

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Osimertinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR). Gemäß Auftrag des G-BA bezieht sich die vorliegende Nutzenbewertung dabei ausschließlich auf Patienten nach einer Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (EGFR-TKI), für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt. Die beschriebene Patientenpopulation entspricht der Teilpopulation 1a aus der ersten Bewertung von Osimertinib.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich für die Nutzenbewertung von Osimertinib die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Osimertinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt	<ul style="list-style-type: none">▪ eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie) oder gegebenenfalls <ul style="list-style-type: none">▪ Best supportive Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie.
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor	

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA insofern ab, als er ausschließlich die Kombinationstherapien aus Cisplatin und Pemetrexed oder Carboplatin und Pemetrexed als Vergleichstherapie benennt. Darüber hinaus schließt der pU BSC nicht in seine Vergleichstherapie ein und berücksichtigt nicht, dass eine zytotoxische Therapie unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit

von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie erfolgen soll.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Studiencharakteristika

Für die Nutzenbewertung wird die randomisierte, offene, kontrollierte Studie AURA3 herangezogen.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kleinzelligen T790M-mutationspositiven Lungenkarzinom mit nicht plattenepithelialer Histologie eingeschlossen, die nach einer vorherigen Erstlinienbehandlung mit einem EGFR-TKI eine Krankheitsprogression erfahren haben.

Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend dem World Health Organization (WHO)-Leistungsstatus 0 oder 1) befinden und keine unkontrollierten systemischen Erkrankungen wie Hypertonie aufweisen. Darüber hinaus mussten Patientinnen und Patienten über eine adäquate Funktion von Knochenmark, Nieren und Leber verfügen.

In die Studie wurden insgesamt 419 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis 2:1 randomisiert, davon 279 in den Osimertinibarm und 140 in den Vergleichsarm. Die Teilnehmenden im Vergleichsarm erhielten dabei eine platinbasierte Chemotherapie bestehend aus Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed. Für Patientinnen und Patienten beider Studienarme wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung festgelegt, welche platinbasierte Chemotherapie verabreicht werden sollte.

Patientinnen und Patienten im Osimertinibarm erhielten 1-mal täglich 80 mg Osimertinib. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten alle 3 Wochen für maximal 6 Zyklen eine der beiden platinbasierten Kombinationschemotherapien. Die Interventionen in beiden Studienarmen wurden konform zur jeweiligen Fachinformation eingesetzt.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation wurde fortgeführt, bis ein Abbruchkriterium eingetreten war, beispielsweise Auftreten der Krankheitsprogression. Die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme konnten die randomisierte Studienmedikation über die Krankheitsprogression hinaus erhalten, falls sie nach Ermessen

des Prüfarztes davon profitierten. Im Chemotherapiearm bestand die Möglichkeit, beim Eintritt der bestätigten Krankheitsprogression zu einer Behandlung mit Osimertinib zu wechseln.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie AURA3

Für etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten (ca. 31 % [n = 87] des Osimertinibarms bzw. ca. 33 % [n = 45] des Vergleichsarms) wurde vor der Randomisierung im Falle einer Zuteilung zum Vergleichsarm eine Therapie mit Cisplatin + Pemetrexed festgelegt, für die übrigen Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Carboplatin + Pemetrexed.

Während Pemetrexed und Cisplatin im untersuchten Anwendungsgebiet zugelassen sind, ist Carboplatin nicht zur Behandlung des NSCLC zugelassen.

Auf Basis der Studienunterlagen ist dabei nicht darauf zu schließen, dass für den Großteil der Patientinnen und Patienten, die mit Carboplatin behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen (nach Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie zur Off-Label-Indikation) bestand. Es bleibt insgesamt unklar, nach welchen Entscheidungskriterien die Wahl zwischen der Therapie mit Carboplatin oder Cisplatin stattgefunden hat.

Der G-BA hat eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Studie AURA3 standen den Prüfarzten die Optionen Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed zur Verfügung. Tatsächlich sind im Anwendungsgebiet weitere Therapieoptionen (als Kombinations- oder Monotherapie) zugelassen, sodass die Festlegung einer zytotoxischen Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes eine Auswahlmöglichkeit unter diesen mehreren Therapieoptionen beinhaltet.

Relevante Teilpopulation der Studie

Für die Nutzenbewertung wird zusammenfassend die Teilpopulation herangezogen, für die vor der Randomisierung eine Therapie mit Cisplatin + Pemetrexed festgelegt wurde. Auf Basis der Studie AURA3 werden dabei Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber Cisplatin + Pemetrexed getroffen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie AURA3 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13) erhoben. Es wird die mittlere Veränderung der Werte zu Woche 24 gegenüber dem Studienbeginn betrachtet (gemischtes Modell mit Messwiederholungen [MMRM-Analyse]).

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Verstopfung (gemessen über EORTC-QLQ-C30) sowie Dysphagie, Dyspnoe, Alopezie, Hämoptyse und Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (andere), Schmerzen (Brust) und Mundschmerzen (gemessen über EORTC-QLQ-LC13) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit und Alopezie (gemessen über EORTC-QLQ-C30) sowie Dyspnoe (gemessen über EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13) liegt das Konfidenzintervall für das Hedges' g dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed.

Für die Endpunkte Schmerzen, Appetitverlust, Verstopfung (gemessen über EORTC-QLQ-C30) sowie Dysphagie, Hämoptyse, Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (andere), Schmerzen (Brust) und Mundschmerzen (gemessen über EORTC QLQ-LC13) liegt das Konfidenzintervall für das Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die weiteren Endpunkte zur Symptomatik (Diarrhö, Husten und periphere Neuropathie) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit für keinen weiteren Endpunkt der Symptomatik belegt.

- Gesundheitszustand

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mittels der VAS des EQ-5D-5L erhoben. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die mittlere Veränderung der Werte zu Woche 24 gegenüber dem Studienbeginn betrachtet (MMRM-Analyse). In dieser Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin +

Pemetrexed. Jedoch liegt das Konfidenzintervall für das Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC-QLQ-C30 erhoben. Es wird die mittlere Veränderung der Werte zu Woche 24 gegenüber dem Studienbeginn betrachtet (MMRM-Analyse).

Für alle Endpunkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib.

Das Konfidenzintervall für das Hedges' g für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diese Komponenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed.

Für die Endpunkte emotionale Funktion und kognitive Funktion liegt das Konfidenzintervall für das Hedges' g dagegen nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Ein Zusatznutzen für diese Endpunkte ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

- Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed.

- Spezifische UE

Für die Auswahl spezifischer UE liegen im Dossier für die relevante Teilpopulation keine Daten vor. Auch zur Gesamtpopulation fehlen teilweise Informationen. In der Gesamtpopulation zeigen sich vorwiegend Effekte zugunsten von Osimertinib. Bezüglich einzelner spezifischer UE (z. B. Infektionen und Diarrhö) zeigen sich Effekte zuungunsten von Osimertinib. Wie sich die Effekte für spezifische UE in der relevanten Teilpopulation darstellen ist zwar unklar. Auf Basis der für die Gesamtpopulation vorliegenden Informationen kann jedoch ausgeschlossen werden, dass sich für die Teilpopulation in der Gesamtschau Nachteile von Osimertinib gegenüber der Vergleichstherapie ergeben.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientinnen und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich für Osimertinib ausschließlich positive Effekte. Es zeigt sich in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei mehreren Endpunkten jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar. Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) gibt es einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Osimertinib mit dem Ausmaß erheblich.

Aufgrund fehlender Angaben zu den spezifischen UE für die relevante Teilpopulation liegt auf Seite der negativen Effekte eine Unsicherheit vor. Es ist jedoch auf Basis der vorliegenden Ergebnisse nicht anzunehmen, dass die Effekte in der Teilpopulation das Ausmaß derart in Frage stellen können, dass insgesamt nur ein geringer Zusatznutzen von Osimertinib resultiert.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR sowie einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Osimertinib.

Tabelle 3: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR sowie einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie) <p>oder gegebenenfalls</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Best supportive Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie. 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen ^b
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: In der relevanten Teilpopulation der Studie AURA3 wurde in der Vergleichstherapie Cisplatin + Pemetrexed untersucht. Aussagen im Vergleich zu weiteren Therapien, die durch die Therapie nach Maßgabe des Arztes umfasst sind, sind auf Basis der Studie nicht möglich. EGFR: epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.