

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

6. Juli 2016

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Osimertinib

veröffentlicht am 16. Juni 2016

Vorgangsnummer 2016-03-15-D-219

IQWiG Bericht Nr. 402

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Osimertinib (Tagrisso®)

A nach Vortherapie mit EGFR-TKI

- A4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
- A4. 2. Studien
- A4. 3. Endpunkte
 - A4. 3. 1. Mortalität
 - A4. 3. 2. Morbidität
 - A4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 - A4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Symptomatik
 - A4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 - A4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

B. *de novo* oder nach cisplatinhaltiger Vortherapie

5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Nutzenbewertung von Osimertinib (Tagrisso®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und aktivierenden *EGFR*-Mutationen. Osimertinib gehört zur Substanzklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Osimertinib ist zugelassen für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasiertem NSCLC und Nachweis einer Mutation T790M. Der G-BA hat Subgruppen auf der Basis der Vorbehandlung definiert. Einen Überblick über die Subgruppen, die zweckmäßige Vergleichstherapie und die Bewertungsvorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Osimertinib

Subgruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
vorbehandelt mit EGFR-TKI	- Chemotherapie nach Wahl des Arztes oder - Best Supportive Care	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-
vorbehandelt mit platinhaltiger Chemotherapie	- Monochemotherapie oder - EGFR-TKI oder - Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
nicht vorbehandelt	- EGFR-TKI oder - platinhaltige Chemotherapie oder - Monochemotherapie (ECOG 2)	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Ausreichende Daten für eine Nutzenbewertung liegen nur für Patienten mit erworbener Mutation T790M nach Vortherapie mit EGFR-TKI vor. Die Gruppe mit *de novo* Mutation oder Mutation nach cisplatinhaltiger Chemotherapie ist klein und macht vermutlich <2% der Patienten aus.
- Für Patienten nach Vortherapie mit EGFR-TKI deckt die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie „Chemotherapie nach Wahl des Arztes“ oder „Best Supportive Care“ alle gängigen und empfohlenen Therapieoptionen in dieser Behandlungssituation ab.
- Osimertinib führte in zwei einarmigen Studien zu Remissionsraten von 66% und einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 9,7 Monaten, deutlich länger als in historischen Vergleichskohorten unter Chemotherapie. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit kann aufgrund des Studiendesigns und zusätzlicher Einflussfaktoren nicht beurteilt werden.
- Die Zahl der Patienten mit T790M schätzen wir auf etwa 1.200/Jahr. Die Häufigkeit liegt im Bereich seltener Erkrankungen.

Osimertinib ist ein hochwirksames Arzneimittel für Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom und erworbener Resistenzmutation T790M nach Therapie mit EGFR-TKI. Eine belastbare Quantifizierung des Zusatznutzens von Osimertinib wird auf der Basis der Studie AURA3 möglich sein. Die Rekrutierung von AURA3 wurde beendet, Ergebnisse der Auswertung liegen noch nicht vor.

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für Männer bei 70 Jahren.

Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei der Krebssterblichkeit liegt das Lungenkarzinom bei Männern an erster, bei Frauen an zweiter Stelle.

3. Stand des Wissens

Basis für die Stratifikation der medikamentösen Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC ist heute die gezielte molekulargenetische Diagnostik auf prädiktive Mutationen [2]. Bei 12-15% der Patienten werden aktivierende Mutationen/Deletionen im *EGFR*-Gen nachgewiesen. Für ihre Therapie sind drei orale Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) zugelassen: Afatinib, Erlotinib und Gefitinib. Bei etwa der Hälfte dieser Aberrationen handelt es sich um Deletionen in Exon 19, bei etwa 40-45% um die Mutation L858R in Exon 21. Die restlichen Aberrationen sind heterogen.

Trotz der hohen Ansprechraten, der Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens unter EGFR-TKI im Vergleich zu platinhaltiger Chemotherapie entwickeln diese Patienten mit EGFR-aktivierenden Mutationen nach durchschnittlich etwa 1 Jahr erworbene Resistenzen. Bei 50-60% der Patienten handelt es sich um die Mutation T790M.

Die Ansprechraten auf Chemotherapie bei Patienten mit erworbener Resistenz nach EGFR-TKI liegen zwischen 10 und 35%, das mediane progressionsfreie Überleben zwischen 2 und 6 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit zwischen 15 und 20 Monaten.

Osimertinib ist ein neues Arzneimittel aus der Gruppe der irreversiblen EGFR-TKI. Es hat eine selektive Wirksamkeit bei T790M. Daten sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Therapie mit gezielten Arzneimitteln bei EGFR Mutation T790M nach Vortherapie mit EGFR-TKI

Erstautor / Jahr	Patienten	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜLR ⁵
Jänne, 2015 Dossier [3]	EGFR T790M, nach EGFR-TKI Therapie	Osimertinib	400	66,1	9,7	85%
Sequist, 2015 FDA Dossier [4]	EGFR T790M, nach EGFR-TKI Therapie	Rociletinib	325	32	8,8-9,1	

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLR – Gesamtüberlebensrate nach 9 Monaten, in %; ⁶ NSCLC – nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; ⁷ Ergebnis für neue Therapie;

Rociletinib ist ein weiterer EGFR-TKI für die Therapie von Patienten mit erworbener Resistenz nach EGFR-TKI [4]. Es wurde kürzlich von der FDA aufgrund von Ansprechraten, die niedriger als erwartet lagen, nicht zugelassen und vom pharmazeutischen Unternehmer zurückgezogen.

4. Dossier und Bewertung von Osimertinib

A4. Nach Vortherapie mit EGFR-TKI

A4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus) oder Best-Supportive-Care als Vergleichstherapie festgesetzt. Diese offene Festsetzung deckt alle gängigen und empfohlenen Therapieoptionen in dieser Behandlungssituation ab.

A4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung sind die einarmigen Phase-I/II-Studien AURAex und AURA2, im Dossier des pharmazeutischen Herstellers als AURApool zusammengefasst. Studienzentren aus Deutschland waren an der Studie beteiligt. Ein Teil der Ergebnisse der Zulassungsstudien wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [4]. Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Daten mit dem Chemotherapie-Arm aus der IMPRESS-Studie, einer multizentrischen randomisierten Studie bei Patienten mit erworbener Resistenz unter Therapie mit EGFR-TKI. In der IMPRESS-Studie wurden 265 Patienten randomisiert zwischen Fortführung der Gefitinib-Therapie plus Chemotherapie vs Chemotherapie ohne TKI [5].

A4. 3. Endpunkte

A4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit NSCLC. Sie war nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. Die Überlebensrate lag bei 85% nach 9 Monaten, das ist ein hoher Wert. Die mediane Überlebenszeit wurde nach den Angaben im Dossier nicht erreicht. Aktualisierte Daten zur Überlebenszeit sind im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht aufgeführt, obwohl die ersten Patienten bereits vor mehr als 3 Jahren in die Studien aufgenommen wurden.

Im indirekten Vergleich mit Daten der IMPRESS-Studie fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Osimertinib und Chemotherapie.

A4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem fortgeschrittenen Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit NSCLC.

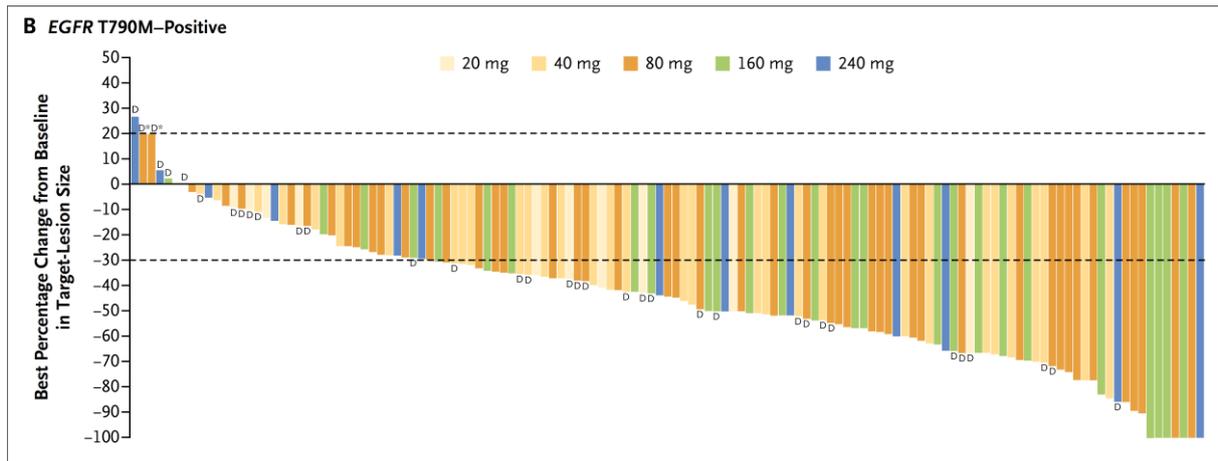
A4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben wurde mit 9,7 Monaten berechnet. Es ist länger als in Studien mit ähnlichen Patientenkollektiven unter Chemotherapie.

A4. 3. 2. 2. Remissionsrate / Symptomatik

Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. Sie lag in AURApool bei 66,1 und damit um das 2-3Fache höher als unter Chemotherapie. Der Waterfall-Plot aus der Publikation im New England Journal of Medicine 2015 [3] zeigt das hohe Potenzial von Osimertinib.

Abbildung 2: Veränderung der Zielläsion unter Therapie mit Osimertinib [3]



Die Symptomatik wurde mittels des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erfasst. Die Rücklaufquoten waren hoch. Im Vergleich zum Ausgangswert zeigte sich eine deutliche Verbesserung bei den Symptomen Husten, Dyspnoe und Schmerzen.

A4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im Grad 3/4 traten bei 13% der Patienten auf. Keine Nebenwirkungen im Grad 3/4 trat bei mehr als 5% der Patienten auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhoe (47%), Hautausschlag (Rash) (40%), Übelkeit (22%) und Appetitlosigkeit (21%). Nebenwirkungen führten bei 6% der Patienten zum Therapieabbruch. Im indirekten Vergleich liegt die Rate schwerer Nebenwirkungen niedriger als unter Therapie mit Erst- und Zweitgenerations-TKI wie Erlotinib oder Afatinib.

A4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Lebensqualität wurde mittels der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 erhoben. Die Rücklaufquoten waren hoch. Bei 40-45% der Patienten verbesserte sich der globale Gesundheitszustand, bei 35-50% war er stabil, bei 10-20% verschlechterte er sich.

B4. *de novo* oder nach Vortherapie mit cisplatinhaltiger Chemotherapie

Das Dossier enthält Daten über je 2 Patienten mit Mutation T790M *de novo* oder nach cisplatinhaltiger Chemotherapie. Die Daten sind nicht ausreichend für eine Nutzenbewertung. Die Zahl der Patienten spiegelt die niedrige Inzidenz wider.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit erworbener Resistenz unter Therapie mit EGFR-TKI sind eingeschränkt. Standard bei Patienten in gutem Allgemeinzustand ist eine platinhaltige Chemotherapie. Osimertinib führte in zwei einarmigen Studien zu hohen Remissionsraten von 66% und einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 9,7 Monaten, deutlich länger als in historischen Vergleichskohorten unter Chemotherapie. Eine belastbare Quantifizierung des Zusatznutzens von Osimertinib wird auf der Basis der Studie AURA3 möglich sein. Die Rekrutierung von AURA3 wurde beendet, Ergebnisse der Auswertung liegen noch nicht vor.

Für Patienten mit *de novo* Mutation T790M liegen nur Daten von 4 Patienten vor.

6. Literatur (nach Erstellung der Konsensversion)

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Februar 2016. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Jänni PA, Yang JC, Kim DW et al.: AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 372:1689-1699, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1411817
4. Sequist LV, Soria JC, Goldman JW et al.: Rocicetinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 372:1700-1709, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1413654
5. Soria JC, Wu YL, Nagakawa K et al.: Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 16: 990-998, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00121-7

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt), Prof. Dr. Michael Thomas (Universitätsklinikum Heidelberg, Thoraxklinik, Heidelberg), Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) und Prof. Dr. Jürgen Wolf (Universitätsklinikum Köln, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln Bonn) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Löffner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weisinger
Mitglied im Vorstand