

# Forslag til nasjonal metodevurdering

---

Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):

## Kontaktinformasjon:

**Navn på forslagsstiller** (organisasjon/institusjon/foretak/producent):

AstraZeneca AS

**Navn på kontaktperson:**

Tor Frostelid

**Telefonnummer:**

+47 91185603

**E-postadresse:**

tor.frostelid@astrazeneca.com

**Sted og dato:**

Oslo, 15. juni 2015

**1. Tittel på bestillingen:**

AZD9291 i behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med T790M mutasjon

## 2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

### Metoden:

AZD9291 er søkt indisert for pasienter med lokalavansert eller metastatisk EGFR T790M mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som har progrediert etter TKI-behandling.

AZD9291 er en tyrosin kinase inhibitor (TKI) som binder seg med høy affinitet til EGFR med sensitiverende- og resistensmutasjoner. For å starte behandling med AZD9291 skal mutasjonsstatus i pasientens tumor analyseres. Ved påvisning av T790M mutasjon i EGFR skal AZD9291 tas som tablett en gang daglig.

### Bakgrunn:

Flere onkogener er identifisert å være assosiert med utvikling av lungekreft, blant disse er EGFR, KRAS, MET og andre. EGFR mutasjoner finnes hos 11,6% av pasientene i Norge. Aktivering av EGFR hemmer apoptose indirekte og fremmer overlevelse og proliferasjon av tumor celler gjennom flere reaksjonsveier.

Ved klinisk og histologisk påvist NSCLC hos en pasient utføres det i Norge i dag genetisk testing av tumorvev. Pasienter med sensitiverende mutasjoner i EGFR behandles i førstelinje med første- og andregenerasjons TKI. Det er tre ulike EGFR TKI på markedet i Norge: Iressa (gefitinib), Tarceva (erlotinib) og Giotrif (afatinib).

Etter gjennomsnittlig cirka et års behandling progredierer pasientene som står på denne behandlingen, blant annet på grunn av resistensutvikling. En av resistensmekanismene som utvikles er en alternativ mutasjon i EGFR som fører til at de tre overnevnte legemidlene har liten eller ingen effekt. Denne pasientgruppen har i dag konvensjonell kjemoterapi som eneste medisinske behandlingsalternativ. I dag re-analyseres kun et utvalg av pasientene for genetiske forandringer i sitt tumorvev ved progresjon, dermed har vi ikke et fullt overblikk over mutasjonsspekteret i progredierte EGFR positive pasienter. Internasjonale analyser indikerer at mellom 51-68% av pasientene som progredierer på førstelinje TKI har T790M mutasjon i EGFR.

AZD9291 er en irreversibel EGFR-TKI som tas som tablett, 80 mg eller 40 mg en gang daglig. AZD9291 har en høyere selektivitet for EGFR-mutasjoner enn EGFR-wild type DNA.

AZD9291 har i kliniske studier (AURA I/II) vist å gi progresjonsfri overlevelse (PFS) på 9.6 måneder (95% CI, 8.3 til ikke møtt) måneder hos pasienter som har sviktet på førstelinjes TKI-behandling og som har T790M mutasjon i EGFR, ved konvensjonell kjemoterapi refereres PFS å være 5,4 måneder i Impress-studien.

Sikkerhetsprofilen til AZD9291 viser foreløpig milde bivirkninger ved en rekke ulike doseringer (20-240 mg per dag). Valgt dosering i utviklingsprogrammet er 80 mg. Ingen DLT er identifisert i noen av doseringsrekkene. Det er ikke observert forskjeller i toksisitet i forhold til etnisitet. De vanligst forekommende bivirkningene observert er diaré, utslett, kvalme og nedsatt appetitt.

3. **Kort beskrivelse av dagens tilbud** (Hvilken metode(r) brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Residivbehandling ved avansert NSCLC er omdiskutert fordi de studier som er gjennomført har begrensninger i forhold til generaliserbarhet. Gjennomgående er kun pasienter i god funksjonsstatus (ECOG 0-1) inkludert i publiserte studier. Alle godkjente medisinske andrelinjebehandlinger har palliativ intensjon.

**Kjemoterapi:**

I følge retningslinjer fra NLCG anses dokumentasjonen god nok til at pasienter i rimelig allmenntilstand bør tilbys kjemoterapibehandling. Ved progresjon på førstelinjes EGFR-TKI-behandling, anbefales kjemoterapi som i førstelinje (karboplatin og vinorelbin).

Kjemoterapi gir i denne fasen et par måneders overlevelseshfordel versus placebo.

**TKI-behandling i andrelinje:**

Erlotinib er godkjent som residivbehandling uavhengig av EGFR status, men har dokumentert dårligere effekt enn kjemoterapi hos mutasjons-negative. Gefitinib og afatinib er godkjent kun hos mutasjonspositive pasienter.

Det gjøres oppmerksom på at andrelinjestudier med erlotinib ble gjennomført uten a priori kunnskap om EGFR-status. Det henvises til retningslinjer fra NLCG i forhold til bruk av erlotinib i andrelinjebehandling.

4. **Hva gjelder forslaget?**

	Ja	Nei
En helt ny metode?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
En sammenligning mellom flere metoder?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Er metoden tatt i bruk?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvis ja – metode tatt i bruk i klinisk praksis?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

AZD9291 ble første gang prøvd eksperimentelt i mennesker i september 2013. Per dags dato har data fra 253 pasienter blitt rapportert i kliniske studier i andrelinjebehandling (AURA I/II).

5. **Hva omfatter metoden** (flere kryss mulig)?

Legemiddel	<input checked="" type="checkbox"/>
Medisinsk utstyr/teknologi	<input type="checkbox"/>
Prosedyre	<input type="checkbox"/>
Screening	<input type="checkbox"/>
Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud	<input checked="" type="checkbox"/>

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

Annet (beskriv)

AstraZeneca er ansvarlig for utvikling av legemiddelet AZD9291.

**6. Metodens bruksområde:**

Forebygging

Utredning og diagnostikk

Behandling

Rehabilitering

Spesialisthelsetjenesten

Primærhelsetjenesten

Onkologer og lungeleger med behandlingsansvar for lungekreftpasienter

**7. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)?**

(Kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering.)

Nei

**8. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres?** (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Fagområde: onkologi

Pasienter: pasienter med sykdomskode ICD-10 C34, ikke-småcellet lungekreft med EGFR mutasjon, som har progrediert etter TKI-behandling.

**9. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen?** (flere kryss mulig)

Klinisk effekt

Sikkerhet/bivirkninger

Kostnader/ressursbruk

Kostnadseffektivitet

Organisatoriske konsekvenser

Etiske

**10. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 8):**

Vi foreslår at AZD9291 blir evaluert for bruk i klinisk praksis i overensstemmelse med foreslått indikasjon i sammenligning med dagens standardbehandling for behandling av pasienter med T790M mutert ikke-småcellet lungekreft.

Forslått indikasjon: AZD9291 er søkt indisert for pasienter med lokalavansert eller metastatisk EGFR T790M mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som har progrediert etter EGFR behandling.

**11. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:**

Det er behov for en ny behandlingsmulighet for pasienter med T790M mutert ikke-småcellet lungekreft fordi:

Dagens standardbehandling har begrenset effekt på progresjonsfri overlevelse og overlevelse, det er høy grad av bivirkninger og redusert livskvalitet.

Behandling med AZD9291 er en målrettet behandling ved at pasientene må ha dokumentert T790M mutasjon ved eller etter progresjon på førstelinje EGFR-TKI behandling, det er dokumentert en PFS på 9.6 måneder (95% CI, 8.3 til ikke møtt) måneder (AURA I/II) og det er en håndterbar sikkerhetsprofil.

**12. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:**

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Svært Alvorlig

Forventet effekt

Hos pasienter med mutasjon i EGFR, som progredierer på førstelinjebehandling med EGFR TKI og som får påvist T790M mutasjon i forbindelse med eller etter progresjon, er det i studier med den angitte pasientgruppen funnet en PFS på 9.6 måneder (95% CI, 8.3 til ikke møtt) måneder. Tilsvarende effekt ventes ved klinisk bruk av legemiddelet.

Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

Hos pasienter med mutasjon i EGFR, som progredierer på førstelinjebehandling med EGFR TKI og som får påvist T790M mutasjon i forbindelse med eller etter progresjon, er det i studier med den angitte pasientgruppen funnet en sikkerhetsprofil som generelt tilsvarer bivirkningene som finnes i denne legemiddelgruppen (Iressa, Tarceva, Giotrif). Den foreløpige bivirkningsprofilen viser milde reaksjoner. De hyppigste bivirkningene er diaré, utslett, kvalme og nedsatt appetitt.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Antall førstelinjepasienter som diagnostiseres med ikke-småcellet lungekreft med mutasjon i EGFR anslåes til 150 pasienter per år. Av pasienter som har EGFR mutasjon og som behandles med EGFR-TKI ventes 51-68% å utvikle resistensmutasjonen T790M. Dette tilsvarer 50-70 pasienter per år. I denne overveielser er det ikke tatt hensyn til faktorer som kan redusere antall pasienter tilgjengelig for andrelinjebehandling med AZD9291.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Økt legemiddelkostnad, redusert ressursbruk i helsetjenesten forøvrig.

Behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer, evt. utarbeidelse av nye

Per dags dato finnes ikke spesifikke nasjonale faglige retningslinjer for andrelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreftpasienter med T790M mutasjon i EGFR. Hvis metoden innføres er det nødvendig å oppdatere dagens nasjonale faglige retningslinjer i forhold til dette.

Dette innebærer også at påvisning av T790M mutasjonen hos denne pasientgruppen ved progresjon eller etter progresjon er nødvendig. Per dags dato er det sannsynlig at ikke alle pasienter som progredier på EGFR-TKI behandling rebiopses eller testes for T790M mutasjon på annen måte.

**13. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger).** (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

- Cross DA et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. Cancer Discov. 2014 Sep;4(9):1046-61.
- Jänne P et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015 Apr 30;372(18):1689-99.

**14. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):**

AstraZeneca

**15. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking:** (Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring).

Markedsføringstillatelse i Norge forventes 2 måneder etter produktet er godkjent i EMA. Markedsføringstillatelse i EMA er forventet Q1 2016.

**16. Fritekstrubrikk** (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

Det er allerede erfaring med bruk av AZD9291 i Norge gjennom deltagelse i studier. Legemiddelverket er korapportør i den sentrale godkjeningsprosessen i EMA.