninger op på det tidligere angivne ressourcetræk ved monitorering. Til at beregne den monetære værdi af patientens tidsforbrug har ansøger anvendt Amgros værdisætning af enhedsomkostninger. Værdien af tiden brugt på behandling er sat til 182,72 DKK per time, mens omkostningerne for patienten til transport til og fra hospitalet er sat til 100 DKK per ambulant besøg. Ansøger vurderer at der ikke er forskel i patientomkostninger mellem de to lægemidler. Omkostningerne er listet i nedenstående tabel 8.

Tabel 8: Monitoreringsfrekvens og totale månedlige omkostninger

|                                  | Monitoreringsfrekvens |         | Patienttid | Månedlige omkostninger (DKK) |              |
|----------------------------------|-----------------------|---------|------------|------------------------------|--------------|
|                                  | 1.linje               | 2.linje |            | 1.linje                      | 2.linje      |
| Læge, besøg                      | 0,66                  | 1,33    | 20         | 287                          | 578          |
| Sygeplejerske, besøg             | 0,66                  | 1,33    | 20         | 287                          | 578          |
| Radioterapi                      | 0,15                  | 0,33    | 30         | 70                           | 154          |
| PET scanning                     | 0,10                  | 0,10    | 180        | 92                           | 92           |
| CT-scanning                      | 0,33                  | 0,33    | 30         | 154                          | 154          |
| Blodtransfusion                  | -                     | 0,15    | 180        | 0                            | 138          |
| CNS imaging (CT/MRI)             | 0,15                  | 0,20    | 32         | 71                           | 94           |
| Nyrefunktionstest før kemoterapi | -                     | 0,15    | 120        | 0                            | 111          |
| Ny tumor biopsi                  | -                     | 0,10    | 180        | 0                            | 92           |
| PDC-administration               | -                     | 0,41    | 180        | 0                            | 382          |
| <b>Total</b>                     |                       |         |            | <b>961</b>                   | <b>2.370</b> |

### ***Amgros' vurdering***

#### **Lægemiddelomkostninger**

Doseringen af lægemidlerne er i tråd med lægemidlernes SPC'er og de korrekte priser er anvendt.

*Amgros accepterer den valgte dosering.*

#### **Administrations- og monitoreringsomkostninger**

Amgros godtager ansøgers tilgang om ingen administrationsomkostninger ved de tre orale lægemidler, der bruges i 1. linje behandling, men noterer sig dog at patienterne skal hente lægemidlerne på hospitalet med et bestemt interval og at der vil være minimale omkostninger forbundet med dette. De estimerede administrationsomkostninger i forbindelse med behandling med kemoterapi i 2. linje virker plausible.

Amgros finder det meget usikkert at ansøger selv har estimeret ressourceforbruget i forbindelse med omkostninger til monitorering i 1. og 2. linje. Amgros har derfor været i kontakt med klinikere, der har verificeret estimerne og finder disse rimelige.

*Amgros accepterer antagelserne.*

#### **Omkostninger til bivirkninger**

Ansøger har anvendt bivirkningsprofilerne fra studierne og været i kontakt med klinikere for at estimere det relaterede ressourceforbrug (indlæggelser, blodprøver mm.) Amgros har været i dialog med relevante klinikere for at få verificeret estimerne og disse er fundet rimelige.

*Amgros accepterer antagelserne.*

#### **Patientomkostninger**

Ansøger har anvendt de foreliggende retningslinjer for estimering af patientomkostninger. Overordnet har patientomkostningerne en meget lille betydning for det samlede resultat.

*Amgros accepterer de valgte estimater.*

## **2.2 Følsomhedsanalyser**

Ansøger har indsendt følgende følsomhedsanalyser i tillæg til hovedanalysen:

- Behandlingslængden baseres på TTD i stedet for PFS.
- En-vejs følsomhedsanalyser udarbejdes for diverse parametre.
- Markedsandelene varieres i budget impact modellen

### ***Amgros' vurdering***

*Amgros vurderer at de nævnte følsomhedsanalyser er relevante.*

## **3 RESULTATER**

### **3.1 Ansøgers hovedanalyse**

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for osimertinib (Tagrisso) sammenlignet med TKI-behandling på ca. [REDACTED]. Lægemiddelomkostningerne og behandlingslængden udgør

klart den største del af omkostningerne. Behandling med erlotinib (Tarceva®)/gefitinib (Iressa®) er højere 2. år end i 1. år. Dette skyldes skift til en mere omkostningstung 2. linje behandling. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 9.

Tabel 9: Resultat af ansøgers hovedanalyse (1.linje. + 2. linje). Omkostninger per patient, DKK, SAIP

| Behandling                               | Omkostningselement            | År 1   | År 2    | Total   |
|--|-------------------------------|--------|---------|---------|
| Osimertinib (Tagrisso)                   | Lægemiddelomkostninger        | ██████ | ██████  | ██████  |
|  | Administrationsomkostninger   | 0      | 0       | 0       |
|  | Monitoreringsomkostninger     | 72.867 | 92.715  | 165.583 |
|  | Omkostninger ved bivirkninger | 147    | 1.849   | 1.997   |
|  | T790M test                    | 0      | 0       | 0       |
|  | Patienttid                    | 11.527 | 15.502  | 27.028  |
|  | <b>Total</b>                  | ██████ | ██████  | ██████  |
| Erlotinib (Tarceva®)/Gefitinib (Iressa®) | Lægemiddelomkostninger        | ██████ | ██████  | ██████  |
|  | Administrationsomkostninger   | 0      | 5.314   | 5.314   |
|  | Monitoreringsomkostninger     | 72.867 | 150.144 | 223.011 |
|  | Omkostninger ved bivirkninger | 950    | 1.011   | 1.961   |
|  | T790M test                    | 0      | 3.420   | 3.420   |
|  | Patienttid                    | 11.527 | 26.705  | 38.231  |
|  | <b>Total</b>                  | ██████ | ██████  | ██████  |
| <b>Inkrementel omkostning</b>            |                               | ██████ | ██████  | ██████  |

Ansøger har i deres analyse noteret sig, at erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®) går af patent i slutningen af 2019 og at priserne på disse to lægemidler potentielt vil ændre sig markant.

### 3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøger finder, at de parametre, der har størst betydning for analysen, er behandlingslængden, lægemiddelprisen og markedsandelene. Nedenfor præsenteres de væsentligste resultater fra følsomhedsanalyserne.

Behandlingslængden har stor betydning for omkostningerne og ansøger har derfor udarbejdet en følsomhedsanalyse, hvor estimatet i stedet baseres på TTD. Dermed ændres behandlingslængden for osimertinib (Tagrisso) til 25,61 måneder for 1.linje og 15,26 for 2.linje. Den gennemsnitlige behandlingslængde for gefitinib/erlotinib ændres til 14,23 måneder. Resultatet af ændringerne i behandlingslængden kan ses i nedenstående tabel 10.

Tabel 10: Gennemsnitlige omkostninger per patient, baseret på TTD (1.linje + 2.linje), DKK, AIP

| Behandling                                |                               | Omkostninger (baseret på PFS) | Omkostninger (baseret på TTD) | Difference |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------|
| Osimertinib (Tagrisso)                    | Lægemedielomkostninger        | ████████                      | ████████                      | ████████   |
|   | Administrationsomkostninger   | 0                             | 0                             | 0          |
|   | Monitoreringsomkostninger     | 165.583                       | 131.711                       | -33.872    |
|   | Omkostninger ved bivirkninger | 1.997                         | 1.997                         | 0          |
|   | T790M test                    | 0                             | 0                             | 0          |
|   | Patienttid                    | 27.028                        | 20.421                        | -6.607     |
|   | <b>Total</b>                  | ████████                      | ████████                      | ████████   |
| Erlotinib (Tarceva®) /Gefitinib (Iressa®) | Lægemedielomkostninger        | ████████                      | ████████                      | ████████   |
|   | Administrationsomkostninger   | 5.314                         | 5.314                         | 0          |
|   | Monitoreringsomkostninger     | 223.011                       | 211.024                       | -11.987    |
|   | Omkostninger ved bivirkninger | 1.961                         | 1.961                         | 0          |
|   | T790M test                    | 3.420                         | 3.420                         | 0          |
|   | Patienttid                    | 38.231                        | 35.893                        | -2.338     |
|   | <b>Total</b>                  | ████████                      | ████████                      | ████████   |

Ansøger har desuden udarbejdet en-vejs følsomhedsanalyser for relevante parametre i modellen. Alle variable er varieret med +/- 20 % (undtagen diskonteringsrenten). Resultaterne er mest følsomme over for lægemiddelomkostningerne og behandlingsvarigheden af osimertinib (Tagrisso) i 2.linje behandling.

### Amgros' vurdering

Amgros noterer sig, at erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®) har patentudløb i 2019. Da lægemiddelomkostningerne har stor betydning på resultatet, vil en prisreduktion på disse to lægemidler betyde at de inkrementelle omkostninger vil blive endnu højere.

Amgros vurderer, at ansøgers analyse er acceptabel.

## 3.2 Amgros' hovedanalyse

### 3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- Kun 1. linje behandling indgår i analysen
- Der udarbejdes separate analyser for erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®)

### 3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for osimertinib (Tagrisso) på ca. [REDACTED] sammenlignet med gefitinib (Iressa®) og ca. [REDACTED] sammenlignet med erlotinib (Tarceva®). Meromkostninger skyldes primært prisen på osimertinib (Tagrisso) og behandlingens længde.

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for osimertinib (Tagrisso) ca. 940.00 DKK, mens de totale inkrementelle omkostninger bliver ca. 820.000 DKK per patient.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 11 og tabel 12.

Tabel 11: Resultat af Amgros' hovedanalyse (1.linje), DKK., diskonterede tal, SAIP.

|                            | Osimertinib (Tagrisso) | Gefitinib (Iressa®) | Inkrementelle omkostninger (DKK) |
|----------------------------|------------------------|---------------------|----------------------------------|
| Lægemiddelomkostninger     | [REDACTED]             | [REDACTED]          | [REDACTED]                       |
| Hospitalsomkostninger*     | 124.103                | 76.795              | 47.308                           |
| Patientomkostninger        | 19.608                 | 11.998              | 7.610                            |
| <b>Totale omkostninger</b> | [REDACTED]             | [REDACTED]          | [REDACTED]                       |

\* Omfatter både administrations- og bivirkningsomkostninger

Tabel 12: Resultat af Amgros' hovedanalyse (1.linje), DKK., diskonterede tal, SAIP.

|                            | Osimertinib (Tagrisso) | Erlotinib (Tarceva®) | Inkrementelle omkostninger (DKK) |
|----------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------------|
| Lægemiddelomkostninger     | [REDACTED]             | [REDACTED]           | [REDACTED]                       |
| Hospitalsomkostninger*     | 124.103                | 76.795               | 47.308                           |
| Patientomkostninger        | 19.608                 | 11.998               | 7.610                            |
| <b>Totale omkostninger</b> | [REDACTED]             | [REDACTED]           | [REDACTED]                       |

\* Omfatter både administrations- og bivirkningsomkostninger

### 3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet en følsomhedsanalyse, hvor 2. linje behandling inkluderes, hvilket reducerer de inkrementelle omkostninger markant. Amgros gør opmærksom på, at resultaterne af disse analyser ligger udenfor det kliniske spørgsmål stillet i Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi.

Resultaterne fra Amgros' følsomhedsanalyse præsenteres i tabel 13.

Tabel 13: Resultater af Amgros' følsomhedsanalyser, DKK, SAIP

| Følsomhedsanalyse                | Inkrementelle omkostninger vs. gefitinib | Inkrementelle omkostninger vs. erlotinib |
|----------------------------------|--|--|
| Amgros' hovedanalyse             | ██████                                   | ██████                                   |
| Inklusion af 2. linje behandling | ██████                                   | ██████                                   |

Amgros har desuden udarbejdet følsomhedsanalyser, der viser, at de parametre, der har størst betydning for mo-dellen, er behandlingslængden og lægemiddelprisen for osimertinib (Tagrisso).



## 4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at osimertinib (Tagrisso) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Osimertinib (Tagrisso) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler.
- B. Osimertinib (Tagrisso) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

### 4.1 Ansøgers estimater

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger har udarbejdet samlede budgetkonsekvenser for 1. og 2. linje behandling. De lægemidler der i analysen anvendes til 1. linje behandling er osimertinib (Tagrisso), erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®). De lægemidler, der antages at blive brugt i 2. linje er osimertinib (Tagrisso) eller kemoterapi.

Hvis osimertinib (Tagrisso) anbefales som standardbehandling i 1. linje antages det at tage markedsandele fra erlotinib (Tarceva) og gefitinib (Iressa®). Erlotinib (Tarceva®) er på nuværende tidspunkt anbefalet som 1. linje behandling. Nuværende og forventet markedsandel for 1. linje behandling ses i tabellen nedenfor.

Tabel 14: Ansøgers estimat af markedsandele, 1. linje behandling

|             | Anbefales som standardbehandling |      |      |      |      | Anbefales IKKE som standardbehandling |      |      |      |      |
|-------------|----------------------------------|------|------|------|------|---------------------------------------|------|------|------|------|
|             | År 1                             | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 | År 1                                  | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
| Osimertinib | 33 %                             | 69 % | 82 % | 88 % | 93 % | 0 %                                   | 0 %  | 0 %  | 0 %  | 0 %  |
| Erlotinib   | 63 %                             | 31 % | 18 % | 12 % | 7 %  | 86 %                                  | 92 % | 95 % | 95 % | 95 % |
| Gefitinib   | 4 %                              | 0 %  | 0 %  | 0 %  | 0 %  | 14 %                                  | 8 %  | 5 %  | 5 %  | 5 %  |

Ansøger har estimeret andelen af patienter i 1.linje behandling ved at forsøge at identificere danske patienter med EGFRm+. Ansøger antager, at det totale antal af patienter, der på nuværende tidspunkt behandles i 1. linje er ca. 250 patienter årligt. Amgros har efterfølgende gjort ansøger opmærksom på Medicinrådets estimering af patienter i protokollen (ca. 150 patienter) og rettet dette i modellen. Ansøgers estimat ses i nedenstående tabel.

Tabel 15: Ansøgers estimat af antal patienter per år, 1. linje behandling

|                        | Anbefales som standardbehandling |      |      |      |      | Anbefales IKKE som standardbehandling |      |      |      |      |
|------------------------|----------------------------------|------|------|------|------|---------------------------------------|------|------|------|------|
|                        | År 1                             | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 | År 1                                  | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
| Osimertinib            | 54                               | 114  | 136  | 147  | 156  | 0                                     | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Erlotinib og gefitinib | 110                              | 51   | 30   | 20   | 12   | 164                                   | 165  | 166  | 167  | 168  |

På nuværende tidspunkt er osimertinib (Tagrisso) godkendt som 2. linje behandling. Hvis osimertinib (Tagrisso) godkendes som 1. linje behandling antager ansøger at der istedet primært behandles med kemoterapi i 2.linje. I

2.linje antager ansøger, at der behandles ca. 45 patienter årligt. Disse patienter er estimeret ved at finde antallet af patienter, der er progredieret fra 1. linje behandling og efterfølgende testet positive for T790M.

Tabel 16: Ansøgers estimat af antal patienter pr. år, 2. linje behandling

|             | Anbefales som standardbehandling |      |      |      |      | Anbefales IKKE som standardbehandling |      |      |      |      |
|-------------|----------------------------------|------|------|------|------|---------------------------------------|------|------|------|------|
|             | År 1                             | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 | År 1                                  | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
| Osimertinib | 18                               | 8    | 5    | 3    | 2    | 27                                    | 27   | 27   | 27   | 27   |
| Kemoterapi  | 27                               | 37   | 40   | 42   | 44   | 18                                    | 18   | 18   | 18   | 18   |

### Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Medicinrådet har i protokollen for klinisk merværdi af osimertinib (Tagrisso) estimeret, at ca. 150 patienter er kandidater til 1. linje behandling per år. Ansøger har antaget at ca. 160 patienter er kandidater til 1. linje behandling per år. Medicinrådet har ikke estimeret antal af patienter i 2. linje behandling. Ansøger har selv estimeret antallet af patienter. Amgros har været i dialog med klinikere om estimatet for 2. linje behandling og ændret dette i Amgros' estimat. Ansøger har ikke argumenteret fyldestgørende for antagelsen bag de forventede markedsandele for 1. og 2. linje behandling.

Amgros har i dette konkrete tilfælde godtaget at ansøger har medtaget 1. og 2. linje behandling i budgetkonsekvenserne, da disse omkostninger vil påvirke regionernes budgetter og ikke vurderes på baggrund af Medicinrådets kliniske merværdi.

På baggrund af protokol og dialog med klinikere ændrer Amgros estimat over patientantal. Amgros finder markedsandelene usikre, men accepterer disse.

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af osimertinib (Tagrisso) i 1. linje vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] i år 1 og [redacted] år 5. Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne for 1. linje og 2. linje behandling fremgår af tabel 17 nedenfor.

Tabel 17: Budgetkonsekvenser for 1. og 2. linje behandling, mio. DKK, SAIP

|                                  | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|----------------------------------|------|------|------|------|------|
| Anbefales                        | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| Anbefales ikke                   | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| <b>Totale budgetkonsekvenser</b> | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |

#### 4.1.3 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser for budgetkonsekvenserne, hvor de varierer de estimerede markedsandele. De opstiller et scenarie, hvor osimertinib (Tagrisso) opnår en markedsandel på 60 % i 2020 og forsætter med dette frem til 2023 og et andet hvor osimertinib (Tagrisso) opnår en markedsandel på 90 % i 2020 og forsætter med dette frem til 2023. Ændringerne medfører hhv. stigende og faldende budgetkonsekvenser. Desuden har ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser hvor de baserer den gennemsnitlige behandlingsslængde på

metoden time-to-treatment-discontinuation (TTD) i stedet for progressionsfri overlevelse (PFS). Resultaterne viser højere budgetkonsekvenser som følge af længere gennemsnitlig behandlingstidslængde.

## 4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende i forhold til ansøgers analyse:

- 150 patienter antages at være i 1. linje behandling
- 135 patienter antages at være i 2. linje behandling. Ved nuværende 2. linje behandling antages det at 75 patienter modtager osimertinib (Tagrisso), mens 60 patienter modtager kemoterapi. Hvis osimertinib (Tagrisso) godkendes som standardbehandling i 1. linje antages at 135 patienter modtager kemoterapi i 2. linje.

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af osimertinib (Tagrisso) vil resultere i budgetkonsekvenser på [redacted] år 1 og ca. [redacted] år 5. Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 75 mio. DKK år 5.

Tabel 18:: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, SAIP

|                                  | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|----------------------------------|------|------|------|------|------|
| Anbefales                        | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| Anbefales ikke                   | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| <b>Totale budgetkonsekvenser</b> | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |

## 5 DISKUSSION

Amgros kan konkludere, at behandling med osimertinib (Tagrisso) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med TKI-behandling.

Meromkostningerne er primært drevet af prisen på osimertinib (Tagrisso), og meromkostningerne er derfor også følsomme over for behandlingens længde. Administrations- og monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, og patientomkostninger har mindre eller ingen betydning for resultatet.

Overordnet konkluderer Amgros, at ansøger har indsendt en tilfredsstillende analyse, der gør det muligt at vurdere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient i behandling med osimertinib (Tagrisso) sammenlignet med de gennemsnitlige omkostninger per patient i behandling med TKI-behandling. Analysen gør det muligt at estimere de potentielle budgetkonsekvenser ved indførelse af osimertinib (Tagrisso) som standardbehandling.

Differencen mellem Amgros' hovedanalyse og ansøgers hovedanalyse skyldes hovedsageligt, at ansøger vælger at inkludere 2. linje behandling i deres ansøgning, selvom dette ikke er i overensstemmelse med Medicinrådets protokol.

## 6 REFERENCER

1. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for osimertinib til behandling af ikke- småcellet lungekræft med aktiverende EGFR- mutation. 2018;1–13.
2. RADS. Behandlingsvejledning inkl . lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer ( NSCLC ) i stadium IV. 2017;
3. EMA. Osimertinib (Tagrisso) SPC
4. Soria Y, Ohe J, Vansteenkiste T, Reungwetwattana B, Chewaskulyong, K.H. Lee, et al. new england journal. 2018;113–25. J.-C. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer
5. John T, Akamatsu H, Delmonte A, Su WC, Lee JS, Chang GC, Huang X, Jenkins S, Wu YL et al. EGFR mutation analysis for prospective patient selection in AURA3 phase III trial of osimertinib versus platinum-pemetrexed in patients with EGFR T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer



# 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 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.

### 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-<br>QLQ-C30: | <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>        |
| EORTC-<br>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<br>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.

**Table 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<br>Overlæge                  | Lægevidenskabelige Selskaber            |
| <b>Medlemmer</b>                                    | <b>Udpeget af</b>                       |
| Oluf Dimitri Røe<br>Overlæge                        | Region Nordjylland                      |
| Halla Skuladottir<br>Overlæge, dr.med.              | Region Midtjylland                      |
| Stefan Starup Jeppesen<br>Afdelingslæge, 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>Overlæge                         | Dansk Selskab for Lungemedicin          |
| Nina Hannover Bjarnason<br>Overlæge, dr.med.        | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi   |
| Annie Lorenzen<br>Farmaceut                         | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse |
| Patient   | 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>Nicoline Kerzel Duel (projektdeltager)<br>Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator)<br>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".<br>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><br>(0.45 to 0.88) |                        | ⊕⊕○○<br>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                      | ⊕○○○<br>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><br>(0.44 to 1.20) | <b>-4,0</b> [-9,4;1,3] | ⊕⊕○○<br>LOW      | CRITICAL   |
| Progressionsfri overlevelse           |                   |              |                      |                      |                      |                      |   |                     |                                  |                        |                  |            |
| 1                                     | randomised trials | not serious  | serious <sup>a</sup> | not serious          | not serious          | none                 |   |                     | <b>HR 0.46</b><br>(0.37 to 0.57) | <b>8,7</b> måneder     | ⊕⊕⊕○<br>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><br>(0.62 to 0.94) | <b>-10,7</b> [-18,8;-2,6] | ⊕⊕⊕○<br>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><br>(0.96 to 1.15) | <b>4,1</b> [-2,8;11,0]    | ⊕⊕○○<br>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

Application for the assessment of clinically added value of Tagrisso (osimertinib) for first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations.



## Contents

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 1     | Basic information .....   | 3  |
| 2     | Abbreviations .....   | 4  |
| 3     | Summary .....   | 6  |
| 4     | Literature search .....   | 8  |
| 4.1   | Main characteristics of included studies .....                      | 11 |
| 5     | Clinical questions .....  | 12 |
| 5.1   | Clinical question Overall Survival (OS) .....                       | 12 |
| 5.1.1 | Comparative results FLAURA study .....                              | 12 |
| 5.1.2 | Discussion .....  | 14 |
| 5.1.3 | Conclusion .....  | 15 |
| 5.2   | Time to CNS progression .....                                       | 16 |
| 5.2.1 | Results per study .....   | 16 |
| 5.3   | Conclusion .....  | 19 |
| 5.4   | Discontinuations due to side effects .....                          | 19 |
| 5.4.1 | Comparative results .....   | 19 |
| 5.4.2 | Conclusion .....  | 21 |
| 5.5   | Clinical question Progression Free Survival .....                   | 21 |
| 5.5.1 | Comparative results from FLAURA study .....                         | 21 |
| 5.5.2 | Conclusion .....  | 23 |
| 5.6   | Clinical Question Serious Adverse Events, Grade $\geq 3$ .....      | 24 |
| 5.6.1 | AE and Grade $\geq 3$ in FLAURA study .....                         | 24 |
| 5.6.2 | Adverse events of special interest .....                            | 24 |
| 5.6.3 | Comparative analyses .....  | 26 |
| 5.6.4 | Conclusion .....  | 26 |
| 5.7   | Quality of Life EORTC QLQ-C30 .....                                 | 26 |
| 5.7.1 | Comparative analyses .....  | 26 |
| 5.7.2 | Conclusion .....  | 28 |
| 5.8   | Overall Response Rate (ORR) .....                                   | 29 |
| 5.8.1 | Comparative analyses .....  | 29 |
| 5.8.2 | Conclusion .....  | 30 |
| 5.9   | Survival among patient crossing over in FLAURA .....                | 30 |
| 6     | Overall Conclusion .....  | 31 |
| 7     | References .....  | 33 |
| 8     | Appendices .....  | 34 |
| 8.1.1 | Main characteristics of included studies and results per PICO ..... | 34 |

# 1 BASIC INFORMATION

---

## Contact information.

|                        |   |
|------------------------|---|
| Name                   | Søren Clausen                                   |
| Title                  | Market Access Director                          |
| Area of responsibility | Reimbursement, pricing and governmental affairs |
| Phone                  | +45 23615584                                    |
| E-mail                 | soren.clausen@astrazeneca.com                   |
| Name                   | Michael Kristensen                              |
| Title                  | Medical affairs Manager                         |
| Area of responsibility | Clinical and medical NSCLC                      |
| Phone                  | +45 31153071                                    |
| E-mail                 | michael.kristensen@astrazeneca.com              |
| Name                   | Steffen Filskov                                 |
| Title                  | Senior Medical Advisor                          |
| Area of responsibility | Clinical and medical NSCLC                      |
| Phone                  | +45 29937980                                    |
| E-mail                 | Steffen.filskov@astrazeneca.com                 |

## Overview of the pharmaceutical

|  |  |
|--|--|
| Proprietary name   | Tagrisso/AZ9291  |
| Generic name   | Osimertinib  |
| MA holder in Denmark   | AstraZeneca AB   |
| ATC code   | L01XE35  |
| Pharmacotherapeutic group  | EGFR-TKI   |
| Active substance(s)  | Osimertinib  |
| Pharmaceutical form(s)   | Tablets 80 mg. 40 mg for dose reductions   |
| Mechanism of action  | Osimertinib is a 3 <sup>rd</sup> generation irreversible, oral EGFR-TKI that potently and selectively inhibits both EGFR-TKI sensitizing (EGFRm) and EGFR T790M resistance mutations |
| Dosage regimen   | 1 tablet once daily  |
| Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by EMA) | First-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations.     |
| Will dispensing be restricted to hospitals?                        | Yes. Labelled "BEGR"   |
| Combination therapy and/or co-medication                           | No   |

|  |                             |
|--|-----------------------------|
| Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations | 30 tablets. 40 mg and 80 mg |
| Orphan drug designation                                      | No                          |

## 2 ABBREVIATIONS

---

| Abbreviation       | Explanation   |
|--------------------|---|
| AE                 | Adverse Event   |
| ALT                | Alanine amino transferase   |
| aNSCLC             | Advanced Non-Small Cell Lung Cancer   |
| AURA2              | AURA phase II single arm clinical trial   |
| AURA3              | AURA phase III randomised controlled trial  |
| AURAexp            | AURAexpansion trial; phase I dose expansion trial   |
| AURAexp DCO3       | AURAexpansion Data Cut-Off 3  |
| AZ9291             | Osimertinib   |
| BBB                | Blood-Brain Barrier   |
| BICR               | Blinded Independent Central Review  |
| CI                 | Confidence Interval   |
| CNS                | Central Nervous system  |
| CR                 | Complete Response   |
| CT                 | Computerised Tomography   |
| ctDNA              | Circulating tumour DNA  |
| DCR                | Disease Control Rate  |
| DCO                | Data Cut-Off  |
| DoR                | Duration of Response  |
| EGFR               | Epidermal Growth Factor Receptor  |
| EGFRm              | Epidermal Growth Factor Receptor mutation   |
| EGFR-TKI           | Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor                                      |
| EORTC QLQ-C30/LC13 | European Organization for the Research and Treatment of Cancer<br>Quality of Life Questionnaire |
| Ex19del            | Exon 19 deletion  |

| <b>Abbreviation</b> | <b>Explanation</b>                                 |
|---------------------|--|
| Ex20                | Exon 20  |
| FAS                 | Full Analysis Set                                  |
| FLAURA              | FLAURA phase III randomised controlled trial       |
| FLAURA DCO1         | FLAURA Data Cut-Off 1 (12 <sup>th</sup> June 2017) |
| FLAURA DCO2         | FLAURA Data Cut-Off 2 September 2019               |
| HER                 | Human Epidermal growth factor Receptor             |
| HR                  | Hazard Ratio                                       |
| HRQoL               | Health-Related Quality of Life                     |
| IRC                 | Independent Review Committee                       |
| ITC                 | Indirect comparison                                |
| ITT                 | Intend to Treat                                    |
| KM                  | Kaplan-Meier                                       |
| L858R               | A common EGFR point mutation                       |
| mPFS                | Median PFS   |
| NSCLC               | Non-Small Cell Lung Cancer                         |
| NTL                 | Non-Target Lesions                                 |
| OR                  | Odds Ratio   |
| ORR                 | Objective Response Rate                            |
| OS                  | Overall Survival                                   |
| PD                  | Progressive Disease                                |
| PDC                 | Platinum Doublet Chemotherapy                      |
| PET                 | Positron Emission Tomography                       |
| PFS                 | Progression-Free Survival                          |
| PFS2                | Second Progression-Free Survival                   |
| PR                  | Partial Response                                   |
| PRO(s)              | Patient-Reported Outcome(s)                        |
| PSA                 | Probabilistic Sensitivity Analysis                 |
| QoL                 | Quality of Life                                    |
| RECIST              | Response evaluation Criteria in Solid Tumours      |
| SAE(s)              | Serious Adverse Event(s)                           |
| SD                  | Stable Disease                                     |

| Abbreviation | Explanation                                |
|--------------|--|
| StD          | Standard Deviation                         |
| SoC          | Standard of Care                           |
| TDT          | Time to Discontinuation of Treatment       |
| TFST         | Time to First Subsequent Therapy or death  |
| TSST         | Time to Second Subsequent Therapy or death |
| TKI          | Tyrosine Kinase Inhibitor                  |

### 3 SUMMARY

---

A common oncogenic driver mutation in NSCLC is the epidermal growth factor receptor mutation (EGFRm), which is closely linked to progression and outcomes in NSCLC [1]. Clinical guidelines recommend genetic characterization of mutations in NSCLC as it facilitates the selection of an appropriate targeted therapy. Based on an 8 - 10 % prevalence of sensitizing EGFR mutation in NSCLC in Denmark it can be estimated that approximately 150 patients could develop advanced NSCLC harboring a sensitizing EGFR mutation each year. The current standard of care (SoC) for the 1<sup>st</sup> line treatment of patients with EGFRm positive advanced NSCLC are the 1<sup>st</sup> generation reversible EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs), erlotinib and gefitinib, and the 2<sup>nd</sup> generation irreversible EGFR-TKI, afatinib [2, 3]. In Denmark, the recommended TKI is erlotinib based on equal efficacy profile vs gefitinib but lower tendered price (Behandlingsvejledning RADS).

1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> generation EGFR-TKIs are associated with toxicities triggered by inhibition of the wild-type EGFR (EGFRwt), particularly in the skin and gastro-intestinal tract (e.g. skin rash and diarrhea) [4-6]. Patients with EGFRm positive advanced NSCLC are particularly susceptible to developing central nervous system (CNS) metastases; around 40–60% of patients with CNS metastases have EGFRm disease, compared with ~10 % having EGFRm in the overall advanced NSCLC population [7]. Treatment options for patients with CNS metastases are limited and patients with active CNS metastases have largely been excluded from EGFR-TKIs clinical trials so direct evidence of CNS efficacy is limited [8, 9]. Tagrisso (osimertinib) is a 3<sup>rd</sup> generation irreversible, oral EGFR-TKI that potently and selectively inhibits both EGFR-TKI sensitizing (EGFRm) and EGFR T790M resistance mutations, with class-leading CNS penetration [8, 10, 11]. It is structurally and pharmacologically distinct from 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> generation EGFR-TKIs [11].

Fagudvalget has chosen the same comparator as in the FLAURA study, a head-to-head phase III, double-blind, randomized clinical trial, where the efficacy and safety of osimertinib was investigated vs. 1<sup>st</sup> generation EGFR-TKIs (gefitinib/erlotinib). The median PFS according to investigator assessment was 18.9 months (95% CI, 15.2–21.4) for osimertinib compared with 10.2 months (95% CI, 9.6–11.1) in the SoC EGFR-TKI group (HR 0.46; 95% CI, 0.37–0.57; 2-sided p<0.0001). Interim analysis of the FLAURA data suggests osimertinib may provide an improvement in overall survival (OS), vs. current SoC EGFR-TKIs (HR = 0.63) at 25 % maturity of data [12]. The proportion of AEs and SAEs were similar between treatment arms. The overall safety data indicates that osimertinib was at least as well tolerated as the SoC comparators. Fewer patients discontinued treatment due to SAEs in the osimertinib group.

In March 2016, Tagrisso was launched in Denmark for 2<sup>nd</sup> line treatment of EGFR T790M mutation positive NSCLC and approved for use in this setting by KRIS April 13<sup>th</sup>, 2016. All regions have implemented osimertinib in T790M patients following progression on 1<sup>st</sup> generation TKI's (DOLG). Around 60% of patients that progress on first line therapy with erlotinib/gefitinib/afatinib has acquired the EGFR T790M resistance mutation and are eligible for 2<sup>nd</sup> line therapy with osimertinib. However, the actual number of patients treated with osimertinib in 2<sup>nd</sup> line is lower as the T790M mutation tests fails in some situations and not all patients can tolerate a 2<sup>nd</sup> line of therapy. Based on the FLAURA

study, AstraZeneca applied EMA for an extended indication for Tagrisso in 1<sup>st</sup> line EGFRm positive NSCLC. Positive Opinion was achieved March 27<sup>th</sup>, 2018 and European Commission approval on June 7<sup>th</sup>. Based on this approval, the indication for Tagrisso has now been extended with “first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations”. The new 1<sup>st</sup> line indication could be relevant for around 150 patients a year in Denmark and at the same time, use of osimertinib in 2<sup>nd</sup> line (for patients with EGFR T790M positive tumors) and 1<sup>st</sup> generations TKI’s in 1<sup>st</sup> line will decrease. Patient flow diagram is shown below (figure 1).

The rationale and clinical study results behind the EMA approval is the background for our application to Medicinrådet. The clinical questions covering OS and CNS progression are not answered fully in the latest FLAURA update and in our data on file due to the lack of events. At the latest Data Cut Off (DCO1), OS data maturity was 25% and median OS was not reached for either treatment arms. A final estimate of OS is expected to be available at DCO2 in September 2019, when 60% overall OS maturity will have been reached. If nothing else is stated in the application the applied data is derived from DCO1 in June 2017. Despite lack of maturity we find that it has been shown in FLAURA and in this application that osimertinib brings added value to aNSCLC patients vs. current treatment.

Figure 1. Predicted patient numbers in 1<sup>st</sup> line EGFRm NSCLC. Denmark.

|  |                                |   |                      |                |
|--|--------------------------------|---|----------------------|----------------|
| <b>Lung Cancer Epi data</b>  |                                | Estimatet lung cancer incidence: 2018       |                      | 4.600          |
|  |                                | % annual change                             | 0,5%                 | 23             |
|  |                                | % NSCLC                                     | 85%                  | 3.910          |
|  |                                | % Stage IIIB (unresectable) + IV            | 61%                  | 2.385          |
|  |                                | % Stage IIIB (unresectable)                 | 9%                   | 352            |
|  |                                | % Stage IV                                  | 52%                  | 2.033          |
|  |                                | % annual change                             | 0%                   |                |
|  |                                | % Paliative care                            | 15%                  | (358)          |
|  |                                | <b>=&gt; 1L drug treated NSCLC patients</b> | <b>51,8%</b>         | <b>2.027</b>   |
|  |                                | <b>1L</b>                                   | <b>EGFRm testing</b> | % non-squamous |
| % 1L EGFRm total testing (tissue and/or ctDNA): Peak                 | 95%                            |   |                      | 1.491          |
| EGFRm Positivity rate: <b>in non-squamous pts =&gt; 1L EGFRm pts</b> | 10,0%                          |   |                      | <b>149</b>     |
| <b>Clinical trials</b>   | % Clinical trials impacting 1L |   | 0%                   | 0              |
| <b>TKI use</b>   | % TKI treated                  |   | 95%                  | <b>142</b>     |

## 4 LITERATURE SEARCH

---

### *Search profile*

A direct comparison, phase III study of osimetinib vs. erlotinib/ gefitinib is published. Due to this an indirect comparison is not required. Due to this we have not included comparator studies in the search.

### *Search strategy*

The search was conducted in EMBASE, which included MEDLINE, and in Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

The searches were not limited by time or language.

### *Search process*

The EMBASE search was conducted on the 2018-09-26 and the CENTRAL search on the 2018-09-27. Obtained results are described and evaluated in the following.

### *Information sources*

- EMBASE via EMBASE.COM (provided by Elsevier)
- MEDLINE (included in EMBASE)
- Cochrane Database of Controlled Trials (CENTRAL) via Cochrane Library

### *Guidelines used*

The following guidelines has been used as reference in the text:

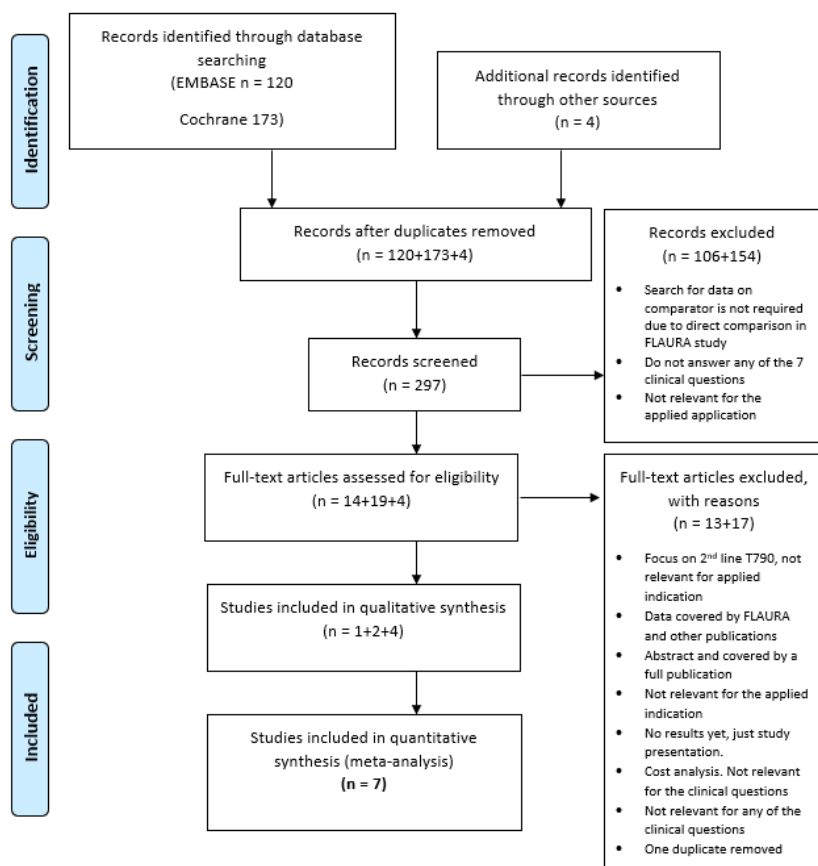
- Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV [internet]. Version 1. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS); 2015. Dok nr. 144032. Available from: <http://www.regioner.dk/media/1872/lungekraeft-beh-og-rek-v10-april-2015.pdf>
- Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG). Referenceprogram 2017. Kapitel 4 - NSCLC stadie IV [internet]. 2018. Available from: <http://www.dolg.dk/dokumenter/referenceprogram/referenceprogram-kap4.pdf>

### *Other sources*

Two additional articles added from PubMed as EMBASE are missing this entry (Elsevier is informed and EMABSE will be updated).

- Reungwetwattana, T., Nakagawa, K., Cho, B. C., 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. JCO. August 2018.
- Tagrisso EPAR. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tagrisso-h-c-4124-ii-0019-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tagrisso-h-c-4124-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

## Flow diagram:



## Studies included in the application:

- Reungwetwattana, T., Nakagawa, K., Cho, B. C., 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. *JCO* 2018; August.
- 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. *NEJM*. 2018;378(2):113–25.
- Goss G 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 oncology*. 2016 vol. 17. No 12. 1643-1652.
- Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, et al. (2017). Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *NEJM*., 376(7):629-640

## Guidelines and other documents included in the application:



- Tagrisso EPAR. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tagrisso-h-c-4124-ii-0019-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tagrisso-h-c-4124-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV [internet]. Version 1. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS); 2015. Dok nr. 144032. Available from: <http://www.regioner.dk/media/1872/lungekraeft-beh-og-rek-v10-april-2015.pdf>
- Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG). Referenceprogram 2017. Kapitel 4 - NSCLC stadie IV [internet]. 2018. Available from: <http://www.dolg.dk/dokumenter/referenceprogram/referenceprogram-kap4.pdf>

Phase I study (Jänne PA) and the update on cohorts from AURA (Ramalingham 2017) has not been included as data is covered by FLAURA. For full list of excluded studies see Appendix 1.

## Relevant studies

Table 1 Relevant studies included in the assessment

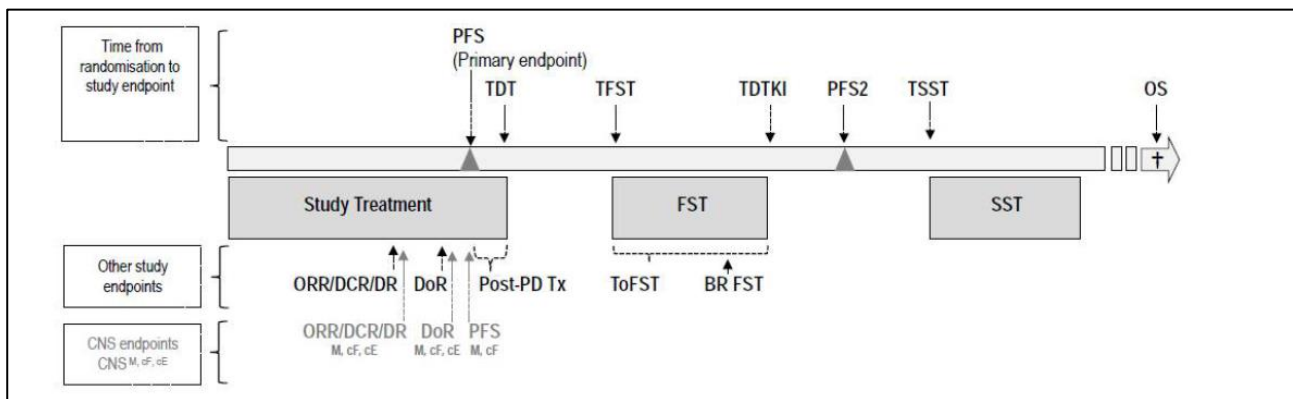
| Reference (title, author, journal, year)   | Trial name  | NCT number  | Dates of study (start and expected completion date) | Relevant for clinical question  |
|--|---|-------------|---|---|
| Soria, J.-C., Ohe, J., Vansteenkiste, J., et al. Osimertinib in Untreated <i>EGFR</i> -Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>NEJM</i> 2018; 378: 113-25. | A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus a Standard of Care Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-positive, Locally-advanced or Metastatic Non-small-cell Lung Cancer (FLAURA)   | NCT02296125 | December 2014 to March 2016<br>DCO 1 in June 2017   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall Survival</li> <li>• Time to CNS progression</li> <li>• Grade 3 or more SAE</li> <li>• Discontinuations due to SAE</li> <li>• ORR</li> <li>• PFS</li> </ul> |
| Mok, T.S., Wu, Y-L., et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in <i>EGFR</i> T790M-Positive Lung Cancer. <i>NEJM</i> . 2017; 376:629-640.                         | A Phase III, Open Label, Randomized Study of AZD9291 Versus Platinum-Based Doublet Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Disease Has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and Whose Tumours Harbour a T790M Mutation Within the | NCT02151981 | August 2014 to September 2015<br>DCO April 2016     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• SAE grade 3 or more</li> <li>• Discontinuations due to SAEs</li> </ul>   |

|   |   |              |   |  |
|---|---|--------------|---|--|
|   | Epidermal Growth Factor Receptor Gene (AURA3).  |              |   |  |
| Reungwetwattana, T., Nakagawa, K., Cho, B. C., et al. CNS JCO. August 2018. | 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 | NCT02296125. | December 2014 to March 2016                   | This publication covers a pre-planned, exploratory analysis of the CNS efficacy of osimertinib versus standard EGFR-TKIs in the phase III, double-blind, randomized FLAURA study. Details of the methodology of this study have been published in FLAURA |
| Goss G et al. Lancet oncology. 2016 vol. 17. No 12. 1643-1652               | Osimertinib for pretreated <i>EGFR</i> Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study                         | NCT02094261  | May 2014 to October 2014<br>DCO November 2015 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• SAEs grade 3 or more</li> <li>• Discontinuations due to SAEs</li> </ul>   |

#### 4.1 MAIN CHARACTERISTICS OF INCLUDED STUDIES

See table A2 and A3 in for each study and appendix 4 for baseline characteristics.

Figure 2. FLAURA endpoints



See also Appendix 2 for osimertinib full clinical overview (ongoing and completed).

## 5 CLINICAL QUESTIONS

### 5.1 CLINICAL QUESTION OVERALL SURVIVAL (OS)

#### 5.1.1 Comparative results FLAURA study

The interim FLAURA OS analysis suggests that osimertinib may provide an improvement in OS versus current SoC EGFR-TKIs erlotinib/gefitinib in first line EGFRm advanced NSCLC.

At FLAURA DCO1, OS data maturity was 25%. Overall, 141/556 patients had died, 58/279 (20.8%) in the osimertinib arm and 83/277 (30.0%) in the SoC EGFR-TKI arm (table 2). At 6 months, an estimated 98.2% (95% CI, 95.7–99.2) of patients in the osimertinib group remained alive compared with 93.4% (95% CI, 89.7–95.8) in the SoC group. A greater proportion of patients treated with osimertinib were alive at 12 months and 18 months compared to patients treated with SoC EGFR-TKIs [12]. At 24 months, an estimated 73.7% (95% CI, 66.4–79.6) of patients in the osimertinib group remained alive compared with 64.7% (95% CI, 57.7–70.9) in the SoC EGFR-TKI group [12].

In addition, at FLAURA DCO1, 30.3% of first line SoC EGFR-TKI patients had received no subsequent therapy after progression and of those who did receive a subsequent treatment, fewer than half received osimertinib [13].

Table 2. Summary of FLAURA OS data Full Analysis Set (FAS)

| OS   | Osimertinib (N=279) | SoC EGFR-TKI (erlotinib/gefitinib) (N=277) |
|--|---------------------|--|
| <b>Deaths: n patients (%)</b>                | 58 (20.8)           | 83 (30.0)                                  |
| <b>Stratified log rank test, HR (95% CI)</b> | 0.63 (0.45–0.88)    |  |
| <b>2-sided p-value</b>                       | 0.0068              |  |
| <b>Median OS (months)</b>                    | NC                  | NC   |
| <b>Estimated survival at, % (95% CI):</b>    |                     |  |
| <b>6 months</b>                              | 98.2 (95.7–99.2)    | 93.4 (89.7–95.8)                           |
| <b>12 months</b>                             | 89.1 (84.7–92.2)    | 82.5 (77.4–86.5)                           |
| <b>18 months</b>                             | 82.8 (77.7–86.8)    | 70.9 (64.8–76.1)                           |
| <b>24 months</b>                             | 73.7 (66.4–79.6)    | 64.7 (57.7–70.9)                           |

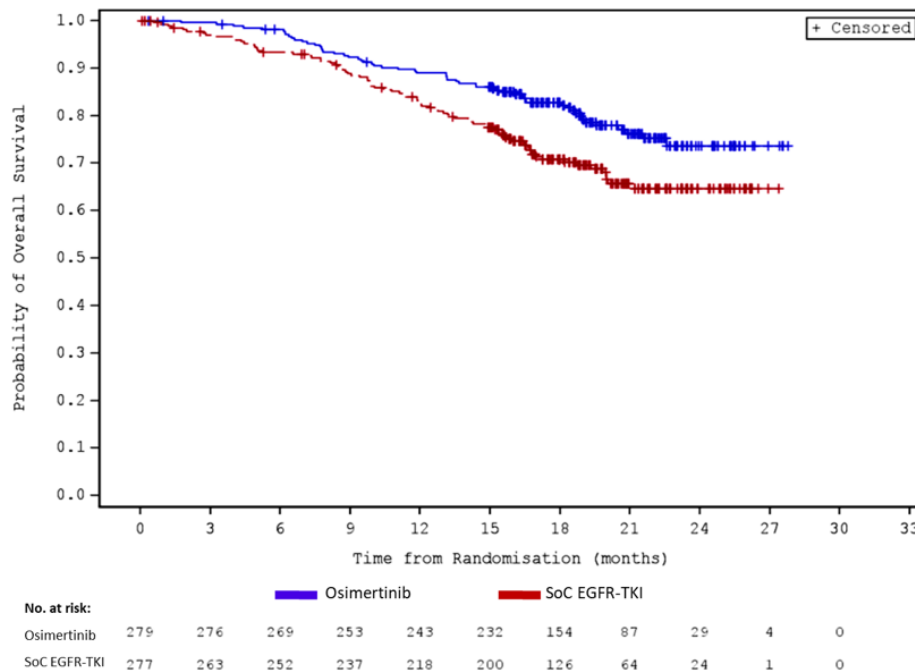
Source: [13]. Calculated using the Kaplan-Meier method. NC = Not calculable. Median follow-up for OS in all patients 18,6 months in osimertinib and 17,4 months in SoC group. Median follow-up for OS in censored patients 19,4 months in osimertinib and 19,0 months in SoC group.

Median OS was not reached for either treatment arm at the interim analysis, however the statistical analysis indicates osimertinib may provide an improvement in OS, compared with SoC (HR=0.63; 95% CI, 0.45–0.88; p-value 0.0068). Although the interim OS analysis suggests a statistically significant difference between osimertinib and SoC EGFR-TKI this was not judged significant when the O’Brien-Fleming approach [14] to interim clinical trial analysis was applied. The O’Brien-Fleming approach to interim clinical trial analysis adjusts the testing procedure to maintain an overall significance level by accounting for differences in study power over time [12]. Using this method, a p-value of at least 0.0015 would have been needed to demonstrate a statistically significant difference between the treatment arms at

25% data maturity [12]. A mature estimate of OS is expected to be available at (event driven) FLAURA DCO2 in 2019, when 60% overall OS maturity will have been reached [12].

Kaplan-Meier analysis of the interim FLAURA OS also suggests osimertinib may provide an improvement in OS compared to SoC EGFR-TKIs erlotinib and gefitinib [12]. In this analysis, the osimertinib probability of survival is clearly separated from that for the SoC arm (in favour of osimertinib), with separation of the curves achieved by approximately 3 months and maintained for the duration of follow-up [13]. The observed early OS separation between the osimertinib and SoC arm, was consistent with the early separation for PFS (figure 3) [12].

Figure 3. Kaplan Meier analysis of interim FLAURA OS data (FAS)



Post-progression endpoints from FLAURA DC01 (e.g. time to first subsequent treatment, second PFS and time to second subsequent treatment) consistently support interim OS analyses and indicate osimertinib may provide improvement in long-term clinical benefit versus SoC in first line EGFRm advanced NSCLC [12].

**EPAR:**

OS data as well as PFS2 data are considered of great value in order to assess how osimertinib acts on the development of secondary resistances and whether the early introduction of osimertinib could have some impact on subsequent lines of therapy. The first OS interim analysis was submitted showing a HR of 0.63 (CI 95% 0.45, 0.88) that did not reach the pre-specified threshold for statistical significance based on a 25% maturity of the OS data. Superior rates at different time points consistently favored osimertinib arm (OS rates at 12 months: 89.1% vs. 82.5%; 18 months: 82.8% vs. 70.9%). Results from the final analysis would further support the efficacy including subgroup analyses of OS. The Marketing Authorization Holder is recommended to submit the final OS analysis expected to be available by Q4 2019. OS data will be submitted together with updates of other relevant endpoints such as TFST and TSST. Although it is acknowledged that the cross-over of patients will unavoidably confound study results. Although more mature OS data will be available post authorization (final OS results expected to be provided by Q4 2019), preliminary data together with post-progression measures (PFS2, TFST) are in favour of osimertinib treatment. Based on the available data, it is considered that osimertinib does not negatively impact next-line therapies (Tagrisso EPAR).

## 5.1.2 Discussion

At FLAURA DCO1, crossover from the SoC EGFR-TKI (erlotinib/gefitinib) comparator arm to second line osimertinib was low (17.3%; 48/277). Investigation of FLAURA data suggests that attrition of patients at several points during the study contributed to this low crossover rate, which could theoretically be as high as 60% given the frequency of acquired T790M resistance after first line EGFR-TKI treatment [17]. At FLAURA DCO1 the rate was significantly lower than what may be expected because of the patients who did have a progression event (206/277), and thus might be evaluated for crossover: 6.8% (14/206) died prior to disease progression [13], of those remaining 18% (35/192) discontinued randomized treatment prior to disease progression and initiated another therapy in the study (thus were not eligible for crossover on study), then of those remaining 4.5% (7/157) remained on randomized treatment beyond disease progression, and of those remaining 3.3% (5/150) had delayed central confirmation of disease progression. Furthermore, based on published data it may be assumed that taking a biopsy after progression was not feasible in ~20% of the remaining patients [18-20], and then where biopsy was feasible only 50% were T790M positive and finally some T790M test results were delayed so patients were managed differently (see figure Appendix 5).

Based on this information it is reasonable to assume that the flow of patient attrition in FLAURA will not change between DCO1 and DCO2 and result in a substantially different rate of crossover, therefore it is anticipated that crossover between treatment arms will not significantly compromise the final outcome.

Table 3. Median overall survival (FAS)

|   | AZD9291<br>(N=279) | SoC<br>(N=277) |
|---|--------------------|----------------|
| Total number of deaths  | 58                 | 83             |
| Median overall survival (months) [a]                                    | NC                 | NC             |
| 95% CI for median overall survival                                      | NC, NC             | NC, NC         |
| Survival at 6 months (%)  | 98.2               | 93.4           |
| 95% CI for survival at 6 months (%)                                     | 95.7, 99.2         | 89.7, 95.8     |
| Survival at 12 months (%)   | 89.1               | 82.5           |
| 95% CI for survival at 12 months (%)                                    | 84.7, 92.2         | 77.4, 86.5     |
| Landmark HR for overall survival at 12 months [d]                       | 0.60               |                |
| 95% CI for landmark HR  | 0.38, 0.95         |                |
| Survival at 18 months (%)   | 82.8               | 70.9           |
| 95% CI for survival at 18 months (%)                                    | 77.7, 86.8         | 64.8, 76.1     |
| Landmark HR for overall survival at 18 months [d]                       | 0.55               |                |
| 95% CI for landmark HR  | 0.38, 0.80         |                |
| Survival at 24 months (%)   | 73.7               | 64.7           |
| 95% CI for survival at 24 months (%)                                    | 66.4, 79.6         | 57.7, 70.9     |
| Survival at 36 months (%)   | NC                 | NC             |
| 95% CI for survival at 36 months (%)                                    | NC, NC             | NC, NC         |
| Median follow-up for overall survival in all patients (months) [b]      | 18.6               | 17.4           |
| Median follow-up for overall survival in censored patients (months) [c] | 19.4               | 19.0           |

[a] Calculated using the Kaplan Meier method. NC = Not calculable.

[b] Time from randomisation to date of death or to date of censoring for censored patients.

[c] Time from randomisation to date of censoring (date last known to be alive) for patients who have not died at the time of analysis.

[d] Landmark HR and 95% CI for the 12m and 18m timepoints, have been calculated using (Klein 2007) analysis approach.

### 5.1.3 Conclusion

Fagudvalget has set a target of at least 3 months difference in OS or in case of immature data a 5 % ARR difference at 12 months. OS data has only reached 25% maturity but low crossover to osimertinib second line combined with significant results in 2<sup>nd</sup> progression endpoint predict that an absolute difference of 3 month in favour osimertinib is likely to be surpassed at next DCO in 2019. Modelled OS extrapolations predict a 11 months difference in OS 5 years from first dose. Survival at 12 months show an absolute difference of 6,6 % (HR = 0.60 95 % CI 0.38, 0.98). Although data currently is immature we believe it has been justified that the target is met.

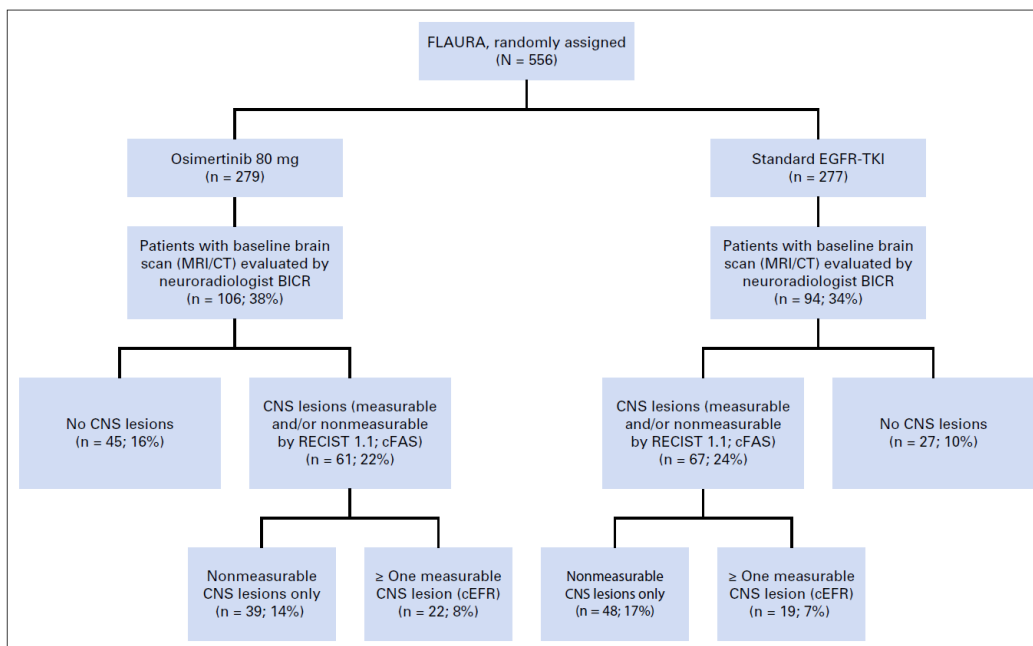
## 5.2 TIME TO CNS PROGRESSION

### 5.2.1 Results per study

In FLAURA, baseline brain scans by magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT) were mandated only in patients with known or suspected CNS metastases, but they may have been performed in patients without known or suspected CNS metastases according to local medical practice. All submitted baseline brain CT or MRI scans were assessed by an independent neuroradiologists (neuroradiologic BICR). In contrast to the primary analysis of the overall FLAURA population (in which CNS lesions were designated non-target lesions (NTLs) for response assessment), CNS metastases identified on MRI and/or CT scans that were  $\geq 10$  mm in longest diameter or  $\geq$  two times the slice thickness or reconstruction interval were considered measurable lesions and could be selected as target lesions (TLs; up to a maximum of five). All other lesions, including suspected leptomeningeal metastasis, were considered NTLs. Patients with measurable and/or non-measurable CNS metastases on available baseline brain scans were included in the CNS full-analysis set (cFAS). The CNS evaluable-for-response set (cEFR) included only patients with  $\geq$  one measurable CNS lesion.

Of 556 patients randomly assigned to study treatment, 200 (36%) had a baseline CNS scan available for evaluation by neuroradiologic BICR. The CNS Full Analysis Set (cFAS) included 128 patients, 61 (47.7%) in the osimertinib arm and 67 (52.3%) in the SoC EGFR-TKI (erlotinib/gefitinib) arm. The CNS evaluable for response analysis set (cEFR) included 41 patients, 22 (53.7%) in the osimertinib arm and 19 (46.3%) in the SoC EGFR-TKI arm[21] (Figure 4).

Figure 4. CNS randomization overview

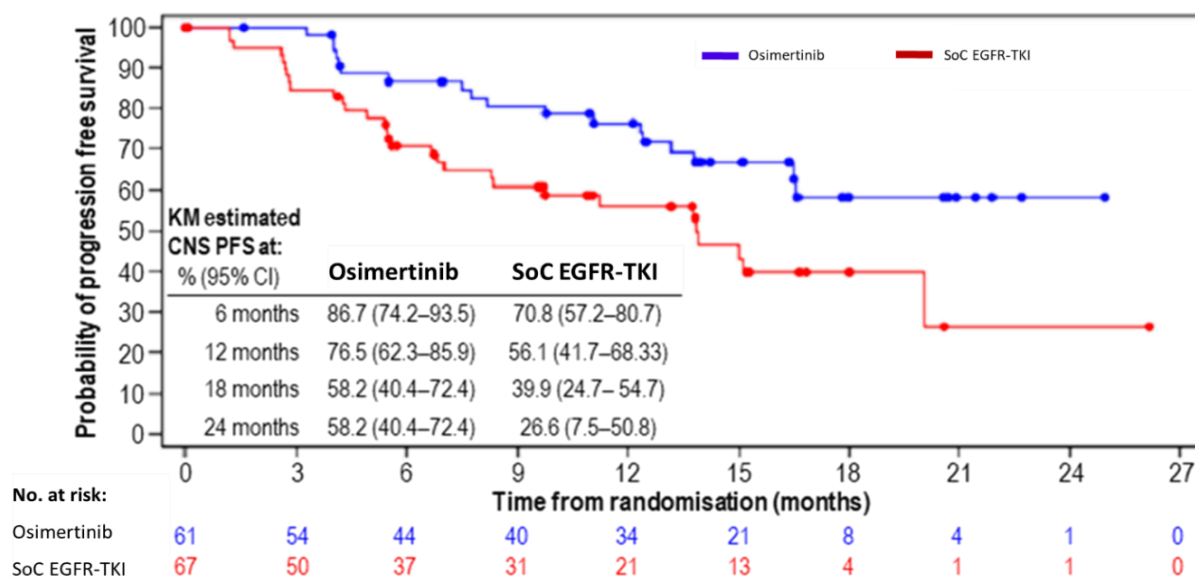


Source: [12].

Overall, 48 progression events (38% CNS PFS maturity overall) had occurred based on Investigator assessment (according to RECIST 1.1) in the cFAS at FLAURA DCO1. Patients treated with osimertinib experienced a statistically significant (p-value 0.014) and clinically meaningful improvement in Investigator-assessed CNS PFS compared with SoC

EGFR-TKIs erlotinib and gefitinib (figure 5 and table 4). However, the median CNS PFS was not reached, with a lower limit of the 95% CI of 16.5 months in the osimertinib arm versus 13.9 months (95% CI, 8.3–NC) in the SoC EGFR-TKI (erlotinib/gefitinib) arm. The HR was 0.48 (95% CI, 0.26–0.86; 2-sided p-value 0.014), indicating a 52% reduction in the risk of CNS disease progression or death (in the absence of CNS progression) in the osimertinib arm compared to the SoC EGFR-TKI arm[21].

Figure 5. Kaplan-Meier sub-group analyses of PFS for CNS metastases in FLAURA



The improved PFS in patients with CNS metastasis was in line with the PFS subgroup analysis (figure 6). Median systemic PFS (osimertinib vs SoC) in the subgroups of patients with or without known or treated CNS lesions at baseline was 15.2 vs 9.6 months (with; HR 0.47 [95% CI 0.36, 0.74; p<0.001]) and 19.1 vs 10.9 months (without; HR 0.46 [95% CI 0.36, 0.59; p<0.001]).

Osimertinib substantially reduced CNS progression compared with SoC EGFR-TKIs erlotinib and gefitinib. In all patients included in FLAURA, CNS progression occurred in 6% (17) of osimertinib patients versus 15% (42) of SoC EGFR-TKI patients [12]. In the cFAS, CNS progression was reported in 19.7% (12 of 61) of patients in the osimertinib arm versus 38.8% (26 of 67) of patients in the standard EGFR-TKI arm[21] (table 4).



Table 4. CNS progression

|  | Number (%) of patients |                    |
|--|------------------------|--------------------|
|  | Osimertinib<br>(N=61)  | SoC<br>(N=67)      |
| Total number of events (CNS progression or death) <sup>a</sup>                                 | 18 (29.5)              | 30 (44.8)          |
| Number of CNS progression, n (%)   | 12 (19.7)              | 26 (38.8)          |
| Number of deaths, n (%)  | 6 (9.8)                | 4 (6.0)            |
| Median (95% CI) CNS progression free survival (months) <sup>b</sup>                            | NC (16.5, NC)          | 13.9 (8.3, NC)     |
| CNS progression-free at 6 months (%) (95% CI)  | 86.7 (74.2, 93.5)      | 70.8 (57.2, 80.7)  |
| CNS progression-free at 12 months (%) (95% CI)   | 76.5 (62.3, 85.9)      | 56.1 (41.7, 68.33) |
| CNS progression-free at 18 months (%) (95% CI)   | 58.2 (40.4, 72.4)      | 39.9 (24.7, 54.7)  |
| Median follow-up for CNS PFS (months) <sup>c</sup>   | 12.4                   | 7.0                |
| Median follow-up for progression-free survival in censored patients only (months) <sup>c</sup> | 13.9                   | 10.8               |
| Comparison between arms  |                        |                    |
| Hazard ratio (95% CI) <sup>d</sup>   | 0.48 (0.26, 0.86)      |                    |
| 2-sided p-value  | 0.014                  |                    |

Source: [21]

The CNS analysis from FLAURA adds to the growing evidence for the CNS efficacy of osimertinib in aNSCLC. CNS ORR from FLAURA is shown in table 5. Similarly, analysis of the phase III AURA3 study found a CNS ORR of 70% with osimertinib versus 31% with platinum plus pemetrexed (OR, 5.13; 95% CI, 1.44 to 20.64; P = .015) in patients with previously treated T790M-positive NSCLC (cEFR) [5].

Table 5 Confirmed CNS objective response rate (ORR), logistic regression (CNS Full Analysis Set)

| Group         | N  | Number (%) of patients with CNS response<br>[a] [b] | 95% CI [c] | Comparison between groups |          |                     |
|---------------|----|---|------------|---------------------------|----------|---------------------|
|               |    |   |            | Odds Ratio [d]            | 95% CI   | 2-sided p-value [e] |
| AZD9291 80 mg | 61 | 35 (57.4)   | 44.1, 70.0 | 2.0                       | 1.0, 4.1 | 0.053               |
| SoC           | 67 | 27 (40.3)   | 28.5, 53.0 |                           |          |                     |

CI was calculated using profile likelihood. An odds ratio > 1 favours AZD9291 80 mg. [e] The p-value was calculated based on exact method for binomial proportions. [d] This analysis was performed using logistic regression with a factor for treatment. [b] Patients with non-measurable disease are included.

#### EPAR:

CNS efficacy by RECIST v1.1 in FLAURA demonstrated an improvement in CNS PFS HR: 0.48 (95% CI: 0.26, 0.86). An ORR of 65.6% (95% CI: 52.3, 77.3) was documented in the osimertinib arm vs. 43.3% (95% CI: 31.2, 56.0) in the SoC arm in the subset of patients with brain metastasis (Tagrisso EPAR).

## 5.3 CONCLUSION

Table 6. CNS Progression Free Survival (CNS Full Analysis Set)

|  | Osimertinib 80 mg<br>(N=61) | SoC<br>(N=67) |
|--|-----------------------------|---------------|
| Total number (%) of events (CNS progression or death) a]   | 18 (29.5)                   | 30 (44.8)     |
| Number of CNS progressions n (%)                           | 12 (19.7)                   | 26 (38.8)     |
| Number of deaths n (%)                                     | 6 (9.8)                     | 4 (6.0)       |
| Median CNS progression-free survival (months)[b]           | NC                          | 13.9          |
| 95% CI for median CNS progression-free survival            | 16.5, NC                    | 8.3, NC       |
| Progression-free at 6 months (%) [b]                       | 86.7                        | 70.8          |
| 95% CI for progression-free at 6 months                    | 74.2, 93.5                  | 57.2, 80.7    |
| Progression-free at 12 months (%) [b]                      | 76.5                        | 56.1          |
| 95% CI for progression-free at 12 months                   | 62.3, 85.9                  | 41.7, 68.3    |
| Landmark HR for progression-free survival at 12 months [c] | 0.46                        |               |
| 95% CI for landmark HR                                     | 0.23, 0.94                  |               |

[a] Progression events that do not occur within 2 scheduled visits (plus visit window) of the last evaluable assessment (or randomization) are censored and therefore excluded in the number of events. CNS progression includes deaths in the absence of RECIST progression. [b] Calculated using the Kaplan-Meier Technique. [c] Landmark HR and 95% CI for the 12m and 18m timepoints, have been calculated using (Klein 2007) analysis approach. [d] Calculated as the median time from randomization until the date of objective disease progression or death (by any known cause in the absence of progression). [e] Calculated as the median time from randomization to date of censoring (date last known to be non-progressor) in censored (not progressed) patients only.

Fagudvalget has set a target of at least 3 months difference or in case of immature data a 5 % ARR difference at 12 months. At 12 months it was calculated that 76,5 % vs 56,1 % were progression free (20,4 % difference) with a HR of 0.46 (CI 0.23, 0.94). Despite lack of mature data, the calculated difference at 12 months suggest that the target is met.

## 5.4 DISCONTINUATIONS DUE TO SIDE EFFECTS

### 5.4.1 Comparative results

Overall in FLAURA, osimertinib was generally well tolerated, with a lower proportion of patients with AEs leading to drug discontinuation compared to the SoC EGFR-TKI (erlotinib/gefitinib) arm (37 [13.3%] patients versus 49 [17.7%] patients, respectively) [12]. Furthermore, in the osimertinib arm a lower proportion of AEs which led to permanent dose discontinuation were possibly related to study treatment compared with the SoC EGFR-TKI (erlotinib/gefitinib) arm (table 7) [12].

Adverse events leading to treatment discontinuation occurred at a lower frequency in the osimertinib group (37 patients [13%]) than in the standard EGFR-TKI group (49 patients [18%]). These were considered possibly causally-related by the investigator in a lower proportion of patients in the osimertinib group (27 patients [10%]) than the standard EGFR-TKI group (38 patients [14%]), largely due to a higher frequency of hepatic events in the standard EGFR-TKI group.

Table 7. AEs leading to discontinuation of treatment

| AE category<br>[Number (%) of patients]                                       | Osimertinib<br>(N=279) | SoC EGFR-TKI<br>(erlotinib/gefitinib)<br>(N=277) | Osimertinib<br>crossover<br>(n=48) |
|---|------------------------|--|------------------------------------|
| Any AE  | 273 (97.8)             | 271 (97.8)                                       | 37 (77.1)                          |
| Any AE causally related to treatment  | 253 (90.7)             | 255 (92.1)                                       | 27 (56.3)                          |
| Any AE with outcome = death   | 6 (2.2)                | 10 (3.6)   | 2 (4.2)                            |
| Any AE with outcome = death, causally related to treatment                    | 0                      | 1 (0.4)  | 0                                  |
| Any AE leading to discontinuation of treatment                                | 37 (13.3)              | 49 (17.7)  | 2 (4.2)                            |
| Any AE leading to discontinuation of treatment, causally related to treatment | 27 (9.7)               | 38 (13.7)  |                                    |
| Any other significant AE  | 154 (55.2)             | 141 (50.9)                                       | 17 (35.4)                          |

Table 8. AEs leading to discontinuation of study drug reported in more than 1% of patients in either treatment arm (safety analysis set)

| Preferred term                       | Number (%) of patients <sup>a</sup> |                |
|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------|
|                                      | Osimertinib<br>(N=279)              | SoC<br>(N=277) |
| Any AE leading to discontinuation    | 37 (13.3)                           | 49 (17.7)      |
| Interstitial lung disease            | 6 (2.2)                             | 3 (1.1)        |
| Pneumonitis                          | 5 (1.8)                             | 1 (0.4)        |
| Electrocardiogram QT prolonged       | 4 (1.4)                             | 1 (0.4)        |
| Pneumonia                            | 1 (0.4)                             | 3 (1.1)        |
| Alanine aminotransferase increased   | 0                                   | 12 (4.3)       |
| Aspartate aminotransferase increased | 0                                   | 8 (2.9)        |
| Diarrhoea                            | 0                                   | 5 (1.8)        |
| Hepatic function abnormal            | 0                                   | 4 (1.4)        |
| Drug-induced liver injury            | 0                                   | 3 (1.1)        |

Source: [13].

Among the 48 patients in the SoC arm who received cross-over treatment with open-label osimertinib after progression, 2 (4.2%) patients discontinued treatment due to AEs. The AEs leading to treatment discontinuation were pneumonia and septic shock (1 [2.1%] patient each). None of these AEs were considered to be possibly related to osimertinib.

Low rates of osimertinib treatment discontinuation were also reported in AURAexp [22]. Six (10.0%) patients, discontinued treatment with osimertinib due to AEs, half of which were considered possibly related to osimertinib treatment [22].

## EPAR

AEs that led to discontinuation of treatment and AEs of CTCAE grade 3 or higher causally related to treatment were reported in a lower proportion of patients in the osimertinib arm than in the SoC arm. The proportion of SAEs were similar between treatment arms. The totality of the safety data indicates that osimertinib was at least as well tolerated as the SoC comparator (Tagrisso EPAR).

The present data confirms that osimertinib is well tolerated considering the disease being treated.

## 5.4.2 Conclusion

Table 9. AEs leading to discontinuation Summary - N (%)

| Group        | Number (%) of patients<br>Osimertinib 80 mg (N =279) | Number (%) of patients<br>SoC (N = 277) | OR   | 95 % CI    | P-value | RR   | 95 % CI    | P-value | RD    | 95 % CI       | P-value | ARR % |
|--------------|--|---|------|------------|---------|------|------------|---------|-------|---------------|---------|-------|
| All patients | 37 (13,3)  | 49 (17,7)                               | 0.71 | 0.45, 1.13 | 0.148   | 0.75 | 0.50, 1.11 | 0.148   | -4,43 | - 10.47, 1.58 | 0.148   | 4,43  |

An odds ratio or relative risk < 1, or a risk difference < 0 favors osimertinib. The OR, RR, and RD analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and discontinuation of randomized treatment or the day before first administration of crossover treatment. Includes AEs with onset date on or after the date of first dose and up to and including 28 days following. CI calculated using profile likelihood.

Absolute Risk Reduction (ARR) is 4,43 % and marginally below the 5 % target set by Fagudvalget.

## 5.5 CLINICAL QUESTION PROGRESSION FREE SURVIVAL

### 5.5.1 Comparative results from FLAURA study

The FLAURA study met its primary endpoint and demonstrated that first line treatment with osimertinib provides a statistically significant and clinically meaningful improvement in median PFS (mPFS) for EGFRm advanced NSCLC patients compared with SoC EGFR-TKIs [12].

At data cut-off, 12 June 2017 (DCO1), there were 136 (48.7%) patients with events of progression or death (based on RECIST investigator assessment) recorded in the osimertinib arm versus 206 (74.4%) in the SoC EGFR-TKI (erlotinib/gefitinib) arm. At DCO1 the overall PFS data maturity was 61.5% [12].

The mPFS (Investigator assessment) was 18.9 months (95% CI, 15.2–21.4) for osimertinib compared with 10.2 months (95% CI, 9.6–11.1) in the SoC EGFR-TKI group [12]. This represents an improvement in survival of approximately 9 months for patients receiving osimertinib [12]. Furthermore, osimertinib treatment resulted in a 54% reduction in the risk of disease progression, or death (in the absence of progression), compared with the SoC EGFR-TKI arm (hazard ratio [HR] 0.46; 95% CI, 0.37–0.57; 2-sided p<0.0001). In FLAURA, SoC EGFR-TKIs erlotinib and gefitinib performed as expected based on historical data. Kaplan-Meier analysis of PFS showed clear separation of the trial arms from the first assessment (Week 6), in favour of osimertinib, with separation maintained for the entire duration of follow-up. The median PFS based on BICR was 17.7 months (95% CI: 15.1, 21.4) in the osimertinib arm vs. 9.7 months (95% CI: 8.5, 11.0) in the SoC arm (see appendix 4) [12].

Table 10. Summary of FLAURA median PFS analysis (FAS)

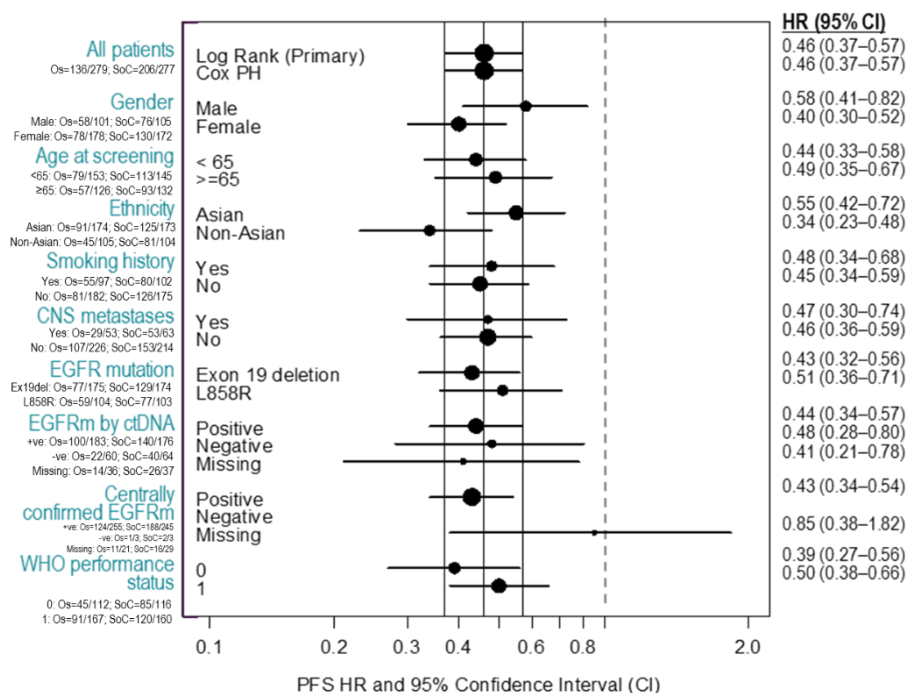
| Outcome   | Investigator assessment    |   | BICR                       |   |
|---|----------------------------|---|----------------------------|---|
|   | Osimertinib<br>(N=279)     | SoC<br>EGFR-TKI<br>(erlotinib/gefitinib)<br>(N=277) | Osimertinib<br>(N=279)     | SoC<br>EGFR-TKI<br>(erlotinib/gefitinib)<br>(N=277) |
| Median PFS, months (95% CI)   | 18.9<br>(15.2–21.4)        | 10.2<br>(9.6–11.1)                                  | 17.7<br>(15.1–21.4)        | 9.7<br>(8.5–11.0)                                   |
| HR (95% CI; 2-sided p-value)  | 0.46 (0.37–0.57; p<0.0001) |   | 0.45 (0.36–0.57; p<0.0001) |   |
| <b>Estimated proportion of patients alive and progression free, % (95% CI), at:</b> |                            |   |                            |   |
| 6 months  | 88.4<br>(83.9–91.7)        | 75.2<br>(69.5–79.9)                                 | 87.0<br>(82.3–90.5)        | 75.0<br>(69.4–79.8)                                 |
| 12 months   | 68.2<br>(62.3–73.5)        | 42.3<br>(36.3–48.2)                                 | 65.6<br>(59.5–71.0)        | 41.6<br>(35.4–47.5)                                 |
| 18 months   | 50.9<br>(44.5–57.0)        | 24.4<br>(19.2–30.0)                                 | 49.4<br>(42.9–55.5)        | 22.4<br>(17.1–28.1)                                 |
| 24 months   | 35.8<br>(25.6–46.2)        | 8.4<br>(3.5–15.9)                                   | 31.1<br>(16.8–46.6)        | 13.4<br>(7.0–21.7)                                  |
| Patients with events, n (%)   | 136 (48.7)                 | 206 (74.4)  | 137 (49.1)                 | 198 (71.5)  |
| PFS data maturity overall, %  | 61.5                       |   | 60.0                       |   |
| Median follow-up for PFS in all patients, months                                    | 15.0                       | 9.7   | 13.8                       | 9.0   |
| Median follow-up for PFS in censored patients, months                               | 17.9                       | 16.6  | 17.8                       | 15.2  |

Source: [12]

In FLAURA, osimertinib consistently delayed disease progression in all pre-defined subgroups (Investigator-assessed), compared with SoC EGFR-TKIs erlotinib and gefitinib, regardless of gender, age, race, smoking history, central nervous system (CNS) metastases status at study entry, EGFRm type (Ex19del/L858R), detection of EGFRm by circulating tumour DNA (ctDNA) (positive/negative), centrally-confirmed EGFRm (positive/negative) and WHO performance status (figure 6) [12].

The HRs for comparison of osimertinib to SoC EGFR-TKIs mPFS in all pre-defined subgroups were below 0.60, indicating at least a 40% reduction in the risk of disease progression or death in the absence of progression with osimertinib treatment for all subgroups analysed [12]. In subgroups based on demographics, all HRs favored osimertinib over SoC EGFR-TKIs. Numerical differences in PFS HR were observed based on gender and race [12].

Figure 6. Summary of FLAURA PFS subgroup analyses (investigator assessed; FAS)



Subgroups with <20 events were not analysed. Source: [12].

**EPAR:**

Osimertinib prolong PFS in a clinically relevant manner when compared to SoC (gain 8.7 months), which could likely translate into longer OS for patients (as pointed out by preliminary data). PFS results are well-above findings of first and second-generation TKIs, and although rather similar results in terms of ORR are observed, the duration of responses was significantly longer for osimertinib. This could potentially be due to a delay in TKI resistance development, however no data confirming this hypothesis has been submitted and the potential mechanisms of resistance to osimertinib remain to be investigated (Tagrisso EPAR).

**5.5.2 Conclusion**

Fagudvalget has set a target of minimum 3 months difference in median PFS for osimertinib vs SoC. The absolute differences for mPFS (between osimertinib and SoC (gefitinib/erlotinib)) at DCO1 were 8.7 and 8 months when evaluated by investigator assessment or BICR, respectively. The corresponding risk reduction for disease progression or death were 54 % and 55 % (PFS HR was 0.46 by investigator assessment and 0.45 by BICR). Thereby, the target for mPFS difference is met by osimertinib vs. SoC (gefitinib/erlotinib) in the FLAURA study (table 11).

Table 11. PFS by investigator and BIRC

| Endpoint                     | Osimertinib (N=279) | SoC (N=277) | Absolute Difference | HR   | CI        | P-value  |
|------------------------------|---------------------|-------------|---------------------|------|-----------|----------|
| PFS by Investigator (months) | 18.9                | 10.2        | 8.7                 | 0.46 | 0.37–0.57 | p<0.0001 |
| PFS by BICR (months)         | 17.7                | 9.7         | 8                   | 0.45 | 0.36–0.57 | p<0.0001 |

## 5.6 CLINICAL QUESTION SERIOUS ADVERSE EVENTS, GRADE $\geq 3$

### 5.6.1 AE and Grade $\geq 3$ in FLAURA study

For direct comparison vs. erlotinib/gefitinib we have used data from the FLAURA study [12]. For SAE related to osimertinib treatment, we have also included data from 2<sup>nd</sup> line AURA studies. As requested by Fagudvalget we have crosschecked with the EPAR.

The pattern of AEs reported in both treatment arms of FLAURA was consistent with the known class effects for EGFR-TKI agents in patients with advanced NSCLC. In the osimertinib arm, the most commonly reported AEs ( $\geq 10\%$  incidence) were diarrhoea, dry skin, paronychia, stomatitis, dermatitis acniform, decreased appetite, pruritus, cough, constipation, nausea, fatigue, rash maculopapular, dyspnoea, anaemia, headache, vomiting, upper respiratory tract infections, electrocardiogram QT prolonged and pyrexia.

AE incidence was at least 10 percentage points lower in the osimertinib arm compared with the SoC EGFR-TKIs for dermatitis acniform (25.4% versus 48.4%), aspartate aminotransferase (9.3% versus 24.5%) and alanine aminotransferase increase (6.5% versus 27.1%). In addition, Grade  $\geq 3$  AEs for dermatitis acniform, cough, vomiting and pyrexia were only recorded in the SoC EGFR-TKIs erlotinib and gefitinib.

Although patients in the osimertinib group had a longer duration of exposure, both cohorts reported similar proportions of AEs (any CTCAE Grade) and the reported AEs were generally milder in the osimertinib arm: AEs were CTCAE Grade 1 in 34 (12.2%) patients receiving osimertinib versus 22 (7.9%) patients in the SoC EGFR-TKI, and CTCAE Grade 2 in 144 (51.6%) patients receiving osimertinib and 125 (45.1%) patients receiving SoC EGFR-TKI. Despite the longer duration of exposure, CTCAE Grade 3 AEs and discontinuations were also reported in a lower proportion of patients in the osimertinib arm than in the SoC EGFR-TKI cohort. In addition, CTCAE Grade 4 (6 [2.2%] for osimertinib and 11 [4.0%] for SoC EGFR-TKI) and fatal Grade 5 AEs (6 [2.2%] for osimertinib and 10 [3.6%] for SoC EGFR-TKI) were more common in the SoC EGFR-TKI arm than the osimertinib arm (Appendix 7).

In the FLAURA osimertinib crossover cohort, the most commonly reported AEs ( $\geq 10\%$  incidence) were paronychia, cough, dry skin, nausea (5 patients, each 10.4%) and diarrhoea (9 patients, 18.8%) [13]. The most common CTCAE  $\geq$  Grade 3 or higher AEs by MedDRA preferred term were infections and infestation in 5 patients, psychiatric and cardiac disorders (1 patient each).

### 5.6.2 Adverse events of special interest

AstraZeneca pharmacovigilance activities have identified some adverse events of special interest (AESIs) based on preclinical findings, emerging data from clinical studies of osimertinib, and pharmacological effects of approved EGFR-TKIs. These AESI have been analysed to provide an additional characterization of these medical topics and, if appropriate, to support wording in the product information. Preferred terms (PTs) used to identify AESIs were listed before database lock. Grouping of particular MedDRA PTs was based on PTs provided by the medical team and a listing of the PTs in each grouping was produced.

Based on these analyses, more patients in FLAURA in the osimertinib arm reported events of ILD and pneumonitis (11 [3.9%] patients versus 6 [2.2%] patients), cardiac effects (QT) (29 [10.4%] patients versus 13 [4.7%] patients), cardiac effects (cardiac failure) (12 [4.3%] patients versus 6 [2.2%] patients) and upper gastrointestinal (GI) inflammatory events (115 [41.2%] patients versus 89 [32.1%] patients) compared to those receiving SoC EGFR-TKIs (erlotinib/gefitinib)[13]. However, fewer patients in the osimertinib arm reported events of skin effects (207 [74.2%]

patients versus 236 [85.2%] patients), ocular effects (48 [17.2%] patients versus 63 [22.7%] patients), and hepatic findings (40 [14.3%] patients versus 101 [36.5%] patients), compared to those receiving SoC EGFR-TKIs.

Table 12. Summary of AEs reported in FLAURA incl. Grade  $\geq 3$

| AE category<br>[Number (%) of patients]  | Osimertinib<br>(N=279) | SoC EGFR-TKI<br>(erlotinib/gefitinib)<br>(N=277) | Osimertinib<br>crossover<br>(n=48) |
|--|------------------------|--|------------------------------------|
| Any AE   | 273 (97.8)             | 271 (97.8)                                       | 37 (77.1)                          |
| Any AE causally related to treatment   | 253 (90.7)             | 255 (92.1)                                       | 27 (56.3)                          |
| Any AE of CTCAE Grade $\geq 3$   | 95 (34.1)              | 124 (44.8)                                       | 6 (12.5)                           |
| Any AE of CTCAE Grade $\geq 3$ , causally related to treatment                 | 49 (17.6)              | 78 (28.2)  | 0                                  |
| Any AE with outcome = death  | 6 (2.2)                | 10 (3.6)   | 2 (4.2)                            |
| Any AE with outcome = death, causally related to treatment                     | 0                      | 1 (0.4)  | 0                                  |
| Any SAE (including events with outcome = death)                                | 60 (21.5)              | 70 (25.3)  | 8 (16.7)                           |
| Any SAE (including events with outcome = death), causally related to treatment | 22 (7.9)               | 23 (8.3)   | 0                                  |
| Any other significant AE   | 154 (55.2)             | 141 (50.9)                                       | 17 (35.4)                          |

Table 13. AURA3. Adverse events in any category – patient level (safety analysis set)

| AE category <sup>a</sup>  | Number of patients <sup>a</sup> |              |
|---|---------------------------------|--------------|
|   | osimertinib 80 mg               | chemotherapy |
| Sample Size   | (N=279)                         | (N=136)      |
| Patients with any AE  | 273 (97.8)                      | 135 (99.3)   |
| AEs causally related to treatment <sup>b</sup>  | 236 (84.6)                      | 121 (89.0)   |
| CTCAE $\geq$ grade 3 AEs  | 82 (29.4)                       | 64 (47.1)    |
| AEs CTCAE $\geq$ grade 3 causally related to treatment <sup>b</sup>                         | 20 (7.2)                        | 45 (33.1)    |
| Any AE with outcome = death   | 6 (2.2)                         | 1 (0.7)      |
| Any AE with outcome = death, causally related to treatment <sup>b</sup>                     | 2 (0.7)                         | 1 (0.7)      |
| Any SAE (including events with outcome = death)   | 65 (23.3)                       | 35 (25.7)    |
| Any SAE (including events with outcome = death), causally related to treatment <sup>b</sup> | 10 (3.6)                        | 17 (12.5)    |
| AEs leading to discontinuation  | 22 (7.9)                        | 15 (11.0)    |
| Any AE leading to discontinuation of treatment, causally related to treatment <sup>b</sup>  | 12 (4.3)                        | 13 (9.6)     |

<sup>a</sup> Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories. [b] As assessed by the Investigator, and programmatically derived from individual causality assessments. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 28 days following the date of last dose of study medication.



## EPAR:

No new safety signals have been detected from the FLAURA study. The safety profile reported is in line with the adverse reactions that have previously been described.

Generally, the safety profile of osimertinib appears similar to that of the SoC (erlotinib and gefitinib). However, osimertinib had a more favorable profile regarding severity of AEs with a lower frequency of AEs CTCAE grade 3 or higher causally related to treatment of 18.3% compared to 28.2% for SoC (Tagrisso EPAR).

### 5.6.3 Comparative analyses

Table 14. AE CTCAE Grade  $\geq 3$  Summary - N (%)

| Group        | Number (%) of patients<br>Osimertinib 80 mg (N =279) | Number (%) of patients<br>SoC (N = 277) | OR   | 95 % CI    | P-value | RR   | 95 % CI    | P-value | RD     | 95 % CI       | P-value | ARR % |
|--------------|--|---|------|------------|---------|------|------------|---------|--------|---------------|---------|-------|
| All patients | 95 (34,1)  | 124 (44,8)                              | 0.64 | 0.45, 0.90 | 0.010   | 0.76 | 0.61, 0.94 | 0.010   | -10.72 | -18,74, -2.61 | 0.010   | 10,75 |

An odds ratio or relative risk  $< 1$ , or a risk difference  $< 0$  favors osimertinib. binomial models (respectively) with a factor for treatment group. The OR, RR, and RD analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and discontinuation of randomized treatment or the day before first administration of crossover treatment. Includes AEs with onset date on or after the date of first dose and up to and including 28 days following.CI calculated using profile likelihood.

### 5.6.4 Conclusion

Medicinrådet has set a target of  $>5$  % ARR for this question. The relative risk reduction is 0.76 and the event in the comparator arm is 44,8 % vs 34,1 % in the osimertinib. The ARR for this question is 10,75 % and do thereby meet the target.

## 5.7 QUALITY OF LIFE EORTC QLQ-C30

### 5.7.1 Comparative analyses

First line treatment of EGFRm advanced NSCLC with osimertinib improves patient symptoms and health-related quality of life (HRQoL) from baseline and maintains this stable improvement for an extended duration of time, at least until progression [13]. A similar improvement in patient reported outcomes (PROs) and HRQoL until progression was observed with SoC EGFR-TKIs erlotinib and gefitinib, albeit for a shorter length of time. Osimertinib provides stable, prolonged improvement in patients' symptoms [13].

PROs in FLAURA demonstrated that osimertinib has a significant, measurable, and relevant impact on patients' HRQoL and symptoms from baseline. EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-LC13 assessment during the study showed improvement in the primary PRO symptoms of appetite loss, cough, chest pain, dyspnoea and fatigue, from baseline, up to 9 months in both osimertinib and SoC EGFR-TKI (erlotinib/gefitinib) patients (table 15) [13].

The rapidity of improvement in lung cancer-related symptoms, as measured by EORTC QLQ-C30/LC13, was mirrored by the rapid onset of objective responses observed in both FLAURA and AURA, suggesting response to osimertinib

may have begun earlier than the first assessment at 6 weeks [13]. The PRO data are supportive of the clinical efficacy data, and suggest additional benefit manifested through an improvement in lung cancer symptoms and general health status improvement with osimertinib. In FLAURA, the impact of osimertinib on patient symptoms lasted for the overall period from randomization at least until progression, with similar results observed for patients receiving 1L SoC EGFR-TKIs erlotinib and gefitinib.

Table 15. EORTC QLQ-C30 PRO Symptom Improvement Rate Summary until randomized treatment discontinuation - N (%)

| EORTC QLQ-C30         | Number (%) of patients with improvement |                     | Treatment Effect (AZD9291 80 mg vs SoC) |            |               |            |                     |            |         |  |
|-----------------------|---|---------------------|---|------------|---------------|------------|---------------------|------------|---------|--|
|                       | AZD9291 80 mg                           | SoC                 | Odds Ratio                              |            | Relative Risk |            | Risk Difference (%) |            |         |  |
|                       | (N=279)<br>n/N1 (%)                     | (N=277)<br>n/N1 (%) | OR                                      | 95% CI     | RR            | 95% CI     | RD                  | 95% CI     | p-value |  |
| Physical Functioning  | 87/258 (33.7)                           | 91/257 (35.4)       | 0.93                                    | 0.65, 1.33 | 0.95          | 0.75, 1.21 | -1.7                | -9.9, 6.5  | 0.687   |  |
| Role Functioning      | 94/258 (36.4)                           | 93/257 (36.2)       | 1.01                                    | 0.71, 1.45 | 1.01          | 0.80, 1.27 | 0.2                 | -8.1, 8.5  | 0.953   |  |
| Cognitive Functioning | 74/258 (28.7)                           | 71/257 (27.6)       | 1.05                                    | 0.72, 1.55 | 1.04          | 0.79, 1.37 | 1.1                 | -6.7, 8.8  | 0.790   |  |
| Emotional Functioning | 111/258 (43.0)                          | 113/257 (44.0)      | 0.96                                    | 0.68, 1.36 | 0.98          | 0.80, 1.19 | -0.9                | -9.5, 7.6  | 0.829   |  |
| Social Functioning    | 98/258 (38.0)                           | 97/257 (37.7)       | 1.01                                    | 0.71, 1.44 | 1.01          | 0.81, 1.26 | 0.2                 | -8.1, 8.6  | 0.955   |  |
| Fatigue               | 129/258 (50.0)                          | 122/257 (47.5)      | 1.11                                    | 0.78, 1.56 | 1.05          | 0.88, 1.26 | 2.5                 | -6.1, 11.1 | 0.566   |  |
| Pain                  | 119/258 (46.1)                          | 108/257 (42.0)      | 1.18                                    | 0.83, 1.67 | 1.10          | 0.90, 1.34 | 4.1                 | -4.5, 12.6 | 0.349   |  |

| EORTC QLQ-C30          | Number (%) of patients with improvement |                     | Treatment Effect (AZD9291 80 mg vs SoC) |            |               |            |                     |            |         |  |
|------------------------|---|---------------------|---|------------|---------------|------------|---------------------|------------|---------|--|
|                        | AZD9291 80 mg                           | SoC                 | Odds Ratio                              |            | Relative Risk |            | Risk Difference (%) |            |         |  |
|                        | (N=279)<br>n/N1 (%)                     | (N=277)<br>n/N1 (%) | OR                                      | 95% CI     | RR            | 95% CI     | RD                  | 95% CI     | p-value |  |
| Nausea and Vomiting    | 56/258 (21.7)                           | 49/257 (19.1)       | 1.18                                    | 0.77, 1.81 | 1.14          | 0.81, 1.61 | 2.6                 | -4.3, 9.6  | 0.457   |  |
| Dyspnoea               | 89/258 (34.5)                           | 72/257 (28.0)       | 1.35                                    | 0.93, 1.97 | 1.23          | 0.95, 1.60 | 6.5                 | -1.5, 14.4 | 0.112   |  |
| Insomnia               | 102/258 (39.5)                          | 107/257 (41.6)      | 0.92                                    | 0.64, 1.30 | 0.95          | 0.77, 1.17 | -2.1                | -10.6, 6.4 | 0.628   |  |
| Appetite Loss          | 83/258 (32.2)                           | 84/257 (32.7)       | 0.98                                    | 0.68, 1.41 | 0.98          | 0.77, 1.26 | -0.5                | -8.6, 7.6  | 0.901   |  |
| Constipation           | 54/258 (20.9)                           | 55/257 (21.4)       | 0.97                                    | 0.64, 1.48 | 0.98          | 0.70, 1.37 | -0.5                | -7.5, 6.6  | 0.896   |  |
| Diarrhoea              | 13/258 ( 5.0)                           | 15/257 ( 5.8)       | 0.86                                    | 0.39, 1.84 | 0.86          | 0.41, 1.78 | -0.8                | -4.8, 3.2  | 0.690   |  |
| Financial Difficulties | 65/258 (25.2)                           | 48/257 (18.7)       | 1.47                                    | 0.96, 2.24 | 1.35          | 0.97, 1.89 | 6.5                 | -0.6, 13.6 | 0.074   |  |

|  | Cough         |               | Dyspnoea     |              | Chest pain   |              | Appetite loss |              | Fatigue      |              |
|--|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
|  | Osimertinib   | SoC           | Osimertinib  | SoC          | Osimertinib  | SoC          | Osimertinib   | SoC          | Osimertinib  | SoC          |
| N  | 248           | 252           | 248          | 252          | 248          | 252          | 252           | 247          | 252          | 247          |
| LS mean  | -10.97        | -11.65        | -4.04        | -4.14        | -6.62        | -6.41        | -6.15         | -5.64        | -5.48        | -4.72        |
| 95% CI for LS mean                             | -12.77, -9.17 | -13.47, -9.84 | -5.63, -2.45 | -5.73, -2.54 | -8.24, -5.01 | -8.04, -4.78 | -8.39, -3.90  | -7.96, -3.32 | -7.45, -3.52 | -6.74, -2.69 |
| Difference in LS means (osimertinib minus SoC) | 0.68          |               | 0.10         |              | -0.21        |              | -0.50         |              | -0.77        |              |
| 95% CI for difference in LS means              | -1.87, 3.24   |               | -2.16, 2.35  |              | -2.51, 2.08  |              | -3.73, 2.73   |              | -3.59, 2.05  |              |

The analysis was performed using a MMRM analysis on the change from baseline in PRO symptom score at each visit up to 9 month (281 days), including patient (as a random effect), treatment, visit (as fixed effect and repeated measure), and treatment-by-visit interaction as explanatory variables, the baseline PRO score as a covariate along with the baseline PRO score by visit interaction, using an unstructured covariance structure. Using the first covariance structure (in the order: unstructured, toeplitz with heterogeneity, autoregressive with heterogeneity, toeplitz, autoregressive) for which convergence could be achieved for all 5 primary PRO symptoms scores.

## EPAR

Both groups reported similar improvements in most functioning domains and global health status/HRQL, indicating that patients' overall health status improved. Up to month 9, there were no clinically meaningful differences between the TAGRISSO and EGFR TKI comparator groups in functioning or HRQL.

## 5.7.2 Conclusion

The threshold of - 10 for a clinically meaningful improvement has been established for the QLQ-C30 instrument symptomatic domains [23, 24]. In the osimertinib and SoC EGF-TKI (erlotinib/gefitinib) cohort, this clinically meaningful threshold was only reached for cough, which was maintained until about week 96. However, in both arms all key PRO symptoms showed a rapid onset of improvement but was only sustained during most of the follow-up time points to Week 90 in the osimertinib cohort. Overall, osimertinib provided a clinically meaningful improvement in cough, and stable improvement in fatigue, appetite loss, dyspnoea and chest pain, from baseline until disease progression.

Table 16. EORTC QLQ-C30 PRO Symptom Improvement Rate Summary until randomized treatment discontinuation

|  | Number (%) of patients with improvement |                            | Treatment Effect (AZD9291 80 mg vs SoC) |            |               |            |                     |            |         |
|--|---|----------------------------|---|------------|---------------|------------|---------------------|------------|---------|
|  | AZD9291 80 mg<br>(N=279)<br>n/N1 (%)    | SoC<br>(N=277)<br>n/N1 (%) | Odds Ratio                              |            | Relative Risk |            | Risk Difference (%) |            |         |
|  |   |                            | OR                                      | 95% CI     | RR            | 95% CI     | RD                  | 95% CI     | p-value |
| EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL | 113/258 (43.8)                          | 102/257 (39.7)             | 1.18                                    | 0.83, 1.68 | 1.10          | 0.90, 1.36 | 4.1                 | -4.4, 12.6 | 0.344   |

An odds ratio or relative risk > 1, or a risk difference > 0 favors osimertinib. The OR, RR, and RD analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with a CI calculated using profile likelihood.

An ARR of 5 % has been set a target for this clinical question. The ARR is calculated to 4,1 % with the confidence interval of -4.4 to 12.4. The difference vs the target is small but with a wide CI.

## 5.8 OVERALL RESPONSE RATE (ORR)

### 5.8.1 Comparative analyses

At FLAURA DCO1, the ORR (Investigator assessment, response did not require confirmation) was similar in each treatment arm: 79.9% (95% CI, 74.7–84.5) ORR in the osimertinib cohort, and 75.8% (95% CI, 70.3–80.7) ORR in the SoC EGFR-TKI (erlotinib/gefitinib) arm [12]. The odds ratio for comparison of the two treatment arms was 1.27 (95% CI, 0.85–1.90; 2-sided p-value 0.2421) indicating that the numerical improvement in osimertinib ORR compared to SoC EGFR-TKIs (erlotinib/gefitinib) was not significant [12]. The unconfirmed ORR (adjusted using a logistic regression analysis by ethnicity [Asian versus Non-Asian] and mutation type [Ex19del versus L858R]) was 80.7% in the osimertinib arm and 76.6% in the SoC EGFR-TKI (erlotinib/gefitinib) arm. The OR (adjusted for ethnicity and mutation type) was 1.28 (95% CI, 0.85–1.93; 2-sided p-value 0.2335). ORR by BICR produced similar results [13].

The best objective response (confirmed) at the time of PFS analysis (Investigator assessment) showed that out of 214 (76.7%) patients who responded to treatment with osimertinib, 6 (2.2%) patients had a complete response (CR) and 208 (74.6%) had a partial response (PR) [13]. In the SoC EGFR-TKI (erlotinib/gefitinib) arm out of 191 (69.0%) responders, 3 (1.1%) patients had a CR and 188 (67.9%) had a PR. Investigator reported best objective response was similar to BICR-assessed results (table 17) [13].

Table 17. Summary of response rate in FLAURA (FAS)

| ORR  | Investigator assessment |  | BICR                   |  |
|--|-------------------------|--|------------------------|--|
|  | Osimertinib<br>(N=279)  | SoC EGFR-TKI<br>(erlotinib/gefitinib)<br>(N=277) | Osimertinib<br>(N=279) | SoC EGFR-TKI<br>(erlotinib/gefitinib)<br>(N=277) |
| <b>Response did not require confirmation</b>   |                         |  |                        |  |
| ORR, n (%)<br>(95% CI)   | 223 (79.9)<br>74.7–84.5 | 210 (75.8)<br>70.3–80.7                          | 218 (78.1)             | 195 (70.4)                                       |
| Odds ratio (95% CI)  | 1.27 (0.85–1.90)        |  |                        |  |
| 2-sided p-value  | 0.2421                  |  |                        |  |
| ORR adjusted for ethnicity and<br>mutation type, %   | 80.7                    | 76.6   | 78.6                   | 70.8   |
| Adjusted odds ratio (95% CI)   | 1.28 (0.85–1.93)        |  | 1.52 (1.03–2.24)       |  |
| 2-sided p-value  | 0.2335                  |  | 0.0344                 |  |
| Complete response, n (%)   | 7 (2.5)                 | 4 (1.4)  | 0                      | 3 (1.1)  |
| Partial response, n (%)  | 216 (77.4)              | 206 (74.4)                                       | 218 (78.1)             | 192 (69.3)                                       |
| <b>Confirmed responses (responses confirmed at least 4 weeks after the initial response)</b> |                         |  |                        |  |
| ORR, n (%)<br>95% CI   | 214 (76.7)<br>71.3–81.5 | 191 (69.0)<br>63.1–74.4                          |                        |  |
| Odds ratio (95% CI)  | 1.48 (1.02–2.17)        |  |                        |  |
| 2-sided p-value  | 0.0397                  |  |                        |  |
| ORR adjusted for ethnicity and<br>mutation type, %   | 76.0                    | 67.8   |                        |  |
| Adjusted odds ratio (95% CI)   | 1.51 (1.03–2.22)        |  |                        |  |
| 2-sided p-value  | 0.036                   |  |                        |  |
| Complete response (confirmed), n (%)   | 6 (2.2)                 | 3 (1.1)  |                        |  |
| Partial response (confirmed), n (%)  | 208 (74.6)              | 188 (67.9)                                       |                        |  |

The analysis was performed using a logistic regression stratified by race (Asian versus non-Asian) and mutation type (Ex19del versus L858R) with an odds ratio > 1 favours osimertinib. Source: [12, 13]

## EPAR

A numerical trend favouring osimertinib was observed for ORR (79.9% (95% CI: 74.7, 84.5) in the osimertinib arm and 75.8% (95% CI: 70.3, 80.7) in the SoC arm. Responses were two longer in the osimertinib arm than in SoC (median 17.2 months vs. 8.5 months) (Tagrisso EPAR).

### 5.8.2 Conclusion

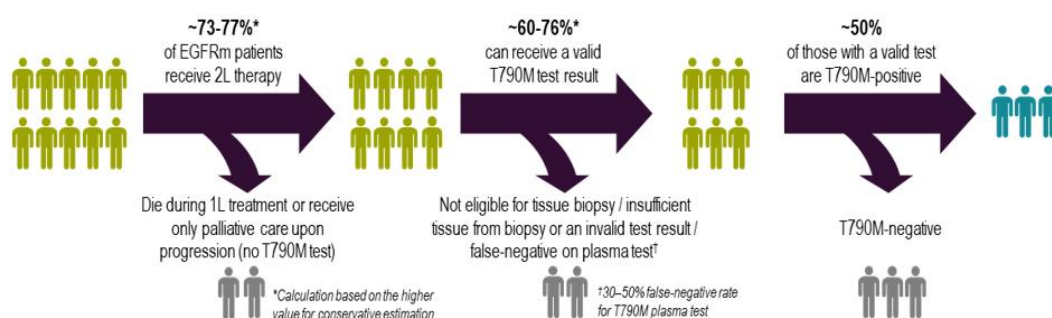
A numerical difference in favour of osimertinib was seen with ARR of 4,1 % (investigator assessment), RR 1.05 and OR = 1.27 and 7,6 % (BICR) RR = 1.12 and OR= 1.52. The target set by fagudvalget was 5 % ARR.

## 5.9 SURVIVAL AMONG PATIENT CROSSING OVER IN FLAURA

At FLAURA DCO1, 141 (50.5%) patients in the osimertinib arm and 64 (23.1%) patients in the SoC arm were still receiving their randomized treatment. A total of 138 (49.5%) patients on osimertinib and 213 (76.9%) patients on SoC had discontinued study treatment; of these, 82 (29.4%) patients in the osimertinib arm and 129 (46.6%) patients in the SoC arm had started at least 1 post-treatment anti-cancer therapy, including cross-over treatment for some of the patients in the SoC arm. In the osimertinib arm, 29 patients (10.4%) received an EGFR-TKI as the first post-treatment anti-cancer therapy. In the SoC EGFR-TKI group, 97 patients (35.0%) of patients received an EGFR-TKI (including cross-over to osimertinib, n=55) as the first post-treatment anti-cancer therapy.

The FLAURA study was not designed or statistically powered to assess OS in the patients crossing over to osimertinib in the SoC EGFR-TKI comparator arm or to assess efficacy data on patients in the osimertinib arm who subsequently received erlotinib/gefitinib/erlotinib/gefitinib/another EGFR-TKI. These data are therefore not available. The OS immaturity and insufficient follow-up time for full assessment of subsequent therapies (50.5% of patients in the osimertinib arm were still receiving the randomised treatment) and the small patient numbers (especially in the osimertinib arm) makes such post-hoc subgroup analysis OS challenging and questionable.

Figure 7. Around a third of EGFRm patients treated with a 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> generation EGFR-TKI are able to receive 2L osimertinib therapy



Source: AstraZeneca

As illustrated in Figure 7, only around one third of patients who receive a 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation EGFR-TKI in first line are able to receive osimertinib in 2<sup>nd</sup> line. This is based on the fact that a proportion of patients (23-27%) will die during

first line therapy or not be fit enough to tolerate further systemic anti-cancer therapy. The remaining patients then needs to go through a test for the T790M resistance mutation. Based on tissue availability and the sensitivity of the T790M test (tissue and/or ctDNA test), 60-76% of patients will be able to have a valid test for T790M performed. Of those patients, 50% (max. 60%) will then be positive for T790M and eligible for 2<sup>nd</sup> line osimertinib. Hence, out of 10 patients starting on a 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation EGFR-TKI in first line, only around 3 will be eligible for osimertinib in 2<sup>nd</sup> line. It is not possible to predict up front which patients that will acquire the T790M resistance mutation during 1<sup>st</sup> line treatment with a 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation EGFR-TKI and hence be eligible for osimertinib in second line.

## Conclusion

The question about sequential treatment (first line therapy with 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation EGFR-TKI followed by second line therapy with osimertinib for T790M-mutation positive patients, or the other way around, osimertinib in 1<sup>st</sup> 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 2<sup>nd</sup> 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.

## 6 OVERALL CONCLUSION

---

The clinical efficacy and safety of osimertinib in 1L EGFRm advanced NSCLC has been evaluated in two studies: a single-arm phase I/II open-label trial (AURA) [25], and a head-to-head phase III trial double-blind, randomised clinical trial versus 1<sup>st</sup> generation EGFR-TKIs [12]. FLAURA has demonstrated that osimertinib is significantly more effective than current SoC EGFR-TKIs in the 1L treatment of EGFRm advanced NSCLC [12].

At FLAURA DCO1, the mPFS according to Investigator assessment showed an improvement in PFS of 8,7 months, with a hazard ratio (HR) for comparison of mPFS of 0.46. In addition, FLAURA PFS subgroup analyses demonstrated that osimertinib consistently delays progression, compared with SoC, in all predefined subgroups analysed [12]. The significant and clinically meaningful improvements in PFS demonstrated in FLAURA are in line with results from AURA trial [25].

Interim analysis of FLAURA data suggests osimertinib may provide an improvement in OS, vs. current SoC EGFR-TKIs (HR = 0.63) [12]. At DCO1, OS data maturity was 25% and median OS was not reached for either treatment arm. A final estimate of OS is expected to be available in a years' time from now, when 60% overall OS maturity will have been reached. Post-progression endpoints from FLAURA DCO1 (e.g. time to first subsequent treatment, second PFS and time to second subsequent treatment) consistently support interim OS analyses and indicate osimertinib may provide improvement in long-term clinical benefit versus SoC in 1L EGFRm advanced NSCLC, once maturity is reached [12].

Osimertinib delivers a response rate and disease control rate, similar to the SoC, but a significantly longer duration of response. At FLAURA DCO1, the confirmed ORR (Investigator assessment) was 76.7% in the osimertinib arm and 69.0% in the SoC EGFR-TKI arm (adjusted for ethnicity and mutation type). The median duration of response (Investigator assessment) for patients receiving osimertinib was 17.2 months (95% CI, 13.8–22.0), substantially longer than 8.5 months (95% CI, 7.3–9.8) for SoC EGFR-TKI erlotinib/gefitinib. Disease control rates (Investigator assessment) were 97.1% for osimertinib and 92.6% for SoC EGFR-TKIs. In addition, osimertinib induced sustained tumour shrinkage over time, significantly greater than that achieved by SoC 1L EGFR-TKIs between baseline and progression [12].

Osimertinib is significantly more effective in patients with CNS metastases, compared with SoC first line EGFR-TKIs and may reduce the risk of CNS progression in all patients. In FLAURA EGFRm advanced NSCLC patients with baseline CNS metastases, first line osimertinib provided a significant, clinically-meaningful improvement in CNS PFS versus SoC EGFR-TKIs (HR=0.48), a 52% reduction in risk of CNS disease progression or death, a numerically greater CNS ORR, and

a substantial reduction in median time to onset of CNS response. In the FLAURA patients, CNS progression events occurred in 6% (17) of osimertinib patients versus 15% (42) of SoC patients [12].

Osimertinib therapy improves patient-reported outcomes (PROs) and HRQoL to a similar extent as SoC EGFR-TKIs (from baseline), however improvements are maintained for a longer duration despite the associated increase in treatment exposure.

Data from both the FLAURA and AURA trials show that osimertinib is well tolerated, and AEs commonly reported by patients are typically mild and manageable. Despite having a longer duration of exposure, patients treated with osimertinib in the FLAURA trial had few grade  $\geq 3$  drug-related AEs (17.6 % vs. 28,2 in SOC), a low number of AEs causally related to the treatment that led to drug discontinuation (9.7 %) and low dose reduction rates (3.9 %) [12, 13].

Osimertinib has the potential to address the current unmet needs for an effective and well-tolerated targeted anti-tumour therapy, that effectively delays the development of and prevents worsening of CNS metastases, and increases long-term survival rates in all patients with EGFRm aNSCLC. We believe the FLAURA comparator erlotinib/gefitinib reflects current practice in aNSCLC and that data from FLAURA suggest that osimertinib should replace current 1<sup>st</sup> line TKI's in the future. Data from FLAURA meet most of the targets set by fagudvalget in the protocol and underline that osimertinib has added value in EGFRm aNSCLC.

## EPAR

Although only patients with Ex19del or L858R mutations were included in the FLAURA study, the available preclinical data and limited clinical data support a broad indication regardless of the type of activating EGFR mutations.

The overall B/R of Tagrisso as first-line therapy in EGFR mutation-positive patients with metastatic or locally advanced NSCLC is considered to be positive (Tagrisso EPAR).



## 7 REFERENCES

---

1. Okabe T, Okamoto I, Tamura K, Terashima M, Yoshida T, Satoh T, et al. Differential constitutive activation of the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer cells bearing EGFR gene mutation and amplification. *Cancer research*. 2007;67(5):2046-53.
2. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2017;15(4):504-35.
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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(suppl 5):v1-v27.
4. Costa DB, Kobayashi SS. Whacking a mole-cule: clinical activity and mechanisms of resistance to third generation EGFR inhibitors in EGFR mutated lung cancers with EGFR-T790M. *Translational lung cancer research*. 2015;4(6):809-15.
5. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(10):947-57.
6. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(27):3327-34.
7. Peters S, Bexelius C, Munk V, Leigh N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer treatment reviews*. 2016;45:139-62.
8. Ballard P, Yates JW, Yang Z, Kim DW, Yang JC, Cantarini M, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016;22(20):5130-40.
9. Berger LA, Riesenbergh H, Bokemeyer C, Atanackovic D. CNS metastases in non-small-cell lung cancer: current role of EGFR-TKI therapy and future perspectives. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2013;80(3):242-8.
10. Colclough N, Ballard P, Barton P, Chen K, Cross D, Finlay M, et al. Preclinical comparison of the blood brain barrier (BBB) permeability of osimertinib with other EGFR TKIs. Poster P-064. 28th EORTC NCI AACR Symposium; Munich2016.
11. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, Eberlein C, Nebhan CA, Spitzler PJ, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer discovery*. 2014;4(9):1046-61.
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. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(2):113–25.
13. AZ data on file CSR FLAURA. A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus a Standard of Care Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-positive, Locally-advanced or Metastatic Non-small-cell Lung Cancer (FLAURA). 2017.
14. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*. 1979;35(3):549-56.
15. AZ data on file. Draft Osimertinib [Tagrisso™] First-line NSCLC Cost-effectiveness Models Technical Report (07 December). 2017.
16. Latimer N, Abrams K. NICE DSU Technical Support Document 16: Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching. 2014 Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0088914/pdf/PubMedHealth\\_PMH0088914.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0088914/pdf/PubMedHealth_PMH0088914.pdf).
17. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(8):2240-7.
18. Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, Riely GJ, Solomon SB, Zakowski MF, et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(5):1169-80.
19. Chouaid C, Dujon C, Do P, Monnet I, Madroszyk A, Le Caer H, et al. Feasibility and clinical impact of re-biopsy in advanced non small-cell lung cancer: a prospective multicenter study in a real-world setting (GFPC study 12-01). *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2014;86(2):170-3.
20. Yoon HJ, Lee HY, Lee KS, Choi YL, Ahn MJ, Park K, et al. Repeat biopsy for mutational analysis of non-small cell lung cancers resistant to previous chemotherapy: adequacy and complications. *Radiology*. 2012;265(3):939-48.



21. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;JCO2018783118.
22. AZ data on file CSR AURA Phase I expansion addendum. A Phase I/II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD9291 in Patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer who have Progressed Following Prior Therapy with an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Agent (AURA). 2016.
23. Miller VA, Hirsh V, Cadranet J, Chen YM, Park K, Kim SW, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(5):528-38.
24. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(1):139-44.
25. Ramalingam SS, Yang JC, Lee CK, Kurata T, Kim DW, John T, et al. Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;Jco2017747576.

## 8 APPENDICES

---

### 8.1.1 Main characteristics of included studies and results per PICO

#### 8.1.1.1 Study characteristics A2, A3 and A4

**Table A2 Results of study FLAURA (CNS cohort study also included)**

|   |   |
|---|---|
| Trial name                                  | A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus a Standard of Care Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-positive, Locally-advanced or Metastatic Non-small-cell Lung Cancer (FLAURA)   |
| NCT number                                  | NCT02296125   |
| Objective                                   | <p>Primary objectives were to assess the efficacy of single agent osimertinib compared with SoC EGFR-TKI therapy as measured by PFS.</p> <p>Secondary objectives were to assess the impact of osimertinib compared to SoC EGFR-TKI therapy on patients' disease related symptoms and health-related quality of life (HRQoL). To further assess the efficacy of Osimertinib compared with SoC EGFR-TKI therapy by assessment of objective response rate (ORR), duration of response (DoR), disease control rate (DCR) and overall survival (OS).</p> <p>To assess the safety and tolerability profile of osimertinib compared with SoC EGFR-TKI therapy.</p> <p>Exploratory objectives included patient-reported outcomes, biomarker analysis, CNS efficacy and assessment of efficacy of Osimertinib compared to SoC EGFR- TKI post progression</p> |
| Publications – title, author, journal, year | Soria, J.-C., Ohe, J., Vansteenkiste, J., et al.<br>Osimertinib in Untreated <i>EGFR</i> -Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer   |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>NEJM 2018; 378: 113-25.<br/>Includes supplementary appendix, NEJM, 2018</p> <p>Reungwetwattana, T., Nakagawa, K., Cho, B. C., et al<br/>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/>JCO August 2018.<br/>Includes supplementary appendix, JCO, 2018</p>  |
| Study type and design                         | <p>FLAURA was a global Phase III, randomised, double-blind study assessing the efficacy and safety of osimertinib 80 mg administered orally once daily vs. a SoC EGFR-TKI (either gefitinib [250 mg orally once daily] or erlotinib [150 mg orally once daily]) in patients with locally advanced or metastatic EGFRm NSCLC eligible for first-line therapy with an EGFR-TKI who were treatment-naïve for their advanced EGFRm NSCLC. Per protocol, approximately 530 patients (265 per treatment arm) were to be randomized globally. Eligible patients were randomized in a 1:1 ratio using an IVRS/Interactive Web Response System (IWRS).</p> <p>Patients were enrolled based on the presence in their tumour of at least 1 of the 2 most frequent EGFR mutations known to be associated with EGFR-TKI sensitivity, Ex19del and L858R, as determined by an EGFR mutation test performed either locally (using a validated local test) or at a designated central laboratory using the cobas® EGFR Mutation Test (Roche Molecular Systems).</p> <p>Patients were stratified by mutation status (Ex19del or L858R) and ethnicity (Asian vs. Non-Asian) at the time of randomization.</p> <p>The primary efficacy endpoint of the study was PFS based on Investigator assessment according to RECIST v1.1, with a sensitivity analysis based on blinded independent central review (BICR) of the imaging data.</p> <p>Patients were to continue their randomized treatment until disease progression, as defined by RECIST v1.1, or until a treatment discontinuation criterion was met. However, patients could continue to receive their randomized treatment beyond RECIST v1.1-defined progression if the Investigator judged the patient was continuing to show clinical benefit on treatment. After Investigator-assessed objective disease progression based on RECIST v1.1, patients randomized to the SoC arm had the option to crossover to treatment with open-label osimertinib provided predefined criteria were met and the patient wished to do so.</p> |
| Follow-up time                                | <p>Median follow-up for PFS in all patients is 15.0 (range, 0 to 25.1) and 9.7 (range, 0 to 26.1) months.</p>   |
| Population (inclusion and exclusion criteria) | <p>Inclusion and exclusion criteria related to NCT number from <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>:</p> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Male or female, aged at least 18 years.</li> <li>2. Pathologically confirmed adenocarcinoma of the lung.</li> <li>3. Locally advanced or metastatic NSCLC, not amenable to curative surgery or radiotherapy.</li> <li>4. The tumour harbours one of the 2 common EGFR mutations known to be associated with EGFR-TKI sensitivity (Ex19del, L858R).</li> <li>5. Mandatory provision of an unstained, archived tumour tissue sample in a quantity sufficient to allow for central analysis of EGFR mutation status.</li> <li>6. Patients must be treatment-naïve for locally advanced or metastatic NSCLC and eligible to receive first-line treatment with gefitinib or erlotinib as selected by the participating centre. Prior adjuvant and neo-adjuvant therapy is permitted (chemotherapy, radiotherapy, investigational agents).</li> </ol>  |

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
|                                 | <p>7. Provision of informed consent prior to any study specific procedures, sampling, and analysis.</p> <p>8. World Health Organization Performance Status of 0 to 1 with no clinically significant deterioration over the previous 2 weeks and a minimum life expectancy of 12 weeks.</p> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Treatment with any of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prior treatment with any systemic anti-cancer therapy for locally advanced/metastatic NSCLC.</li> <li>- Prior treatment with an EGFR-TKI.</li> <li>- Major surgery within 4 weeks of the first dose of study drug.</li> <li>- Radiotherapy treatment to more than 30% of the bone marrow or with a wide field of radiation within 4 weeks of the first dose of study drug.</li> <li>- Patients currently receiving medications or herbal supplements known to be potent inducers of cytochrome P450 (CYP) 3A4.</li> <li>- Alternative anti-cancer treatment</li> <li>- Treatment with an investigational drug within five half-lives of the compound or any of its related material.</li> </ul> </li> <li>2. Any concurrent and/or other active malignancy that has required treatment within 2 years of first dose of study drug.</li> <li>3. Spinal cord compression, symptomatic and unstable brain metastases, except for those patients who have completed definitive therapy, are not on steroids, have a stable neurologic status for at least 2 weeks after completion of the definitive therapy and steroids.</li> <li>4. Any evidence of severe or uncontrolled systemic diseases, including uncontrolled hypertension and active bleeding diatheses; or active infection including hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus (HIV).</li> <li>5. Refractory nausea and vomiting, chronic gastrointestinal diseases, inability to swallow the formulated product, or previous significant bowel resection that would preclude adequate absorption of AZD9291.</li> <li>6. Any of the following cardiac criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mean resting corrected QT interval (QTc) &gt;470 msec, obtained from 3 ECGs, using the screening clinic ECG machine-derived QTcF value.</li> <li>- Any clinically important abnormalities in rhythm, conduction, or morphology of resting ECG.</li> <li>- Any patient with any factors that increase the risk of QTc prolongation or risk of arrhythmic events or unexplained sudden death under 40 years of age in first-degree relatives or any concomitant medication known to prolong the QT interval.</li> </ul> </li> <li>7. Past medical history of ILD, drug-induced ILD, radiation pneumonitis which required steroid treatment, or any evidence of clinically active ILD.</li> <li>8. Involvement in the planning and/or conduct of the study</li> </ol> |
| Intervention                    | Osimertinib (at a dose of 80 mg once daily) (n= 279) or a standard EGFR-TKI (gefitinib at a dose of 250 mg once daily or erlotinib at a dose of 150 mg once daily) (n=277). All the trial agents were provided by AstraZeneca.   |
| Baseline characteristics        | See table in appendix  |
| Primary and secondary endpoints | The primary endpoint was progression-free survival based on investigator assessment (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.   |

|                    |  |
|--------------------|--|
|                    | Secondary endpoints were objective response rate (ORR), duration of response (DoR), disease control rate (DCR), depth of response, overall survival (OS), and patient reported outcomes and safety.  |
| Method of analysis | 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. A log-rank test, stratified according to race (Asian vs. non-Asian) and mutation type (Ex19del vs. L858R), was used to compare progression-free survival between treatment groups, with application of the Breslow approach to handle tied events.<br>Data for patients who had not had a progression event or had not died at the time of the analysis were censored at the time of the last RECIST assessment that could be evaluated.   |
| Subgroup analyses  | In addition to the primary analysis of PFS, subgroup analyses were conducted by comparing PFS between treatment arms using a Cox-proportional hazards model in the following prespecified subgroups: gender (male/female); ethnicity (Asian/Non-Asian); age at screening (<65 years/≥65 years); CNS metastases (CNS MTS) status at study entry (Yes/No); smoking history (Yes/No); baseline WHO performance status (0 or 1); pre-treatment T790M status (positive/negative); EGFR mutation (Ex19del/L858R); EGFR mutation-positive by ctDNA (Yes/No); and centrally-confirmed EGFR mutation-positive (Yes/No)<br>An analysis to establish any efficacy benefit of osimertinib on the CNS (CNS BICR) was also added to the SAP and occurred at the time of the primary analysis of PFS. The following variables were evaluated by CNS BICR on the CNS full analysis set (cFAS) and CNS evaluable-for-response (cEFR) analysis sets: CNS PFS on the cFAS; CNS PFS by number of CNS lesions at baseline on cFAS; CNS ORR on the cFAS and cEFR; CNS DoR and onset of response on the cFAS and cEFR; CNS DCR on the cFAS and cEFR; and CNS ORR by prior brain radiotherapy on cFAS. |

**Table A3a Results of study FLAURA (see A4 for calculated values)**

| Trial name:                   |              | A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus a Standard of Care Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-positive, Locally-advanced or Metastatic Non-small-cell Lung Cancer (FLAURA) |                      |   |        |         |   |           |         |  |
|-------------------------------|--------------|---|----------------------|---|--------|---------|---|-----------|---------|--|
| NCT number:                   |              | NCT02296125   |                      |   |        |         |   |           |         |  |
| Outcome                       | Study arm    | N   | Result (CI)          | Estimated absolute difference in effect |        |         | Estimated relative difference in effect |           |         | Description of methods used for estimation |
|                               |              |   |                      | Difference                              | 95% CI | P value | HR/OR RR                                | 95% CI    | P value |  |
| Median PFS (FAS)              | Osimertinib  | 279   | 18.9 (15.2 to 21.4)  | 8.7                                     |        |         | HR: 0.46                                | 0.37–0.57 | <0.0001 | Investigator assessment                    |
|                               | SoC EGFR-TKI | 277   | 10.2 (9.6 to 11.1)   |   |        |         |   |           |         |  |
| Objective response rate (FAS) | Osimertinib  | 279   | 79.9% (74.7 to 84.5) | 4,1 %                                   |        |         | OR: 1.27                                | 0.85–1.90 | 0.24    | with response assessed                     |
|                               | SoC EGFR-TKI | 277   | 75.8% (70.3 to 80.7) |   |        |         |   |           |         |  |

|  |              |     |                  |     |      |              |                      |
|--|--------------|-----|------------------|-----|------|--------------|----------------------|
|  |              |     |                  |     |      |              | by the investigator. |
| <i>Median duration of response (FAS)</i> | Osimertinib  | 279 | 17.2 (13.8–22.0) |     |      |              |                      |
|  | SoC EGFR-TKI | 277 | 8.5 (7.3- 9.8)   | 8,7 |      |              |                      |
| <i>Overall Survival1 (FAS)</i>           | Osimertinib  | 279 |                  | NC  | 0.63 | 0.45 to 0.88 | 0.0068               |
|  | SoC EGFR-TKI | 277 |                  |     |      |              |                      |
| <i>Survival at 18 months (FAS)</i>       | Osimertinib  |     | 83% (78 to 87)   |     | 0.63 | 0.45 to 0.88 | 0.007                |
|  | SoC EGFR-TKI |     | 71% (65 to 76)   |     |      |              |                      |
| <i>Adverse events (gr 3 or higher)</i>   | Osimertinib  |     | 34%              |     |      |              |                      |
|  | SoC EGFR-TKI |     | 45%              |     |      |              |                      |

At DCO1, 141/556 patients had died in the FAS, including 58 (20.8%) patients in the osimertinib arm and 83 (30.0%) patients in the SoC arm. The maturity of the OS was 25.4% overall

Overall survival rate is immature (25%). P-value is nonsignificant in the interim analysis

Table A2 Results of study AURA3

|   |   |
|---|---|
| Trial name                                  | A Phase III, Open Label, Randomized Study of AZD9291 Versus Platinum-Based Doublet Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Disease Has Progressed With Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and Whose Tumours Harbour a T790M Mutation Within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene (AURA3).  |
| NCT number                                  | NCT02151981   |
| Objective                                   | This objective was to assess the efficacy and safety of of Osimertinib (AZD9291,80 mg, orally, once daily) versus platinum-based doublet chemotherapy (standard of care) in subjects with confirmed diagnosis of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) mutation positive NSCLC, who have progressed following prior therapy with an approved Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKI) agent and whose tumours harbour a T790M mutation within the EGFR Gene. |
| Publications – title, author, journal, year | Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in <i>EGFR</i> T790M–Positive Lung Cancer<br>Mok, T.S., Wu, Y-L., et al. N Engl J Med 2017; 376:629-640.   |
| Study type and design                       | Phase III, open label, randomized study   |

|   |  |
|---|--|
| Follow-up time                                | 8.3 months   |
| Population (inclusion and exclusion criteria) | <p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subjects with histologically or cytologically documented NSCLC.</li> <li>• Locally advanced or metastatic NSCLC</li> <li>• Radiological documentation of disease progression following 1st line EGFR TKI Treatment without any further treatment</li> <li>• Eligible to receive treatment with the selected doublet-chemotherapy</li> <li>• Central confirmation of T790M+ mutation status</li> <li>• World Health Organization (WHO) performance status 0-1</li> <li>• At least one lesion, not previously irradiated.</li> </ul> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prior neo-adjuvant or adjuvant chemotherapy treatment within 6 months prior of starting 1st EGFR TKI treatment</li> <li>• Treatment with more than one prior line of treatment for advanced NSCLC</li> <li>• Treatment with an approved EGFR-TKI (e.g.,erlotinib, gefitinib, afatinib) within 8 days or approximately 5x half-life of the first dose of study treatment</li> <li>• Any investigational agents or other anticancer drugs from a previous treatment regimen or clinical study within 14 days of the first dose of study treatment</li> <li>• Previous treatment with AZD9291, or a 3rd generation EGFR TKI</li> </ul> <p>For subjects who cross-over to AZD9291:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Once subjects on the platinum-based doublet chemotherapy arm are determined to have objective radiological progression according to RECIST 1.1 by the investigator and confirmed by independent central imaging review.</li> <li>• At least 14 days since last dose of platinum-based doublet chemotherapy</li> </ul> |
| Intervention                                  | <p>In this randomized, international, open-label, phase 3 trial, we assigned 419 patients with T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer, who had disease progression after first-line EGFR-TKI therapy, in a 2:1 ratio to receive either oral osimertinib (at a dose of 80 mg once daily) or intravenous pemetrexed (500 mg per square meter of body-surface area) plus either carboplatin (target area under the curve, 5 [AUC5]) or cisplatin (75 mg per square meter) every 3 weeks for up to six cycles; maintenance pemetrexed was allowed.</p> <p>Once subjects on the platinum-based doublet chemotherapy arm are determined to have objective radiological progression according to RECIST 1.1 by the investigator and confirmed by independent central imaging review, they will be given the opportunity to begin treatment with AZD9291 80mg, once daily. These subjects may continue treatment with AZD9291 even after disease progression, as long as they are continuing to show clinical benefit, as judged by the investigator.</p>  |
| Baseline characteristics                      | See Appendix 4   |
| Primary and secondary endpoints               | The primary efficacy 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 by blinded independent central review was conducted. Secondary objectives included the response rate according to investigator assessment, response duration, disease control rate, tumor shrinkage, overall survival, patient-reported outcomes, and safety and side-effect profiles.   |

|                    |   |
|--------------------|---|
| Method of analysis | Baseline tumor assessments was assessed within 28 days after the initiation of the randomized treatment, with subsequent assessments performed every 6 weeks until objective disease progression. Brain imaging was required only in patients with known or suspected CNS metastases. Assessments for survival were performed every 6 weeks after objective disease progression or withdrawal from treatment. The duration of progression-free survival was defined as the time from randomization until the date of objective disease progression or death in the absence of progression, regardless of whether the patient had withdrawn from randomized therapy or received another anticancer therapy before progression. |
| Subgroup analyses  | Predefined subgroup analyses included the duration of progression-free survival and response rate among patients for whom <i>EGFR</i> T790M status was determined by means of a plasma ctDNA test and among those with CNS metastases.  |

Table A3 Results of study AURA3

| Trial name:                     |              | A Phase III, Open Label, Randomized Study of AZD9291 Versus Platinum-Based Doublet Chemotherapy for Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Disease Has Progressed With Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and Whose Tumours Harbour a T790M Mutation Within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene (AURA3). |                    |   |        |         |   |           |         |  |
|---------------------------------|--------------|--|--------------------|---|--------|---------|---|-----------|---------|--|
| NCT number:                     |              | NCT02151981  |                    |   |        |         |   |           |         |  |
| Outcome                         | Study arm    | N  | Result (CI)        | Estimated absolute difference in effect |        |         | Estimated relative difference in effect |           |         | Description of methods used for estimation   |
|                                 |              |  |                    | Difference                              | 95% CI | P value | HR/OR RR                                | 95% CI    | P value |  |
| Median PFS                      | Osimertinib  | 279  | 10.1 (8.3 to 12.3) | 5,7 m                                   |        |         | HR: 0.30                                | 0.23–0.41 | <0.001  | Investigator assessment.                     |
|                                 | Chemotherapy | 140  | 4.4 (4.2 to 5.6)   |   |        |         |   |           |         |  |
| Objective response rate         | Osimertinib  | 279  | 70.6 % (65 to 76)  | 39,2 %                                  |        |         | OR: 5.39                                | 3.47–8.48 | <0.001  | with response assessed by the investigator*. |
|                                 | Chemotherapy | 140  | 31.4 % (24 to 40)  |   |        |         |   |           |         |  |
| Median duration of response     | Osimertinib  | 279  | 9.7 (8.3–11.6)     | 5,6                                     |        |         | Ratio of expected (DoR) 6.2             | 4.04-9.57 | <0.001  |  |
|                                 | Chemotherapy | 140  | 4.1 (3.0-5.6)      |   |        |         |   |           |         |  |
| Adverse events (gr 3 or higher) | Osimertinib  |  | 50/279 (17.92%)    | 7,82                                    |        |         |   |           |         |  |
|                                 | Chemotherapy |  | 35/136 (25.74%)    |   |        |         |   |           |         |  |

\* The duration of progression-free survival according to blinded independent central review was consistent with the investigator-assessed durations, with a median of 11.0 months versus 4.2 months (adjusted hazard ratio, 0.28; 95% CI, 0.20 to 0.38; P<0.001).



Table A2 Results of study AURA2

|   |  |
|---|--|
| Study title                                   | Phase II AZD9291 Open Label Study in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in EGFR and T790M Mutation Positive Tumours (AURA2)   |
| NCT number                                    | NCT02094261  |
| Objective                                     | The objective of the study was to assess the activity and safety of osimertinib 80 mg orally once daily in patients with <i>EGFR</i> Thr790Met-positive advanced NSCLC who progressed after an approved EGFR tyrosine-kinase inhibitor.  |
| Publications – title, author, journal, year   | Osimertinib for pretreated <i>EGFR</i> Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Goss, G., Tsai, C-M., et al. <i>Lancet Oncol</i> 2016; 17: 1643–52  |
| Study type and design                         | A multicentre, phase 2, open-label, single-arm study   |
| Follow-up time                                | 13 months  |
| Population (inclusion and exclusion criteria) | <p>Patients were eligible if they were aged at least 18 years and had histologically or cytologically confirmed, locally advanced or metastatic NSCLC (stage IIIB and IV), measurable disease (using CT or MRI) as defined by Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) version 1.1 guidelines, WHO performance status 0 or 1 with no deterioration over the previous 2 weeks and a minimum life expectancy of 12 weeks, and radiological documentation of disease progression (according to RECIST version 1.1) after previous first-line therapy with an approved EGFR tyrosine-kinase inhibitor (second-line cohort) or after previous therapy with an EGFR tyrosine-kinase inhibitor and platinum-based doublet chemotherapy (≥third-line cohort); patients could have received additional lines of treatment (≥third-line cohort). All patients had documented radiological progression during the last treatment administered before enrolling in the study. Patients were required to have documented evidence of EGFR tyrosine-kinase inhibitor sensitising mutations. <i>EGFR</i> Thr790Met status and other EGFR mutations were centrally confirmed using the cobas EGFR Mutation Test. Patients with spinal-cord compression or CNS metastases were eligible if the disease was asymptomatic, stable, and did not require steroids for at least 4 weeks before the first dose of osimertinib.</p> <p>Key exclusion criteria included treatment with an EGFR tyrosine-kinase inhibitor within 8 days or five half-lives of the first dose of osimertinib; chemotherapy, investigational agent, or other anticancer drugs within 14 days of the first dose of osimertinib; previous treatment with osimertinib or any other <i>EGFR</i> Thr790Met-directed EGFR tyrosine-kinase inhibitor; past medical history of interstitial lung disease, drug-induced interstitial lung disease, radiation pneumonitis that required steroid treatment, or any evidence of clinically active interstitial lung disease; evidence of severe or uncontrolled systemic disease.</p> |
| Intervention                                  | Patients received osimertinib 80 mg orally once daily, until objective disease progression, and could continue beyond progression for as long as clinical benefit was observed, as judged by the investigator and in the absence of other discontinuation criteria (patient withdrawal, adverse event, pregnancy, or severe non-compliance with the study protocol).   |
| Baseline characteristics                      | See Appendix 4   |
| Primary and secondary endpoints               | The primary endpoint was the proportion of patients who achieved an objective response as assessed by blinded independent central review according to RECIST version 1.1 and was defined as the number of patients with measurable disease who had a complete or partial response that was verified at a subsequent scan at least 4 weeks later. Secondary endpoints included progression free survival, duration of response, disease control, tumour shrinkage, overall survival, safety, health-related   |

|                    |   |
|--------------------|---|
|                    | quality of life change from baseline, QTcF interval change after multiple dosing, and pharmacokinetics.   |
| Method of analysis | No formal power calculation was done. The study was sized to recruit about 175 patients to estimate objective response with 95% CI within plus or minus 8% of the objective response and to make an accurate assessment of safety. 95% CIs for objective response was determined by exact (Clopper-Pearson) methods. Sensitivity analyses of objective responses by RECIST version 1.1 (investigator assessment) were done as for the primary endpoint. The full analysis set was defined as all patients enrolled who received at least one dose of osimertinib. All safety summaries were produced on the full analysis set. The evaluable for response analysis set was defined as all patients who received at least one dose of osimertinib and had measurable disease at baseline according to blinded independent central review. Primary analysis of objective response, and all other RECIST-based endpoints by blinded independent central review were analysed with the evaluable for response analysis set. Progression-free survival and duration of response outcomes were calculated with the Kaplan-Meier method. |
| Subgroup analyses  | Subgroup analysis of progression-free survival with the predefined subgroups for objective response was a posthoc analysis done with the same method as the primary analysis.   |

Table A3 Results of study AURA2

|                             |   |     |   |   |  |  |  |  |
|-----------------------------|---|-----|---|---|--|--|--|--|
| Trial name:                 | Osimertinib for pretreated <i>EGFR</i> Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study |     |   |   |  |  |  |  |
| NCT number:                 | NCT02094261   |     |   |   |  |  |  |  |
|                             |   |     | Estimated absolute difference in effect | Estimated relative difference in effect |  |  |  | Description of methods used for estimation |
| Outcome                     | Study arm   | N   | Result (CI)                             |   |  |  |  |  |
| Objective response rate     | Osimertinib   | 199 | 70 %<br>(64 to 77)                      |   |  |  |  | Blinded independent central review.        |
| Median PFS                  | Osimertinib   | 210 | 9.9 months<br>(8.5 to 12.3)             |   |  |  |  |  |
| Median duration of response | Osimertinib   | 199 | 11.4 months<br>(9 to NC*)               |   |  |  |  | Blinded independent central review.        |

Table A4 Results per PICO

| Results per outcome   | <i>Attach forest plots and statistical results as a separate file.<br/>Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i> |  |                             |          |                               |            |            | Methods used for quantitative synthesis  |   |
|---|---|--|-----------------------------|----------|-------------------------------|------------|------------|--|---|
|   | Studies included in the analysis  | Absolute difference in effect                              |                             |          | Relative difference in effect |            |            |  |   |
|   |   | Difference   | CI                          | P value  | Hazard/Odds/Risk ratio        | CI         | P value    |  |   |
| Overall Survival (25% mature)   | FLAURA  | Number of deaths osimertinib: 58 (21 %) vs. SoC: 83 (30 %) | NC                          | NC       | HR =0.63                      | 0.45, 0.88 | 0.0068     | At DCO1, 141/556 patients had died in the FAS, including 58 (20.8%) patients in the osimertinib arm and 83 (30.0%) patients in the SoC arm. The maturity of the OS was 25.4% overall |   |
| Alive at 6 months   |   | osimertinib: 98 % vs. SoC: 93 %                            | 96, 99<br>And<br>90, 96     |          | NC                            | NC         | NC         |  |   |
| Alive at 12 months  |   | osimertinib: 89 % vs. SoC: 83 %                            | 85, 92<br>and<br>77, 86     |          | NC                            | NC         | NC         |  |   |
| Alive at 18 months  |   | osimertinib: 83 % vs. SoC: 71 %                            | 78, 87<br>and<br>65, 76     |          | NC                            | NC         | NC         |  |   |
| Overall Survival at 12 months (calculated)                                |   | 6,6 %  | NC                          | NC       | HR = 0.60                     | 0.38, 0.98 | NC         |  | Landmark HR and 95% CI for the 12m and 18m timepoints, have been calculated using (Klein 2007) analysis approach. |
| Overall Survival at 18 months (calculated)                                |   | 11,6 %   | NC                          | NC       | HR = 0.55                     | 0.38, 0.80 | NC         |  |   |
| CNS progression   |   | FLAURA   | NC vs 13,9,                 | 16.5, NC | NC                            | HR =0.48   | 0.26, 0.86 |  | 0.014   |
| CNS progression free and alive at 6 months (%)                            | Osimertinib: 87 %<br>SOC: 71 %  |  | (57, 81)<br>and<br>(74, 94) |          |                               |            |            |  |   |
| CNS progression free and alive at 12 months (%)                           | Osimertinib: 77 %<br>SOC: 56 %  |  | (62, 86)<br>and<br>(42, 68) |          |                               |            |            |  |   |
| CNS progression at 12 months (progression free at 12 months) (calculated) | 20,4 %  |  | NC                          | NC       | HR= 0.46                      | 0.23, 0.94 | NC         | Landmark HR and 95% CI for the 12m and 18m timepoints, have been calculated using (Klein 2007) analysis approach   |   |

|   |        |   |   |           |                        |                          |          |  |
|---|--------|---|---|-----------|------------------------|--------------------------|----------|--|
| Discontinuations due to SAs (calculated)    | FLAURA | ARR 4,43 %  | NC  | NC        | OR = 0.71<br>RR = 0.75 | 0.45, 1.13<br>0.50, 1.11 | NC       | The OR, RR, and RD analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and discontinuation of randomized treatment or the day before first administration of crossover treatment. Includes AEs with onset date on or after the date of first dose and up to and including 28 days following. CI calculated using profile likelihood.  |
| Discontinuations due to SAs                 | FLAURA | Osimertinib:<br>37 (13 %)<br>vs.<br>SOC<br>49 (18%)<br><br>Related to treatment:<br>osimertinib<br>27 (10 %)<br>vs.<br>SOC<br>38 (14 %) | NC  | NC        | NC                     | NC                       | NC       |  |
| Progression Free Survival                   | FLAURA | 8,7 months (investigator)   | 18.9 (15.2 to 21.4)<br>vs<br>10.2 (9.6 to 11.1) | NC        | HR = 0.46              | 0.37, 0.57               | p<0.0001 | The median duration of followup for progression-free survival was 15.0 months (range, 0 to 25.1) and 9.7 months (range, 0 to 26.1).  |
| Progression Free Survival (event times).    |        | 8 months (BIRC)   |   |           | HR = 0.45              | 0.36, 0.57               | p<0.0001 |  |
|   |        |   |   | HR = 0.47 | 0.37, 0.58             | p<0.001                  |          |  |
| Adverse events Grade 3 or more (calculated) | FLAURA | ARR = 10,75%<br>RD = - 10,75  | -18,7, -2,6                                     | 0.01      | OR = 0,64<br>RR = 0.76 | 0.45, 0.90<br>0,61, 0,94 | NC       | An odds ratio or relative risk < 1, or a risk difference < 0 favors osimertinib. The OR, RR, and RD analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and discontinuation of randomized treatment or the day before first administration of crossover treatment. Includes AEs with onset date on or after the date of first dose and up to and including 28 days following. CI calculated using profile likelihood. |
| Adverse events Grade 3 or more              |        | Osimertinib:<br>95 (34 %)<br>vs.<br>SOC<br>124 (44%)<br><br>Related to treatment  |   |           | NC                     | NC                       | NC       |  |

|                                     |        |                                     |                           |       |                        |                          |        |  |
|-------------------------------------|--------|-------------------------------------|---------------------------|-------|------------------------|--------------------------|--------|--|
|                                     |        | 49 (18 %) vs. SOC 78 (28%)          |                           |       |                        |                          |        |  |
| HQoL QLQ-C30                        | FLAURA | ARR = 4,43 %<br>RD = 4,43 %         | -4.4, 12,6                | 0,344 | OR = 1.18<br>RR = 1.10 | 0.83, 1.68<br>0.90, 1.36 | NC     | An odds ratio or relative risk > 1, or a risk difference > 0 favors osimertinib. The OR, RR, and RD analyses were performed using logistic regression, log-binomial, and binomial models (respectively) with a CI calculated using profile likelihood. |
| Overall Response Rate(investigator) | FLAURA | 79.9 % vs 75.8 %<br><br>ARR = 4,1 % | 74.7, 84.5 and 70.3, 80.7 |       | OR = 1.27<br>RR = 1.05 | 0.85, 1,93               | 0,2421 | The analysis was performed using a logistic regression stratified by race (Asian versus non-Asian) and mutation type (Ex19del versus L858R) with an odds ratio > 1 favors osimertinib  |
| Overall Response Rate(BIRC)         |        | 78.6 vs. 70.8<br>ARR = 7,8 %        |                           |       | OR = 1.52<br>RR = 1.12 | 1.03, 2,24               | 0,0344 |  |

-----

# Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for osimertinib til behandling af ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutation

|                          |  |
|--------------------------|--|
| Handelsnavn              | Tagrisso   |
| Generisk navn            | Osimertinib  |
| Firma                    | AstraZeneca  |
| ATC-kode                 | L01XE35  |
| Virkningsmekanisme       | 3. generations epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)-tyrosinkinasehæmmer (TKI)  |
| Administration/dosis     | Tablet 80 mg dagligt   |
| Forventet EMA-indikation | Førstelinjebehandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med aktiverende epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)-mutationer. |
| Godkendelsesdato         | 13.09.2018   |
| Offentliggørelsesdato    | 13.09.2018   |
| Dokumentnummer           | 25811  |
| Versionsnummer           | 1.0  |

## Indhold

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 1   | Formål.....   | 4  |
| 2   | Baggrund .....  | 4  |
| 2.1 | Nuværende behandling.....   | 5  |
| 2.2 | Osimertinib .....   | 5  |
| 3   | Kliniske spørgsmål .....  | 5  |
| 3.1 | Klinisk spørgsmål.....  | 5  |
| 3.2 | Valg af effektmål.....  | 6  |
|     | Kritiske effektmål.....   | 6  |
|     | Vigtige effektmål.....  | 7  |
|     | Mindre vigtige effektmål.....   | 8  |
| 4   | Litteratursøgning .....   | 8  |
| 5   | Databehandling/analyse.....   | 9  |
| 6   | Andre overvejelser.....   | 10 |
| 7   | Referencer.....   | 11 |
| 8   | Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet ..... | 13 |

## Forkortelser

|                   |  |
|-------------------|--|
| ARR:              | Absolut risikoreduktion  |
| CI:               | Konfidensinterval  |
| 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 –<br>CTAE:  | <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology<br/>Criteria for Adverse Events</i> |
| EORTC<br>QLQ-C30: | <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-<br/>Core 30</i>           |
| EORTC<br>QLQ-L13: | <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-<br/>Lung Cancer 13</i>    |
| EPAR:             | <i>European public assessment report</i>   |
| GRADE:            | System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and<br/>Evaluation</i> )       |
| HR:               | <i>Hazard Ratio</i>  |
| IASCL:            | <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> )   |
| PFS2:             | 2. progressionsfri overlevelse ( <i>Second progression-free survival</i> )   |
| PICO:             | Population, intervention, komparator og outcome  |
| RADS:             | Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin   |
| RR:               | Relativ Risiko   |
| SAE:              | Alvorlig uønsket hændelse ( <i>Serious Adverse Event</i> )   |
| SMD:              | <i>Standardized Mean Difference</i>  |
| TFST:             | Time to first subsequent therapy or death  |
| TKI:              | Tyrosinkinasehæmmer ( <i>Tyrosine kinase inhibitor</i> )   |
| TNM:              | <i>Tumor, Node, Metastasis</i>   |



## 1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af indikationsudvidelsen af osimertinib som mulig standardbehandling i første linje af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med aktiverende epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)-mutationer. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende osimertinib modtaget 03.07.18.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af osimertinib sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem osimertinib og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

## 2 Baggrund

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 stadie afhængigt af udbredelsesgrad jævnfør Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft. Første januar 2018 indførtes IASCL TNM version 8 og indtil da anvendtes version 7. De nedenstående epidemiologiske data er relateret til version 7 [4]. I henhold til denne har patienter med spredning til lymfeknuder svarende til N3 sygdom i stadium IIIB, mens stadium IV betegner metastatisk sygdom. Disse stadier betragtes som fremskreden NSCLC.

I 2016 var 376 danskere med lungekræft registreret med stadium IIIB sygdom og 2.062 med stadium IV sygdom [5]. Ca. 25 % af patienter med stadium IV sygdom har tumor af planocellulær histologi og ca. 75 % af ikke-planocellulær histologi. Langt de fleste tumorer af ikke-planocellulær histologi er adenokarcinomer [6].

I 2015 var 1 års overlevelsesraten for patienter med lungekræft stadie IIIB på 48,3 % og for stadie IV på 25,6 %, mens den observerede 5-års overlevelse var 7,5 % ved stadie IIIB og 2,1 % ved stadie IV [5].

Der kendes mange biomarkører, hvoraf enkelte har betydning for behandlingen; en af dem er EGFR-aktiverende mutationer, der findes hos ca. 10 % af alle adenokarcinomer [3,5]. Incidensen af EGFR-mutationer hos patienter med primære lungeadenokarcinomer i Danmark var i år 2016 164 patienter (EGFR status var dog ikke registreret ved 16 % af patienter med adenokarcinom) [5].

Internationale studier viser, at mange patienter med EGFR-positiv NSCLC vil progrediere med metastaser til centralnervesystemet (CNS) i deres sygdomsforløb [7]. Det er estimeret, at omkring 40-60 % af NSCLC patienter med CNS metastaser har aktiverende EGFR-mutation NSCLC, selvom disse kun udgør 10 % af den

samlede andel af patienter med lokalt fremskreden eller metastaserende NSCLC [8]. Patienter med hjernemetastaser oplever betydelig morbiditet og reduceret livskvalitet, ofte med neurologiske symptomer og kognitive ændringer og med en median overlevelse på 3-6 måneder [7,9].

## 2.1 Nuværende behandling

Fremskreden NSCLC er en ikke-kurabel sygdom, hvor behandlingsmålet er symptomlindring og levetidsforlængelse. Behandlingen er systemisk behandling i form af kemoterapi, immunterapi eller targeteret behandling [5,10].

Patienter med NSCLC og aktiverende EGFR-mutation kan i 1. linje behandles med en af følgende tyrosinkinasehæmmere (TKI): afatinib, erlotinib eller gefitinib, hvor erlotinib er førstevalg jævnfør den seneste lægemiddelrekommandation godkendt af Medicinrådet 2017 [6,11].

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 2. 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 [10].

## 2.2 Osimertinib

Osimertinib er en 3. generations EGFR-TKI, der hæmmer både aktiverende EGFR-mutationer og EGFR T790M-resistensmutationen, som udvikles hos > 50 % af patienterne under TKI-behandling [10,13,14].

Ved at blokere EGFR bidrager osimertinib til at nedsætte tumors vækst og spredning. Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har d. 07.06.18 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. Tabletten fås som 40 og 80 mg.

## 3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

### 3.1 Klinisk spørgsmål

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

#### *Population*

Voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (stadie IIIB-IV) og aktiverende EGFR mutation, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (første linje).

#### *Intervention*

Osimertinib tablet 80 mg dagligt.

### Komparator

TKI behandling med enten erlotinib tablet 150 mg dagligt eller gefitinib tablet 250 mg dagligt. Denne komparator er valgt, da der eksisterer et randomiseret kontrolleret studie af osimertinib, hvor der i kontrolarmen benyttes erlotinib eller gefitinib.

### Effektmål

Se tabel 1.

## 3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den klinisk relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

| Effektmål*                            | Vigtighed | Kategori                            | Måleenhed                                      | Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier) |
|---------------------------------------|-----------|-------------------------------------|--|---|
| Overlevelse                           | Kritisk   | Overlevelse                         | Median forskel                                 | 3 måneder   |
| Tid til CNS progression               | Kritisk   | Alvorlige symptomer og bivirkninger | Median forskel                                 | 3 måneder   |
| Behandlingsophør grundet bivirkninger | Kritisk   | Alvorlige symptomer og bivirkninger | Andel patienter                                | 5 % absolut risikoreduktion (ARR)                       |
| Progressionsfri overlevelse           | Vigtig    | Alvorlige symptomer og bivirkninger | Median forskel                                 | 3 måneder   |
| Bivirkninger grad 3-5                 | Vigtig    | Alvorlige symptomer og bivirkninger | Andel patienter                                | 5 % ARR   |
| Livskvalitet EORTC QLQ-C30            | Vigtig    | Helbredsrelateret livskvalitet      | Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30 | ≥ 5 point   |
| Objektiv responsrate                  | Vigtig    | Alvorlige symptomer og bivirkninger | Andel patienter                                | 5 % ARR   |

\* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

For alle effektmål, både for intervention og komparator, ønskes data med længst mulig opfølgningstid. Den samlede kliniske merværdi ønskes baseret på en så lang opfølgningstid som muligt.

### Kritiske effektmål

#### Overlevelse (OS)

Forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af ikke-kurabel NSCLC. Derfor vurderer fagudvalget, at OS er et kritisk effektmål. Der findes mange relevante effektmål for overlevelse, heriblandt 1 års overlevelse, men i denne sammenhæng er median OS vurderet som det mest

relevante effektmål. Det vurderes, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel i førstelinjebehandling. Ifald der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en ARR på 5 % for 1 års overlevelse som klinisk relevant.

#### *Tid til CNS progression*

Da EGFR-positiv NSCLC ofte metastaserer til CNS med betydelig morbiditet og reduceret livskvalitet, anser fagudvalget "tid til CNS progression" som et kritisk effektmål. Det vurderes, 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 1 års data som klinisk relevant.

#### *Behandlingsophør grundet bivirkninger*

Fagudvalget finder, at ophør med en effektiv behandling er kritisk for patienterne. Derfor sættes behandlingsophør grundet bivirkninger som et kritisk effektmål. Fagudvalget finder, at for lægemidler i kategorien TKI er behandlingsophør grundet bivirkninger mere kritisk end alvorlige bivirkninger, grundet relativ lav toksicitet af disse. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 %.

Der ønskes desuden en liste med relevante/alle bivirkninger som fører til behandlingsophør, og deres frekvens i både komparator- og interventionsgruppen. Der skal specielt fokuseres på de bivirkninger, som adskiller sig mellem de to grupper.

#### *Vigtige effektmål*

##### *Progressionsfri overlevelse (PFS)*

PFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression og er et relevant og ofte benyttet effektmål i onkologiske studier. Det vurderes, 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 % på 1 års data som klinisk relevant.

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

Forekomst af alvorlige bivirkninger grad 3-5 er et udtryk for alvorlig og eventuel fatal toksicitet af lægemidlet [15]. Fagudvalget anser grad 3-5 bivirkninger som et vigtigt effektmål og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 %.

##### *Livskvalitet*

Livskvalitet kan for NSCLC patienter måles med flere forskellige instrumenter. I dette tilfælde vil vurdering af livskvalitet, i prioriteret rækkefølge, blive baseret på følgende instrumenter: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) eller det sygdomsspecifikke EORTC QLQ-Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13) [16–18]. Hvis et studie rapporterer livskvalitet baseret på flere af disse instrumenter, vil vurderingen blive baseret på det instrument med højest prioritet (EORTC QLQ-C30).

EORTC QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer [17]. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som 5-10 point på den globale skala. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [19]. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som 5 point, da dette vil overstige mindstegrænsen for en lille ændring.

##### *Objektiv responsrate eller overall response rate (ORR)*

ORR anvendes til belysning af behandlingsrespons. Fagudvalget vurderer, at tumorreduktion medfører en

periode med forbedring eller ingen forværring af symptomer. Responsraten vurderes derfor at være et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 %.

#### *Mindre vigtige effektmål*

Fagudvalget vurderer, at følgende effektmål er mindre vigtige, selvom der foreligger data for dem.

#### *Responsvarighed (duration of response, DOR)*

Responsvarighed er defineret som tiden fra respons i henhold til progression [20]. Fagudvalget vurderer dette som et mindre vigtigt effektmål, der i høj grad dækkes af det kritiske effektmål PFS.

#### *PFS2*

Ved PFS2 forstås den tid der går fra randomisering til den 2. gang patienten oplever sygdomsprogression. Fagudvalget vurderer dette som et mindre vigtigt effektmål, da effektmålet ”PFS” vurderes at være mere relevant.

#### *Tid til andenlinjebehandling eller død (time to first subsequent therapy or death) (TFST)*

TFST defineres som tid fra randomisering til første efterfølgende anti-cancerbehandling, det vil sige andenlinjebehandling, eller død. Fagudvalget vurderer dette som et mindre vigtigt effektmål, da det dækkes af de valgte vigtige og kritiske effektmål PFS og OS.

#### *Behandlingsvarighed (Duration of exposure) (DOE)*

DOE defineres som varigheden af behandling med osimertinib eller komparator. Fagudvalget vurderer dette som et mindre vigtigt effektmål, da det dækkes af de valgte vigtige og kritiske effektmål.

## 4 Litteratursøgning

#### *Databaser for søgningen*

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparatorer.

#### *Søgetermer*

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

| Lægemiddel  |  | Indikation  |
|---|--|---|
| [osimertinib, Tagrisso]   | <i>Blokken til venstre og højre kombineres med AND</i> | [non-small cell lung cancer]  |
| <i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i> |  | <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i> |

I ansøgers foreløbige ansøgning beskrives en direkte sammenligning mellem osimertinib og TKI behandling med enten erlotinib eller gefitinib, hvilket kan betragtes som sammenligneligt med dansk standardbehandling og derfor er valgt som komparator. Fagudvalget finder det derfor ikke relevant at gennemføre en systematisk søgning på komparator.

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

#### *Kriterier for udvælgelse af litteratur*

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Da det fremgår af ansøgers foreløbige ansøgning, at der findes et randomiseret kontrolleret studie, ekskluderes andre studiedesigns. Desuden ekskluderes studier med andre populationer, og studier som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

## 5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i



udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) =  $30 - 30 \times 0,5 = 15$  %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 6 Andre overvejelser

Fagudvalget vurderer, at OS er en vanskelig, men vigtig effektparameter at vurdere i førstelinjestudier på grund af muligheden for effekt af behandling i efterfølgende linjer (cross-over). Derfor 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 spørgsmålet 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.

## 7 Referencer

1. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kraeft-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 [internet]. 2009;1–2. Tilgængelig fra: <http://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/documents/lungmedium.pdf>
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport [internet]. Copenhagen; 2016. Tilgængelig fra: <http://lungecancer.dk/documents/B5F266A7-A049-4947-802C-D384A668720C.pdf>
6. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV [internet]. Version 1. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS); 2015. Dok nr. 144032. Tilgængelig fra: <http://www.regioner.dk/media/1872/lungekraeft-beh-og-rek-v10-april-2015.pdf>
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* [internet]. 2015;10(9):1268–78. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000615>
8. 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* [internet]. 2016;45(2016):139–62. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.03.009>
9. 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* [internet]. 2014;6(3):101–14. Tilgængelig fra: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1758834014521110>
10. 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>
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 ...* [internet]. 2011;3(75). Tilgængelig fra: <http://stm.sciencemag.org/content/3/75/75ra26.short>
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* [internet]. 2014;85(1):19–24. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.03.016>



15. Common Terminology Criteria for Advers Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010 jun.
16. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC QLQ-LC13 scoring manual [internet]. [citeret 10. november 2017]. s. 4–5. Tilgængelig fra: [http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/LC13\\_summary.pdf](http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/LC13_summary.pdf)
17. 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* [internet]. 1993 [citeret 29. marts 2017];85(5):365–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
18. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther* [internet]. 2016;9:1023–8. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27013895><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4778772><https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=29184><http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=20160192>
19. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* [internet]. 1998 [citeret 17. januar 2018];16(1):139–44. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1998.16.1.139>
20. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [internet]. 2009 [citeret 17. januar 2018];45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>

## 8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

| <i>Formand</i>                                      | <i>Indstillet af</i>                    |
|---|---|
| Christa Haugaard Nyhus, formand<br><i>Overlæge</i>  | Lægevidenskabelige Selskaber            |
| <i>Medlemmer</i>                                    | <i>Udpeget af</i>                       |
| Oluf Dimitri Røe<br><i>Overlæge</i>                 | Region Nordjylland                      |
| Hanne Linnet<br><i>Ledende overlæge</i>             | Region Midtjylland                      |
| Stefan Starup Jeppesen<br><i>Afdelingslæge</i>      | Region Syddanmark                       |
| Jeanette Haar Ehlers<br><i>Overlæge</i>             | Region Sjælland                         |
| Lotte Engell-Nørregaard<br><i>Afdelingslæge</i>     | Region Hovedstaden                      |
| Henrik Hager<br><i>Overlæge</i>                     | Inviteret af formanden                  |
| Nille Behrendt<br><i>Overlæge</i>                   | Dansk Patologiselskab (DPAS)            |
| Nina Hannover Bjarnason<br><i>Overlæge, dr.med.</i> | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi   |
| Michael Green Lauridsen<br><i>Farmaceut</i>         | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse |
| Lisbeth Søbæk Hansen                                | Danske Patienter                        |

### Medicinrådets sekretariat

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