



# Cediranib (AZD2171) til behandling av pasienter med tilbakevendende platinumsensitiv (PS) eggstokkreft (OC)

Legemiddel; Gynekologi og obstetikk; Kreft

AZD2171/Cediranib (AstraZeneca)

## Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv: Søknad om markedsføringstillatelse (MT) foreligger ikke.

Uklart

Nå Om 6 mnd Om 1 år Om 2 år



Cediranib (AZD2171) har foreløpig ikke MT i Europa eller USA for noen indikasjon.

## Status for dokumentasjon

### Metodevurdering

Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge.

Vi har identifisert utenlandsk oppsummering på cediranib og eggstokkreft fra 2014 <http://www.hsric.nihr.ac.uk/topics/cediranib-for-ovarian-cancer-second-line/>.

### Publisert forskning

Publiserte resultater for den relevante populasjonen er avgrenset til en fase III studie - ICON6 (1,2,10), og fase II studiene NKI-2013-00036 (NCT00275028), NKI 7129 (NCT00278343) og GOG-229j (NCT01132820) med monoterapi cedirabin (3,4,10). Vi er ikke kjent med at det foreligger fagfellevurderte publikasjoner fra andre kliniske studier enn de overnevnte på relevant populasjon.

### Registrerte og pågående studier

Det er flere registrerte og pågående studier med cediranib i kombinasjon med andre relevante legemidler til behandling av ulike kreftformer. I tabellen nedenfor har vi gjenngitt designet og endepunktene fra fase III-studien ICON 6. Resultatene er publisert og tilgjengelig (1,2).

Populasjon (antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer <sup>1</sup> Fase	Forventet ferdig
Kvinner 18 år eller eldre, tidligere behandlet med platinumholdig <sup>#</sup> kjemoterapi for epitelial eggstokkreft, krefte i eggleder eller primært peritonealt karsinom. Tilbakefall >6 måneder etter avsluttet 1 <sup>ste</sup> linje behandling med platinumholdig <sup>#</sup> kjemoterapi og 6 uker etter vedlikeholdsbehandling som ikke var kjemoterapibasert. ECOG 0-1 Forventet levetid > 12 uker. N=456	B: Cediranib kombinert med platinumholdig <sup>#</sup> kjemoterapi etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med placebo.  C: Cediranib kombinert med platinumholdig <sup>#</sup> kjemoterapi etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med cediranib monoterapi.	A: Platinumholdig <sup>#</sup> kjemoterapi kombinert med placebo etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med placebo.	Sikkerhet og effekt i arm A versus arm C.	ICON 6 fase III NCT00532194(5,*)	Publiserte data foreligger (1,2)

<sup>1</sup>Studien er en randomisert kontrollert fase III studie (RCT).<sup>#</sup>Platinumholdig kjemoterapi: opptil 6 sykluser med platinum/paclitaxel, carboplatin/cisplatin alene eller platinum / gemcitabine.

## Beskrivelse av den nye metoden, aktuell pasientgruppe og dagens tilbud

### Metoden

Den antatte ordlyden i søknaden om MT til de europeiske legemiddelmyndighetene (EMA) kan bli cediranib til behandling av pasienter med tilbakevendende platinumsensitiv\* epitelial eggstokkreft, krefte i eggleder eller primært peritonealt karsinom. Cediranib antas søkt godkjent som kombinasjonsbehandling med platinumbasert kjemoterapi og som monoterapi vedlikeholdsbehandling.

*\*Platinumsensitivt: tilbakefall mer enn 6 måneder etter siste platinumholdige kjemoterapibehandling.*

Cediranib (AZD2171) er en potent tyrosinkinase hemmer, den binder seg til og blokkerer signaloverføring fra alle de tre vaskulær endotelial vekstfaktor reseptorene (VEGFR 1,2 og 3) via fosforylering, på den måten hindrer cediranib nydannelse av blodårer rundt tumoren.

Bakgrunnen og mekanismene til eggstokkreft er mange og uklare, men det er kjent at kreftcellene produserer VEGF som, via binding til VEGF reseptoren (VEGFR), stimulerer til bla. økt vaskularisering (blodårenydning) rundt tumoren, noe som igjen fører til tumorvekst og spredning. Legemidler som blokkerer VEGF reseptoren og blodårenydning kan dermed potensielt hindre eller minske vekst og spredning av tumoren. Dette metodevarselet omfatter bruk av cediranib i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi og cediranib monoterapi som vedlikeholdsbehandling. Cediranib behandling skal gis til kvinner med tilbakevendende platinumsensitiv epitelial eggstokkreft, kreft i eggleder eller primært peritonealt karsinom.

Anbefalt dosering av cediranib tabletter er 20 mg en gang daglig til progresjon.

### **Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag**

Eggstokkreft er en uspesifikk betegnelse på kreftformer som oppstår i eggstokkene. Vi deler eggstokkreft inn i tre grupper (epitelial, germline og stromacelle kreft) hvor epitelial kreft utgjør 90% av tilfellene (6). Kreft i eggleder og primært peritonealt karsinom er vanskelig å skille histologisk og molekylært fra epitelial eggstokkreft og derfor tilbys disse gruppene lik behandling.

I hht anbefalinger fra Norsk Gynekologisk Cancer Gruppe (NGCG) skal kvinner med avansert eggstokkreft tilbys kombinasjonskjemoterapi med platinum og taxan etter kirurgi. Behandlingen gis over 6 sykluser med 3 ukers intervaller. Hos noen pasienter med stadium IIIC eller IV skal også bevacizumab legges til. Ved tilbakefall av sykdom er det avgjørende for videre behandling om tilbakefallet er platinumfølsomt (tilbakefall minst 6 måneder etter opphør av platinumholdig kjemoterapi) eller platinumresistent (tilbakefall under behandling eller innen 6 måneder etter avsluttet platinumholdig kjemoterapi). Dersom pasienten har et platinumfølsomt tilbakefall gjentas behandlingen med platinumholdig kjemoterapi, noe som er vist å øke progresjonsfri overlevelse og total overlevelsen (8).

I Norge er eggstokkreft er den 10. mest vanlige kreftformen blant kvinner (alle aldre), med 424 nye tilfeller i 2014 (7). Av disse er det anslått at omtrent 70% (i underkant av 300 pasienter) har stadium III og IV og omtrent 50% (ca 150 pasienter) av de vil bli behandlet med bevacizumab. Cediranib vil være et alternativ til bevacizumab for mange av disse pasientene, men siden eksakt indikasjon enda ikke er bestemt for cediranib er det eksakte antallet vanskelig å anslå.

Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunktet er 59 år. Forekomsten øker med alderen.

### **Alvorlighetsgrad**

Epitelial eggstokkreft med spredning er en alvorlig sykdom med dårlig prognose. Sykdommen oppdages ofte sent i forløpet fordi symptomene er diffuse. 90% av kvinner med tidlig eggstokkreft og 100% med avansert kreft har rapportert minst ett av følgende symptomer; ukarakteristiske abdominalplager, følelse av trykk og oppfylthet, økt abdominalomfang, endret avførings- eller vannlatningsmønster, vekttap eller vektøkning, appetittløshet, kortpustethet, vaginalblødninger av og til, akutte smerter og paraneoplastiske fenomener. 70% av kvinnene har spredning på diagnosetidspunktet, og disse pasienten har i dag et palliativt behandlingstilbud og dårlig prognose (6). Overlevelsen er sterkt avhengig av sykdomsutbredelsen ved diagnosetidspunktet, ved lokal tumor er 5-års overlevelse 88,9%, noe lavere ved lokal avansert (regional) sykdom 58,8% og 30,7% ved fjernspredning (7). Det er foreslått at tumorens platinumfølsomhet (tidspunkt for når tilbakefall kommer etter avsluttet platinumholdig kjemoterapi) er egnet for å velge den videre behandlingen, og det diskuteres også om platinumsensitivitet kan være med på å påvirke effekten av videre behandling (6).

### **Dagens tilbud**

Behandlingsalternativer for pasientgruppen er beskrevet i nasjonale retningslinjer utgitt av Norsk Gynekologisk Forening. Pasienter med eggstokkreft i stadium I, tilhørende lavrisikogruppen, skal ha kirurgisk behandling men trenger ikke cytostatikabehandling. Alle andre stadier skal ha kirurgi etterfulgt av kjemoterapi (6).

Kvinner med epitelial eggstokkreft deles inn i lavrisiko- (stadium 1a–c, grad 1–2 og diploid) og høyrisiko- (Alle grad 3 og alle aneuploide) gruppe, dette har betydning for behandlingstilbudene som gis (6). Lavrisikopasienter får ingen postoperativ behandling, mens pasienter i høyrisikogruppen tilbys adjuvant cytostatikabehandling. Standardbehandlingen er for tiden carboplatin i kombinasjon med paclitaxel. Dette gis over 3–6 kurer (6).

Pasienter med eggstokkreft stadium II–IV tilbys cytostatikabehandling. Standardbehandling er carboplatin i kombinasjon med paclitaxel gitt over 6 kurer (6).

Ved residiv av eggstokk- og egglederkreft (der residivet kommer 12 måneder eller senere etter primærbehandling) kan det i noen tilfeller være aktuelt å foreta operasjon før oppstart av ny cytostatikabehandling for å redusere tumormengden. For de fleste pasienter vil man starte direkte med cytostatikabehandling (6).

Sene residiver defineres som senere enn 6 måneder etter avsluttet primærbehandling, og betegnes også som platinumsensitive residiv. Det er stor sannsynlighet for respons (progresjonsfri overlevelse; PFS) på gjentatt behandling med carboplatin kombinasjoner (6). Selv om de fleste pasientene får platinumholdig kjemoterapi både 2 og 3 ganger før resistens utvikles er kurasjonsraten relativt lav for stadium III. Responsen avtar ved økende antall kjemoterapiregimer og det er ikke sett noen gevinst på totaloverlevelsen. Derfor er det viktig å vurdere muligheten for tumoreffekt opp mot potensielle bivirkninger. Hos kvinner med platinumsensitiv epitelial eggstokkreft har tilgjengelig behandling vist PFS fra 9,4 til 11,3 måneder.

#### Forventet helsegevinst, risiko, kostnader og andre mulige egenskaper (effekt og egenskaper er ikke vurdert)

##### Klinisk effekt

Resultater fra en tre-armet dobbelt-blind placebokontrollert randomisert fase III studie, ICON6 (Intervensjoner: arm B; cediranib kombinert med platinumholdig kjemoterapi etterfulgt av placebo som vedlikeholdsbehandling, arm C; cediranib kombinert med platinumholdig kjemoterapi etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med cediranib monoterapi. Kontroll: arm A; platinumholdig kjemoterapi etterfulgt av placebo som vedlikeholdsbehandling), viser at 20 mg cediranib en gang daglig som kombinasjons- / vedlikeholdsbehandling (arm C) gir en estimert progresjonsfri overlevelse (PFS) på 11,4 mnd sammenlignet med 9,4 måneder ved platinumholdig kjemoterapi alene (arm A) (HR 0,68; logrank test  $p = 0,0022$ ). Estimaten viste også at arm C fikk signifikant lenger total overlevelse (OS) sammenlignet med arm A (20,3 måneder versus 17,6 måneder, HR 0,70; logrank test  $p = 0,0419$ ) (1).

##### Risiko/bivirkninger

De bivirkningene som er rapportert oftest på cediranib i kombinasjon med kjemoterapi versus kjemoterapi alene i ulike studier er diare, fatigue og hypertensjon.

##### Kostnader

Enhetskostnad: Ukjent

Ressursbruk i helsetjenesten: Det er forventet at ressursbruken i helsetjenesten kan endres på grunn av at vedlikeholdsbehandlingen med cediranib vil være med tablettar som alternativ til bevacizumab injeksjon

##### Andre egenskaper

Organisatoriske konsekvenser: Nytt pasient/behandlingsforløp.

Nasjonale faglige retningslinjer: Det er behov for endring av Nasjonale faglige retningslinjer for behandling av eggstokkreft dersom metoden tas i bruk. Det er usikkert hvor legemidlet vil finansieres.

#### Metode for utforming av varsel og hovedkilder til informasjon

Varslelet er basert på et begrenset utvalg kilder og søk beskrevet under [Prosedyrer MedNytt](#). Omtaler av legemidler er utformet i samarbeid med Statens legemiddelverk. Vi har ikke gjennomført et systematisk litteratursøk etter primærstudier. Vi har ikke vurdert kvaliteten av dokumentasjonen gitt av referansene.

Hovedkilder for metodevarselet er:

<sup>1</sup> Ledermann J et al Results of the ICON6 trial. Eur J Cancer 2013;49(Suppl. 3):S5 (LBA10).

<sup>2</sup> Raja FA et al. Initial toxicity assessment of ICON6: a randomised trial of cediranib plus chemotherapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. Br J Cancer. 2011 Sep 27;105(7):884-9. doi: 10.1038/bjc.2011.334. Epub 2011 Aug 30.

<sup>3</sup> Matulonis UA, Berlin S, Ivy P, et al. Cediranib, an oral inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor kinases, is an active drug in recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. J. Clin. Oncol. 2009;27(33):5601-5606.

<sup>4</sup> Hirte HW, Vidal L, Fleming GF, et al. A Phase II study of cediranib (AZD2171) in recurrent or persistent ovarian, peritoneal or fallopian tube cancer: Final results of a PMH, Chicago and California consortia trial. J. Clin. Oncol. 2008;26(15S):Abs 5521.

<sup>5</sup> Studienummer ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

<sup>6</sup> Oncoloex.no

<sup>7</sup> Krefregisteret.no

<sup>8</sup> Fung-Kee-Fung M, Oliver T, Elit L, Oza A, Hirte HW, Bryson P. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. Curr Oncol 2007; 14: 195-208

<sup>9</sup> Liu JF, Barry WT, Birrer M, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. Lancet Oncol. 2014;15(11):1207-1214.

<sup>10</sup> Bender et al Gynecologic Oncology 2015;138:507-512

Første varsel	11.01.2016
Siste oppdatering	11.01.2016