

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

22. August 2017

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

## **Osimertinib (Neubewertung nach Fristablauf)**

**veröffentlicht am 1. August 2017**

**Vorgangsnummer 2017-05-01-D-282**

**IQWiG Bericht Nr. 527**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Osimertinib (Tagrisso®)
  4. A *de novo* EGFR Mutation T 790M, nicht vorbehandelt
  4. B *de novo* EGFR Mutation T 790M, nach cisplatinhaltiger Chemotherapie
  4. C nach Vortherapie mit EGFR-TKI
    4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
    4. 2. Studien
    4. 3. Endpunkte
      4. 3. 1. Mortalität
      4. 3. 2. Morbidität
        4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
        4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Symptomatik
        4. 3. 2. 3. Lebensqualität
        4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
      4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die erneute Nutzenbewertung von Osimertinib (Tagrisso®) bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) findet nach Ablauf der im ersten Verfahren festgelegten Befristung auf 7 Monate statt. Osimertinib ist zugelassen für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC und Nachweis einer *EGFR*-Mutation T790M. Der G-BA hat Subgruppen auf der Basis der Vorbehandlung definiert. Er hat das IQWiG mit einem Bericht zu den Patienten beauftragt, die mit einem *EGFR*-Tyrosinkinase-Inhibitor (*EGFR*-TKI) vorbehandelt sind und für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt. Zu den anderen Patientengruppen liegt kein Bericht vor. 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
<b>de novo <i>EGFR</i> Mutation T790M, nicht vorbehandelt</b>	- <i>EGFR</i> -TKI oder - platinhaltige Chemotherapie (ECOG 0 – 2) oder - Monochemotherapie (ECOG 2)	erheblich	Hinweis	-	-
<b>de novo <i>EGFR</i> Mutation T790M, vorbehandelt mit platinhaltiger Chemotherapie</b>	- Monochemotherapie oder - <i>EGFR</i> -TKI oder - Best Supportive Care	erheblich	Hinweis	-	-
<b><i>EGFR</i> Mutation T790M, vorbehandelt mit <i>EGFR</i>-TKI</b>	- Chemotherapie nach Wahl des Arztes oder - Best Supportive Care	erheblich	Hinweis	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Ausreichende Daten für eine Nutzenbewertung liegen nur für Patienten mit erworbener Mutation T790M nach Vortherapie mit *EGFR*-TKI vor. Die Gruppe der Patienten mit *de novo* Mutation, unvorbehandelt oder nach cisplatinhaltiger Chemotherapie, ist sehr klein.
- 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 führt gegenüber platinhaltiger Chemotherapie in Kombination mit Pemetrexed zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, zur Steigerung der Remissionsrate, zur Linderung krankheitsassoziierter Symptome und zu geringeren Nebenwirkungen. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nicht signifikant, aber aufgrund einer hohen Switching-(Crossover-)Rate von 67% aus dem Chemotherapie- in den Osimertinib-Arm nur eingeschränkt bewertbar.
- Die Häufigkeit der Patienten mit *EGFR* Mutation T790M liegt im Bereich seltener Erkrankungen.

Die jetzt vorliegende Phase-III-Studie AURA3 bestätigt die Daten der vorhergehenden, großen Phase I/II-Studien. Osimertinib ist die Therapie der Wahl bei Patienten mit *EGFR* Mutation T790M nach Vorbehandlung mit *EGFR*-TKI.

## 2. Einleitung

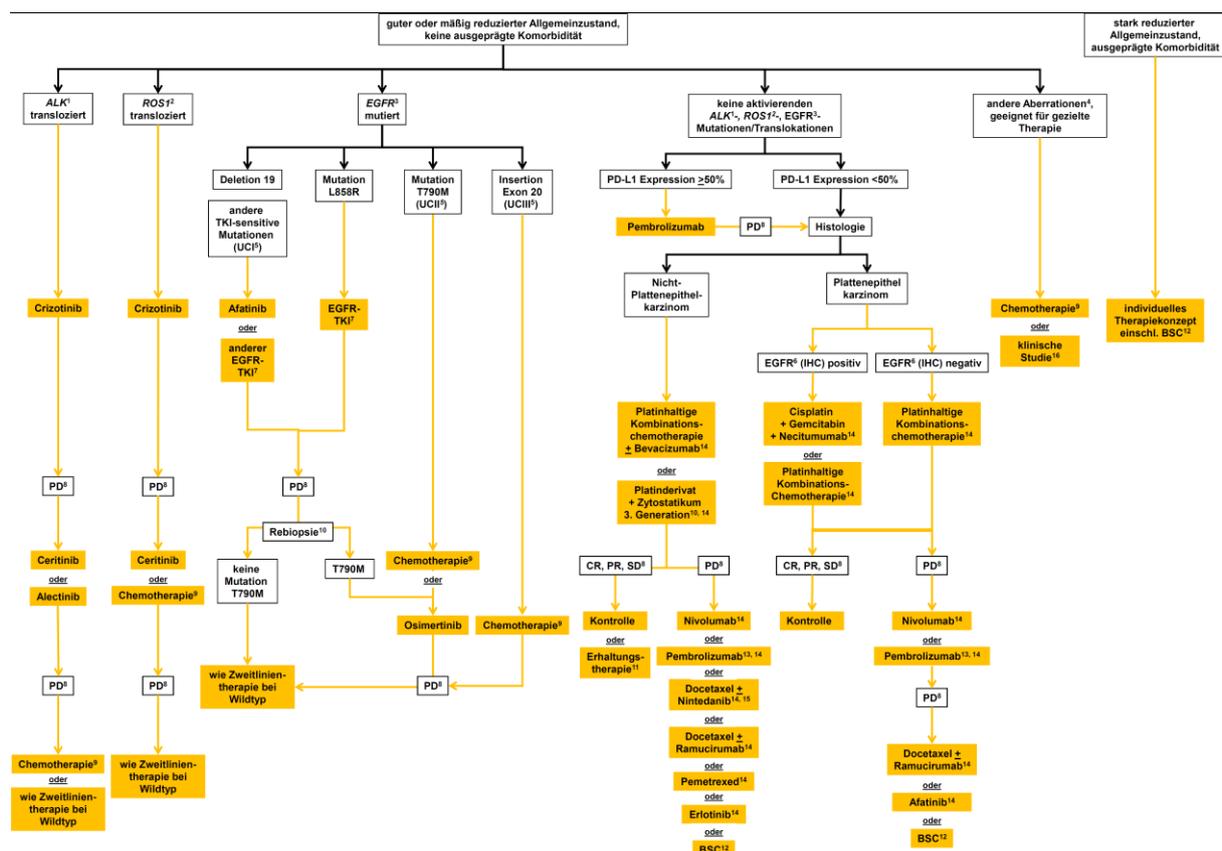
Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten 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]. Unsere aktuellen Empfehlungen sind in Abbildung 1 dargestellt.

**Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms**



Legende: <sup>1</sup>ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; <sup>2</sup>ROS1 – Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; <sup>3</sup>EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; <sup>4</sup>andere genetische Aberrationen – BRAF, RET, MET, HER2; <sup>5</sup>UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UC II – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; <sup>6</sup>EGFR – Expression mittels Immunhistochemie (IHC); <sup>7</sup>EGFR-TKI – Afatinib, Erlotinib, Gefitinib; <sup>8</sup>CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; <sup>9</sup>Chemotherapie – wie bei Patienten ohne aktivierende ALK1, ROS1 oder EGFR-Mutationen; <sup>10</sup>Zytostatikum 3. Generation – Gemcitabin, Pemetrexed, Taxane, Vinorelbin; <sup>11</sup>Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Platteneithelkarzinom und nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Pemetrexed bei Adenokarzinom und nach Vorbehandlung mit Pemetrexed;

<sup>12</sup>BSC – Best Supportive Care; <sup>13</sup>bei Nachweis einer PD-L1 Expression auf mindestens 1% der Tumorzellen; wurde nur bei Patienten getestet, die nicht mit einem Anti-PD1 Antikörper vorbehandelt waren; <sup>14</sup>der formelle Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patienten, in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind; <sup>15</sup>Nintedanib bei Adenokarzinom; <sup>16</sup>klinische Studie – die Teilnahme an klinischen Studien wird in allen Behandlungssituationen empfohlen; hier bestehen aktuell eine besonders große Unsicherheit und ein ungedeckter medizinischer Bedarf;

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 [3].

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.

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	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>5</sup>
Jänne, 2015 [4] Dossier	EGFR T790M, nach EGFR-TKI Therapie	-	Osimertinib	400	66,1	9,7	85% <sup>5</sup>
Mok, 2016 [5] Dossier	EGFR T790M, nach EGFR-TKI Therapie	Cisplatin/ Carboplatin + Pemetrexed	Osimertinib	419	31 vs 71 <sup>7</sup>  p < 0,001	4,4 vs 10,1  0,37 <sup>8</sup>  p < 0,001	n.b. vs n.b. <sup>9</sup>  0,30  p < 0,001

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜL – Gesamtüberleben; <sup>6</sup> Überlebensrate in % nach 9 Monaten; <sup>7</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; <sup>8</sup> **Hazard Ratio für Neue Therapie**; <sup>9</sup> n.b.- nicht berechenbar;

Die Entwicklung von Rociletinib und Olmutinib als weiterem EGFR-TKI für Patienten mit *EGFR* Mutation T790M wurde inzwischen eingestellt, nachdem die frühe Auswertung der pivotalen Phase-III-Studie nicht die erwarteten hohen Remissionsraten bzw. eine hohe Toxizität zeigte.

#### 4. Dossier und Bewertung von Osimertinib

##### 4. A *de novo* EGFR Mutation T 790M, nicht vorbehandelt

##### 4. B *de novo* EGFR Mutation T 790M, nach cisplatinhaltiger Chemotherapie

Im aktuellen Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden diese beiden Patientengruppen nicht separat ausgewertet. Das vorherige Dossier bei Erstbewertung von Osimertinib enthielt Daten über je 2 Patienten mit Mutation T790M *de novo* oder nach cisplatinhaltiger Chemotherapie. Diese Zahlen der Patienten spiegeln die niedrige Inzidenz wider. Die Daten sind nicht ausreichend für eine Nutzenbewertung, auch nicht für einen Analogieschluss. Ein Bericht des IQWiG oder eines unabhängigen Institutes liegt zu diesen Patienten nicht vor.

#### 4. C **de novo EGFR Mutation T790M, nach Vortherapie mit EGFR-TKI**

##### 4. 1. **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

##### 4. 2. **Studien**

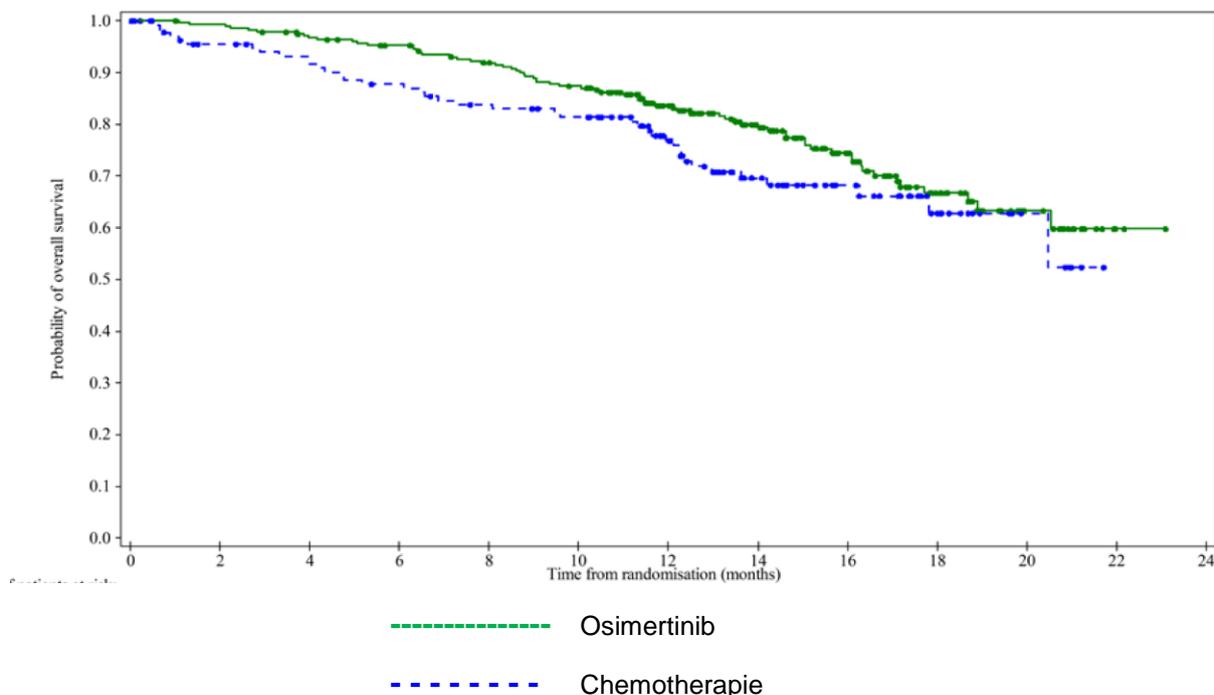
Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist vor allem die randomisierte Phase-III-Studie AURA3. In ihr wurden Patienten mit *EGFR* Mutation T790M nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI in einem 2:1 Verhältnis zwischen Osimertinib oder einer Platin/Pemetrexed-Kombination randomisiert. Als Platinderivat konnte Cis- oder Carboplatin gewählt werden. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].

##### 4. 3. **Endpunkte**

###### 4. 3. 1. **Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Studienparameter bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Sie war nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnittes ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen, aber bis zu 18 Monaten nach Therapiebeginn liegt die Überlebenskurve im Osimertinib-Arm oberhalb des Chemotherapie-Arms. Die Kurven divergieren bereits nach dem ersten Monat, siehe Abbildung 2.

**Abbildung 2: Gesamtüberleben unter Osimertinib oder platinhaltiger Chemotherapie [5]**



Switching (Crossover) war im Studienprotokoll per Amendment zugelassen. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnittes waren 94 Patienten (67,1%) bei Progress aus dem Chemotherapie- in den Osimertinib-Arm gewechselt. Dadurch ist der Parameter Gesamtüberlebenszeit nur eingeschränkt bewertbar.

#### 4. 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.

##### 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde mit 10,1 Monaten berechnet und lag etwas oberhalb der Ergebnisse der vorhergehenden Phase I/II-Studien mit 9,7 Monaten. Es war 5,7 Monate länger als im Kontrollarm (Hazard Ratio 0,37).

Von besonderer klinischer Relevanz ist, dass auch das progressionsfreie Überleben der großen Subgruppe mit ZNS-Metastasen unter Osimertinib mit 8,5 Monaten signifikant länger als unter Chemotherapie war (Hazard Ratio 0,32; Median 4,3 Monate).

Osimertinib ist in der randomisierten Studie mit einer Verzögerung der kumulativen Entwicklung von cerebralen Metastasen assoziiert. Dieses Ergebnis hat großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten.

##### 4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsrate lag im Osimertinib-Arm bei 71%, sogar etwas höher als die 66% in den vorhergehenden Phase I/II-Studien. Die Rate ist signifikant höher als unter Chemotherapie.

##### 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im Grad 3/4 traten bei 23% der Patienten unter Osimertinib auf, signifikant seltener als unter Chemotherapie mit 47%. Allerdings lag die Rate schwerer Nebenwirkungen unter Osimertinib in AURA3 deutlich höher als in den vorhergehenden Phase I/II-Studien mit 13%.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhoe (41%), Hautausschlag (Rash) (34%), trockene Haut (23%), Nagelveränderungen (22%) und Appetitlosigkeit (18%). Eine interstitielle Lungenerkrankung trat bei 4% der Patienten im Osimertinib-Arm auf. Diese Nebenwirkung wurde inzwischen auch mehrfach bei Patienten beobachtet, die außer Osimertinib auch Nivolumab im Rahmen ihrer antineoplastischen Therapie erhielten.

Nebenwirkungen führten bei 7% der Patienten zum Therapieabbruch, verglichen mit 10% im Chemotherapie-Arm.

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

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfasst. Die Rücklaufquoten lagen nach 24 Wochen bei 82 bzw. 81% in den beiden Therapiearmen.

Leider wird im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht zwischen sicher oder wahrscheinlich krankheitsassoziierten und sicher oder wahrscheinlich therapieassoziierten Symptomen differenziert. Aus klinischer Sicht ergeben sich signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib bei diesen Symptomen:

Krankheit                   Dyspnoe, Hämoptyse, Husten, Schmerzen

Therapie                    Alopezie, orale Mukositis, periphere Neuropathie, Obstipation, Übelkeit/Erbrechen

überlappend      Appetitverlust, Dysphagie, Fatigue

#### 4. 4.            **Bericht des IQWiG**

Der Bericht beschränkt sich auf 132 Patienten der AURA3-Studie, für die vor der Randomisierung eine Therapie mit Cisplatin + Pemetrexed festgelegt wurde. Das schränkt die Aussagekraft des Berichtes deutlich ein.

#### 5.                **Ausmaß des Zusatznutzens**

Die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit erworbener Resistenz unter Therapie mit EGFR-TKI sind eingeschränkt. Standard bei Patienten in gutem Allgemeinzustand war bisher eine platinhaltige Chemotherapie, vorzugsweise in Kombination mit Pemetrexed. Die jetzt vorliegenden Daten der randomisierten Phase-III-Studie AURA3 zeigen die Überlegenheit von Osimertinib in fast allen patientenrelevanten Parametern. Ausnahme ist die Überlebenszeit, in der sich kein signifikanter Unterschied gegenüber der Chemotherapie zeigt. Erklärung ist wahrscheinlich die hohe Rate von Switching (Crossover) aus dem Chemo- in den Osimertinib-Arm. Belastende Nebenwirkungen wie Diarrhoe müssen frühzeitig behandelt werden. Besondere Nebenwirkungen wie die interstitielle Lungenerkrankung müssen weiter erforscht werden.

Die hohe Effektivität der Substanz auf vorliegende Hirnmetastasen und erste Signale eines "protektiven Effektes" auf die Entwicklung von solchen verdienen gesonderte Beachtung, da diese beim Lungenkarzinom eine hohe klinische Bedeutung für den Patienten haben (Entwicklung neurologischer Ausfälle, epileptische Anfälle, Antiepileptische Medikation, Verwirrheitszustände, Verlust an Mobilität durch Verlust der Fahrerlaubnis etc.).

Erfreulicherweise bestätigt diese Phase-III-Studie die bereits vorher publizierten Daten von Phase I/II-Studien. Diese waren vom G-BA in der vorhergehenden Nutzenbewertung als nicht ausreichend für die Festlegung eines Zusatznutzens bewertet worden. In Folge der Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ am 15. September 2016 kam es zu einer Marktrücknahme durch den pharmazeutischen Unternehmer und zu einem Versorgungsengpass in Deutschland. Nur durch den zusätzlichen Einsatz der behandelnden Onkologen, der Apotheker und des Medizinischen Dienstes der Kassen konnte die Versorgung der Patienten mit Osimertinib gesichert werden.

Die Methodik des IQWiG und die Spruchpraxis des G-BA bei Daten aus Phase I/II-Studien haben sich nicht seither geändert, die hohen Umsatzerwartungen der global agierenden pharmazeutischen Unternehmer auch nicht. Es kann jederzeit wieder zu einem Versorgungsengpass bei wirksamen, neuen Arzneimitteln in Deutschland kommen.

Der Schlüssel liegt in der Größe und der Qualität der initialen Phase I/II-Studie. Bei 400 untersuchten, molekular definierten Patienten ist die Wahrscheinlichkeit in der Onkologie hoch, dass eine konfirmatorische Phase III-Studie dieselben Ergebnisse zeigt.

#### 6.                **Literatur**

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 2017. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Yang YC, Sequist LV, Geater SL et al.: Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon *EGFR* mutations: a combined post-hoc analysis of

LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 62015; [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)00026-1/](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)00026-1/)

4. Jänne 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
5. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ et al.: Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med 376:629-640, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1612674

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber (Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Lungentumorzentrum München, München), Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) und 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 Weißinger  
 Mitglied im Vorstand