



Adjuvant osimertinib (Tagrisso) vid icke-småcellig lungcancer (NSCLC) stadium IB-IIIa vars tumörer har en aktiverande epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-mutation.

Tidig bedömningsrapport 2021-04-13

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Osimertinib (Tagrisso)
Nyhetsbeskrivning	Ansökan om utvidgad indikation för osimertinib (Tagrisso) som adjuvant behandling vid icke-småcellig lungcancer (NSCLC) stadium IB-IIIa vars tumörer har en aktiverande epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-mutation. Vid ett eventuellt godkännande blir osimertinib den enda EGFR-hämmaren att ha adjuvant indikation.
Klassificering	ATC-kod: L01XE35
Företag	AstraZeneca
Indikation, förväntad	Adjuvant behandling efter radikalt opererat NSCLC stadium IB-IIIa med en aktiverande EGFR mutation.
Verkningsmekanism	Osimertinib är en tyrosinkinashämmare (TKI). Det är en irreversibel hämmare av epidermala tillväxtfaktorreceptorer (EGFR) med aktiverande mutationer (EGFRm) samt den TKI-resistenta mutationen T790M.
Dosering, förväntad	80 mg en gång dagligen i 36 månader.
Administreringsätt	Per oralt, administreras av patienten själv, polikliniskt. Förskrivs på recept.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2020-08-26 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2021-06 Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Var? USA
Berörd vårdverksamhet	Substansen förskrivs inom den lungonkologiska specialiteten. Substansen används polikliniskt. Berörda lungonkologer känner preparatet väl sedan tidigare då det har en etablerad användning vid avancerad/metastaserad sjukdom.
Försäljningssätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Listpriset för Tagrisso (osimertinib) är 57 760 SEK per månad för både 40 mg och 80 mg [1]. Det motsvarar en ungefärlig behandlingskostnad per patient på 2 miljoner SEK vid den föreslagna behandlingstiden på 36 månader. Det har slutits en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna som innebär att behandlingskostnaden är lägre än listpriset.
Annan påverkan	Behandlingen förutsätter genotypning av NSCLC för att etablera om tumören har den relevanta genetiska förändringen. Genotypningen för behandlingspredikativa mutationer kommer att tillkomma hos dem där man i dagsläget inte utför analysen vid primärkirurgi [2].



Sjukdomen	
Förekomst	Av de cirka 4 200 patienter som varje år drabbas av lungcancer i Sverige är knappt 80 procent NSCLC och av dessa är cirka 70 procent adenocarcinom. Ungefär 30 procent bedöms som resektabla och mellan 10-15 procent har en EGFR mutation [3]. Behandlingen skulle vara aktuell för cirka 50-70 patienter per år.
Sjukdomens svårighetsgrad	Återfallsrisken efter kurativt syftande kirurgi är hög för patienter diagnostiserade med NSCLC. 5-års överlevnad är cirka 55 procent vid stadium Ib, 40 procent vid stadium II och 30 procent vid stadium III [4]. Återfallsrisken är därmed mycket hög även vid tidiga stadier.
Nuvarande behandling	Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/> Idag erbjuds adjuvant platinumbaserad kemoterapi till patienter med resekerad NSCLC [2].
Vetenskaplig dokumentation	
	Studie 1 (ADAURA) Osimertinib in resected EGFR-mutated Non-Small-Cell lung cancer NCT02511106 [5]
Typ av studie	Fas III dubbelblind, placebokontrollerad randomiserad studie.
Status	Pågående
Interventions-behandling	80 mg osimertinib en gång dagligen i 36 månader till patienter med komplett resekerad EGFR-muterad NSCLC.
Jämförelse-arm/-ar	Placebo
Antal patienter	Total population n=682 <ul style="list-style-type: none"> • osimertinib n=339 respektive placebo n=343 • Män: 32 % Kvinnor: 68 % • Etniskt ursprung: Asiater 64 % Icke-asiater 36 % • Adjuvant kemoterapi före start av osimertinib/placebo: 60 % • Stadium IB 32 % (n= 212); II 34 % (n= 236); IIIA 34 % (n=234)
Patientpopulation Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • >18 års ålder • WHO performance status 0/1 • Negativ kirurgisk resektionsrand • Bekräftad primär icke-skivepitel NSCLC med EGFR-mutation i Ex19del/L858R. • Stadium IB, II-III A • Fjärrmetastasering utesluten inkluderande CT/MRT skalle • Max intervall mellan kirurgi och randomisering: <ul style="list-style-type: none"> - 10 veckor utan adjuvant cytotatika - 26 veckor med adjuvant cytotatika
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Neoadjuvant kemoterapi • Pre-operativ, post-operativ eller planerad strålbehandling
Resultat Primär utfallsvariabel	En icke-planerad interim analys i april 2020 (efter 24 månader): Disease- free- survival (DFS) Stadium II-III A: <ul style="list-style-type: none"> - Osimertinib 90 % (95 % CI 84-93) - Placebo 44 % (95 % CI 37-51) - Hazard ratio 0,17 (99,06 % CI 0,11–0,26)



Sekundär utfallsvariabel (urval)	<p>Totalöverlevnad: Data var vid tidpunkten för interimspanalysen omogna, men nio patienter dog i osimertinibgruppen mot 20 i placebogruppen.</p> <p>Disease- free- survival (DFS), alla stadier:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stadium</th> <th>Osimertinib DFS (95 % CI)</th> <th>Placebo DFS (95 % CI)</th> <th>Hazard ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ib</td> <td>88 % (78-94)</td> <td>71 % (60-80)</td> <td>0,39 (95 % CI 0,18–0,76)</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>91 % (82-95)</td> <td>56 % (45-65)</td> <td>0,17 (95 % CI 0,08-0,31)</td> </tr> <tr> <td>IIIa</td> <td>88 % (79-94)</td> <td>32 % (23-41)</td> <td>0,12 (95 % CI 0,07-0,20)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Återfallsfri i CNS eller levande, alla stadier:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Osimertinib 98 % (95 % CI 95-99) - Placebo 85 % (95 % CI 80-89) - Hazard ratio 0,18 (95 % CI 0,10–0,33) <p>I samtliga subgruppsanalyser (kön; ålder <65/≥65; rökare/icke rökare; etniskt ursprung; stadium; EGFR mutation; med/utan kemoterapi) var hazard ratio <1 visande på en fördel för osimertinibarmen.</p>	Stadium	Osimertinib DFS (95 % CI)	Placebo DFS (95 % CI)	Hazard ratio	Ib	88 % (78-94)	71 % (60-80)	0,39 (95 % CI 0,18–0,76)	II	91 % (82-95)	56 % (45-65)	0,17 (95 % CI 0,08-0,31)	IIIa	88 % (79-94)	32 % (23-41)	0,12 (95 % CI 0,07-0,20)
Stadium	Osimertinib DFS (95 % CI)	Placebo DFS (95 % CI)	Hazard ratio														
Ib	88 % (78-94)	71 % (60-80)	0,39 (95 % CI 0,18–0,76)														
II	91 % (82-95)	56 % (45-65)	0,17 (95 % CI 0,08-0,31)														
IIIa	88 % (79-94)	32 % (23-41)	0,12 (95 % CI 0,07-0,20)														
Säkerhet	<p>Inga nya biverkningar upptäcktes utöver de som tidigare var kända för substansen. Vanligaste rapporterade biverkningarna var diarré, paronyki, torr hud och stomatit. Biverkningar av grad 3 eller högre var 20 procent i osimertinibgruppen och 13 procent placebogruppen.</p>																
Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	<p>I april 2020 rekommenderade den monitorerande kommittén att studien skulle avblindas två år tidigare än planerat på grund av att data indikerade en behandlingsvinst i behandlingsarmen. Man noterade även i studien en signifikant ökning av DFS i CNS, vilket är en vanlig plats för metastasering hos framför allt patienter med EGFR-muterade tumörer i stadium I till III [3,6].</p> <p>Det finns idag ingen godkänd underhållsbehandling efter kirurgi och efterföljande adjuvant kemoterapi för patienter som genomgått en kurativt syftande kirurgi. Höga återfallssiffror gör att behovet av effektivare adjuvant behandling är stort [4].</p> <p>Behandlingstiden har satts till 36 månader. I tidigare liknande studier med adjuvant EGFR-behandling har man valt 24 månader [7,8]. Kaplan-Meier DFS kurvorna i ADJUVANT studien [9] konvergerade efter 24 månader, möttes vid 36 och vid 48 månader syns ingen tydlig skillnad i andel patienter med återfall. En liknade bild syns i RADIANT studien [7] där man konkluderade att man inte kunde visa någon signifikant skillnad i DFS för de som fått studieläkemedlet kontra placebo.</p> <p>För osimertinib i ADAURA studien noterades ingen uppenbar trend till att kurvorna för DFS närmar sig varandra upp till 36 månaders uppföljning. Men den längre föreslagna behandlingstiden med osimertinib behöver bekräftas med ytterligare data från studien. Det kan noteras att den positiva effekten var signifikant i alla subgrupper inklusive grupperna med/utan adjuvant kemoterapi. Sammanfattningsvis bedöms den minskade risken för återfall som klart kliniskt signifikant och kommer innebära ett tydligt skifte i hur man behandlar dessa patienter adjuvant.</p>																



<p>Andra läkemedel med indikationen</p>	<p>Inga godkända. Andra EGFR-hämmare har misslyckats med att visa effekt/långtidseffekt av adjuvant behandling [7,9]. Det pågår ett flertal studier med checkpointhämmare (PD-1/PD-L1) för adjuvant behandling.</p>
<p>Andra indikationer för läkemedlet</p>	<p>Godkända indikationer (urval):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Första linjens behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vars tumörer har en aktiverande EGFR-mutation. • Behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad EGFR T790M-mutationspositiv NSCLC. <p>Pågående studier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TATTON (NCT 02142466) fas Ib multicenterstudie utvärderar osimertinibs säkerhet vid samadministrering med selumetinib, savolitinib, eller durvalumab till gruppen metastaserad EGFR positiv NSCLC som progredierat på en EGFR TKI [10]. • SAVANNAH (NCT 03778229) fas II enarmad studie undersöker effekt av osimertinib med savolitinib i gruppen med lokalt avancerad eller metastaserad EGFR positiv NSCLC som progredierat på behandling med osimertinib [11]. • LAURA (NCT 03521154) fas III dubbelblind, placebokontrollerad randomiserad studie utvärderar effekten av osimertinib efter kemoterapi hos gruppen stadium III icke resektabel EGFR muterad NSCLC [12]. <p>Planerade studier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NeoADAURA (NCT 04321555) fas III studie, neoadjuvant behandling för NSCLC med EGFR mutation där man planerar jämföra osimertinib singelbehandling, osimertinib i kombination med kemoterapi och enbart kemoterapi [13].

Övrigt

-

Författare

Författarna har lämnat jävsdeklaration.

Jenny Isaksson ST Läkare

Henrik Lövborg, Docent, Apotekare

Båda vid Klinisk farmakologi Linköping

Referenser

1. TAGRISSO - FASS Vårdpersonal [Internet]. [citerad 16 december 2020]. Tillgänglig vid: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20150609000025>
2. Lungcancer - RCC Kunskapsbanken [Internet]. [citerad 15 december 2020]. Tillgänglig vid: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/lungcancer/>
3. ADAURA: Phase III, Double-blind, Randomized Study of Osimertinib Versus Placebo in EGFR Mutation-positive Early-stage NSCLC After Complete Surgical Resection- ClinicalKey [Internet]. [citerad 15 december 2020]. Tillgänglig vid: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S152573041830086X?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS152573041830086X%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>

4. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *The Lancet*. 10 april 2010;375(9722):1267–77.
5. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, m.fl. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 29 oktober 2020;383(18):1711–23.
6. Chang W-Y, Wu Y-L, Su P-L, Yang S-C, Lin C-C, Su W-C. The impact of EGFR mutations on the incidence and survival of stages I to III NSCLC patients with subsequent brain metastasis. *PloS One*. 2018;13(2):e0192161.
7. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE, O’Brien MER, Spigel DR, Crinò L, m.fl. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 december 2015;33(34):4007–14.
8. Pennell NA, Neal JW, Chaft JE, Azzoli CG, Jänne PA, Govindan R, m.fl. SELECT: A Phase II Trial of Adjuvant Erlotinib in Patients With Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 januari 2019;37(2):97–104.
9. Zhong W-Z, Wang Q, Mao W-M, Xu S-T, Wu L, Shen Y, m.fl. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II–III A (N1–N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 01 januari 2018;19(1):139–48.
10. AstraZeneca. A Multi-arm, Phase Ib, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics in Patients With EGFRm+ Advanced NSCLC Who Have Progressed Following Therapy With an EGFR TKI (TATTON). [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 nov [citerad 16 december 2020]. Report No.: NCT02143466. Tillgänglig vid: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02143466>
11. AstraZeneca. A Phase II, Single Arm Study Assessing Efficacy of Osimertinib With Savolitinib in Patients With EGFRm+ MET+, Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed Following Osimertinib Treatment (SAVANNAH Study) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 dec [citerad 16 december 2020]. Report No.: NCT03778229. Tillgänglig vid: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03778229>
12. AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, International Study of Osimertinib as Maintenance Therapy in Patients With Locally Advanced, Unresectable EGFR Mutation-positive Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Whose Disease Has Not Progressed Following Definitive Platinum-based Chemoradiation Therapy (LAURA). [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 dec [citerad 16 december 2020]. Report No.: NCT03521154. Tillgänglig vid: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03521154>
13. AstraZeneca. A Phase III, Randomised, Controlled, Multi-center, 3-Arm Study of Neoadjuvant Osimertinib as Monotherapy or in Combination With Chemotherapy Versus Standard of Care Chemotherapy Alone for the Treatment of Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive, Resectable Non-small Cell Lung Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 sep



[citerad 16 december 2020]. Report No.: NCT04351555. Tillgänglig vid:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04351555>

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.