

## **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 15.03.2016 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR).

Für die Bewertung ergeben sich mehrere Fragestellungen, die sich aus den unterschiedlichen Populationen und verschiedenen zweckmäßigen Vergleichstherapien ableiten. Tabelle 2 zeigt die Fragestellungen in der Übersicht.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib

Fragestellung	Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor	
1a	Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt	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 Best supportive Care <sup>b</sup> für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie
1b	Patienten, für die eine zytotoxische Therapie nicht infrage kommt	Best supportive Care <sup>b</sup>
2	Nicht vorbehandelte Patienten mit einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation	
	Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2 <sup>c</sup>	Gefitinib oder Erlotinib oder Afatinib  oder Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus  oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie)
3	Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation	
3a	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib angezeigt ist	Docetaxel, Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)  oder Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)
3b	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist	Best supportive Care <sup>b</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib (Fortsetzung)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  
c: Bei Patienten mit ECOG-Performance Status 2 alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin.  
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

## Ergebnisse

### *Fragestellung 1a*

Für Fragestellung 1a hat der pU keine randomisierten oder nicht randomisierten direkt vergleichenden Studien zum Vergleich von Osimertinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der pU hat daher nach Studien für einen historischen Vergleich recherchiert.

Zu Osimertinib schließt der pU 2 einarmige prospektive Studien (Studien AURAex und AURA2) ein, die innerhalb des untersuchten Anwendungsgebiets (Patienten mit einer T790M-Mutation des EGFR) durchgeführt wurden. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU für den historischen Vergleich wurde eine zusätzliche potenziell relevante (japanische) Patientenkohorte aus der Studie AURA zu Osimertinib identifiziert. Insgesamt ist der Studienpool des pU auf Seite von Osimertinib damit unvollständig. Der Einfluss der Ergebnisse dieser Kohorte auf die Ergebnisse der Vergleiche des pU wird jedoch als gering eingeschätzt.

Zur Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes identifiziert der pU jeweils einen einzelnen Studienarm aus einer von ihm selbst gesponserten RCT (IMPRESS) und einer weiteren RCT (Halmos 2015) sowie 7 retrospektive Studien (Goldberg 2013, Mariano 2014, Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Tseng 2014 und Wu 2010). Zur Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) identifiziert der pU einen Studienarm einer RCT (LUX-Lung 1). Alle vom pU identifizierten Studien zur Vergleichstherapie liegen nicht im zu bewertenden Anwendungsgebiet, insbesondere wurde der T790M-Mutationsstatus nicht berücksichtigt. Lediglich in der Studie IMPRESS wurde der T790M-Mutationststatus im Rahmen eines explorativen Studienziels untersucht. Der pU legt daher auf Basis der individuellen Patientendaten dieser Studie sowohl eine Auswertung der Patienten mit der positiven T790M-Mutation als auch der Gesamtpopulation (mit und ohne T790M-Mutation) vor.

Auf Basis der eingeschlossenen Studien führt der pU verschiedene Vergleiche durch, für die jeweils die beiden Studien AURAex und AURA2 die Datenbasis zu Osimertinib bilden. Bei den beiden Studien handelt es sich um offene, einarmige, multizentrische, laufende Zulassungsstudien von Osimertinib. Eingeschlossen in die Studien wurden erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-mutationspositivem NSCLC, die während einer Behandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (EGFR-TKI) eine Progression erfahren haben. Die Patienten erhielten Osimertinib in einer Dosis von 80 mg einmal täglich.

Die Vergleiche des pU lassen sich 3 Kategorien zuordnen:

- 1) Vergleich mit dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS
- 2) Vergleich mit allen Studien zur Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Studienarme aus 2 RCT inkl. IMPRESS und 7 retrospektive Analysen)
- 3) Vergleich mit dem BSC-Arm der Studie LUX-Lung 1

#### *Historischer Vergleich mit der Studie IMPRESS zur Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes*

Bei der Studie IMPRESS handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde placebokontrollierte multizentrische Studie, die eine Behandlung mit Gefitinib in Kombination mit einer Chemotherapie aus Pemetrexed und Cisplatin (Gefitinibarm) mit einer alleinigen Chemotherapie aus Pemetrexed und Cisplatin (Chemotherapiearm) verglichen hat. Eingeschlossen in die Studie wurden erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR-mutationspositiven NSCLC, die während einer Erstlinientherapie mit Gefitinib (Monotherapie) eine Progression erfahren haben. Im Gegensatz zu den Studien AURAex und AURA2 waren andere vorherige Chemo- bzw. systemische Therapien nicht erlaubt. Die Studie hat damit die Chemotherapie ausschließlich als Zweitlinientherapie nach der EGFR-TKI-Vorbehandlung untersucht.

Der pU führt 2 Vergleiche zwischen den AURA-Studien und der Teilpopulation der Studie IMPRESS mit einer positiven T790M-Mutation mittels Propensity Score Matching durch. Diese Vergleiche unterscheiden sich bezüglich der jeweils berücksichtigten Population (nur Zweitlinie vs. alle Therapielinien bei den AURA-Studien). Von diesen ist aus den oben genannten Gründen nur der Vergleich innerhalb der Zweitlinie potenziell relevant.

Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis historischer Vergleiche sind allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte (sogenannter dramatischer Effekte) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich. Der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt muss schließlich so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung durch den historischen Vergleich beruht. Ein solcher Effekt wird für keinen der vom pU ausgewerteten patientenrelevanten Endpunkte erreicht, weder zugunsten noch zuungunsten von Osimertinib.

*Historischer Vergleich mit allen Studien zur Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes*

Die Daten aus den Studien des pU zur Vergleichstherapie sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. In keiner der Studien wurde der T790M-Mutationsstatus berücksichtigt. Damit liegen die vom pU eingeschlossenen Studien nicht innerhalb des Anwendungsgebiets von Osimertinib. Zudem entspricht in den meisten der vom pU herangezogenen Studien die Chemotherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da diese für einen Großteil der Patienten jeweils nicht zulassungskonform war. Für einen Teil der Studien fehlten entsprechende Angaben. Schließlich lagen nur für einen Teil der Studien verwertbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor, mit Ausnahme der IMPRESS-Studie dabei nur zum Gesamtüberleben.

Ungeachtet der fehlenden Eignung der Studien sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben bei keinem der vom pU vorgelegten Vergleiche in den Hauptanalysen signifikant. Der pU führt zusätzlich Sensitivitätsanalysen unter Verwendung verschiedener Modelle durch, bei denen sich teilweise statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten, teilweise statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Osimertinib ergeben. In keinem Fall erreichen diese Ergebnisse eine Größenordnung, die sich nicht allein durch systematische Verzerrung erklären ließe, sodass sich für den Endpunkt Gesamtüberleben hieraus weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen von Osimertinib ableiten lässt.

*Historischer Vergleich mit der Studie LUX-Lung 1 zur Vergleichstherapie BSC*

Zur Vergleichstherapie BSC zieht der pU den Kontrollarm (Placebo + BSC) der Studie LUX-Lung 1 heran. In dieser Studie wurde Afatinib mit Placebo, jeweils zusätzlich zu BSC, verglichen. Die Studie wurde allerdings nicht innerhalb des Anwendungsgebiets von Osimertinib durchgeführt und ist damit für die vorliegende Nutzenbewertung irrelevant. Zum einen liegen nur für 25 % der Patienten Angaben zum EGFR-Mutationsstatus vor (48 von 195 Patienten der Placebogruppe). Nur bei 34 dieser 48 Patienten (71 %) war eine aktivierende EGFR-Mutation nachweisbar. Von diesen 34 Patienten wiederum hatten nur 4 eine T790M-Mutation. Insgesamt ist daher nur ein sehr geringer Anteil der Patienten für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Hierfür liegen aus der Studie LUX-Lung 1 keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

***Fragestellung 1b***

Für die Fragestellung 1b hat der pU keine Daten vorgelegt.

***Fragestellungen 2 und 3***

Für die Fragestellungen 2 und 3 hat der pU lediglich die Ergebnisse von jeweils 2 in der Studie AURA mit Osimertinib behandelten Patienten beschrieben, jedoch keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

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

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

Tabelle 3: Osimertinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor		
1a	Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt	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 Best supportive Care <sup>b</sup> für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
1b	Patienten, für die eine zytotoxische Therapie nicht infrage kommt	Best supportive Care <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Nicht vorbehandelte Patienten mit einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation		
	Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2 <sup>c</sup>	Gefitinib oder Erlotinib oder Afatinib oder Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie)	Zusatznutzen nicht belegt  Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Osimertinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fortsetzung)

Fragestellung	Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
3	Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation		
3a	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib angezeigt ist	Docetaxel, Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)  oder Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)	Zusatznutzen nicht belegt
3b	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist	Best supportive Care <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
 b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  
 c: Bei Patienten mit ECOG-Performance Status 2 alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin.  
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.