



DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. Oktober 2024

Stellungnahme zur Neubewertung

des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V (nach Fristablauf)

Osimertinib (NSCLC mit EGFR-Mutationen, adjuvant)

veröffentlicht am 1. Oktober 2024

Vorgangsnummer 2024-07-01-D-1077

IQWiG Bericht Nr. 1863

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Osimertinib (Tagrisso®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Nebenwirkungen
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese erneute Nutzenbewertung von Osimertinib (Tagrisso®) in der adjuvanten Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Nachweis aktivierender EGFR-Mutationen wird nach Fristablauf durchgeführt. Osimertinib ist zugelassen zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Pat. mit NSCLC im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 (*del19*) oder als Substitutionsmutation im Exon 21 (*L858R*) aufweisen. Der G-BA hat formal zwei Subgruppen gebildet und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
für adjuvante platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet	Beobachtendes Abwarten (Stadium IB) <u>oder</u> Adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin / Vinorelbin oder Cisplatin / Paclitaxel	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-
nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie, oder bei Kontraindikationen	Beobachtendes Abwarten	erheblich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist mit dem aktuellen Standard vereinbar. Paclitaxel wird in der Versorgung selten eingesetzt.
- Basis der erneuten Nutzenbewertung sind die Daten des finalen Datenschnitts von ADAURA, einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie zur adjuvanten Therapie bei NSCLC-Pat. mit Nachweis der EGFR-Mutationen *del19* und *L858R* nach vollständiger Tumorektomie in den Stadien IB-IIIa. Pat. mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen waren nicht in die Zulassungsstudie aufgenommen.
- Osimertinib führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verlängerung der krankheitsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit.
- In der ADAURA-Studie wurden Pat. nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie eingeschlossen, wenn sie dafür geeignet waren und das entsprechende Stadium die Indikation für die adjuvante Therapie stellte. Der Effekt von Osimertinib auf die Gesamtüberlebenszeit war bei Pat. mit und ohne adjuvante Chemotherapie gleich stark (HR 0,47 bzw. 0,49). Die Subgruppe 1 des IQWiG ist in der Studie nicht abgebildet.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen hat sich nach längerer Nachbeobachtungszeit nur gering verändert.
- Die Lebensqualität wurde durch Osimertinib nicht beeinflusst.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Osimertinib in der Erstlinientherapie den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)).

Osimertinib ist Standard in der adjuvanten Therapie von Pat. mit EGFR Common Mutationen nach vollständiger Resektion. Empfohlen wird der Einsatz im Anschluss an die adjuvante Chemotherapie.

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen. Lungenkarzinome mit aktivierender EGFR-Mutation finden sich allerdings häufiger bei Nie- oder Wenigrauchern.

Die Behandlung des NSCLC erfolgt stadienabhängig [1, 2]. Basis der ersten Therapieentscheidung ist die klinische Stadieneinteilung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der lungenfunktionellen Reserve und Komorbiditäten. Nach einer Operation wird die weitere Therapie durch die Ergebnisse der pathologischen Untersuchungen und des Lymphknotenstatus bestimmt.

3. Stand des Wissens

Der Therapieanspruch in den Stadien IB – IIIA (UICC 7) entsprechend IB bis IIIB (N2) nach UICC8 ist kurativ. Die Operation ist die entscheidende, auf Kuration ausgerichtete Therapiemodalität, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Zusätzlich soll eine Systemtherapie, neoadjuvant oder adjuvant, durchgeführt werden.

Nach einer R0 Resektion bei primärer Operation wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Die besten Daten liegen für die adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin vor [3]. Bei klaren Kontraindikationen gegen Cisplatin kann eine Carboplatin-haltige adjuvante Therapie eingesetzt werden oder auf die adjuvante Therapie verzichtet werden.

Bei Pat. mit EGFR Common Mutationen (del19, L858R) in der ADAURA-Studie die adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre bei Pat. mit einer EGFR Common in den Stadien IB, II und IIIA (UICC7) (IB-IIIB (N2) UICC8) nach einer R0 Resektion gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens [4]. Da die Nachbeobachtungszeit zum Zeitpunkt der Zulassung noch kurz war, wurde in der frühen Nutzenbewertung eine Befristung festgelegt.

Osimertinib ist ein oraler EGFR TKI der dritten Generation. Zuerst wurde er zugelassen wegen seiner hohen Wirksamkeit bei Pat. mit der Resistenz-Mutation T790M, später für die Erstlinientherapie fortgeschrittener Tumore mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Jetzt wurden die Daten der ADAURA-Studie zum Einsatz von Osimertinib in der adjuvanten Therapie aktualisiert, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Randomisierte Studien zu gezielten Inhibitoren bei Pat. mit aktivierenden EGFR-Mutationen in der Erstlinientherapie

Studienname / Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
Wu, 2021 [5]	Stadium IB-III A del19 oder L858R	Placebo	Osimertinib	682	28,1 vs 65,8 ^{5,7} 0,27 ⁶ p < 0,0001	n.e. vs n.e. ⁷ 0,49 ⁵ p < 0,0001

¹ N - Anzahl Pat.; ² KFÜ – krankheitsfreies Überleben, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten;

⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁷ n. e. - nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Osimertinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie bei Pat. mit NSCLC Stadien IB-III A (IB-IIIB(N2) UICC8) nach radikaler Tumorresektion und mit Nachweis typischer, aktivierender *EGFR*-Mutationen ist:

- adjuvante Chemotherapie, danach abwartendes Verhalten und Nachsorge
- bei Kontraindikation gegen adjuvante Chemotherapie: abwartendes Verhalten und Nachsorge

4. 2. Studien

Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist ADAURA, eine internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie. Besondere Charakteristika der Pat. sind:

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit / Krankheitsfreies Überleben

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Studienparameter bei Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC. Die krankheitsfreie Überlebenszeit war der primäre Endpunkt von ADAURA. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts am 27. 1. 2023 waren die krankheitsfreie und die Gesamtüberlebenszeit signifikant verlängert.

Ein deutlicher Unterschied zugunsten von Osimertinib fand sich u. a. bei den ZNS-Rezidiven. Sie traten bei im Osimertinib-Arm bei 5,9% der Pat. auf, gegenüber 11,1% der Pat. im Kontrollarm.

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

4. 3. 2. 1. Nebenwirkungen

Die Daten zu den Nebenwirkungen entsprechen weitgehend denen der ersten, frühen Nutzenbewertung in dieser Indikation. Zusätzlich wurde eine COVID-19-Pneumonie als schweres unerwünschtes Ereignis dokumentiert.

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

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des Fragebogens SF-36 erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht ist ausführlich. Der Bewertungsvorschlag bei Pat. nach adjuvanter Chemotherapie bzw. bei Pat. ohne Chemotherapie aufgrund von Kontraindikationen ist inhaltlich weitgehend nachvollziehbar, nicht aber die Gruppe, die obwohl eine Chemotherapie indiziert war, diese nicht erhalten haben.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Pat.-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Osimertinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [6].

ESMO-MCBS v1.1 Osimertinib Erstlinientherapie: A

6. Kombinationstherapie

Osimertinib wird in der adjuvanten Situation als Monotherapie, nicht in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln eingesetzt.

7. Diskussion

Die jetzt vorliegenden Daten des finalen Datenschnitts bestätigen die Ergebnisse der ersten frühen Nutzenbewertung in dieser Indikation. Neue Sicherheitssignale sind nicht aufgetreten. Im Kontext dieser erneuten Nutzenbewertung sind zu diskutieren:

Wirksamkeit bei anderen EGFR-Mutationen

Offen ist auch die Frage nach der Wirksamkeit einer adjuvanten Therapie bei anderen, Osimertinib-sensitiven Mutationen. Hierzu gehören:

- G719X Mutation
- L861Q Mutation
- S768I Mutation
- A763_Y764insFQEA Mutation
- Exon19 Insertionen
- Exon 18 Insertionen und Deletionen (indels)

Langzeittherapie

Offen ist die Frage nach der optimalen Dauer einer adjuvanten Therapie mit Osimertinib.

Bei der langjährigen Therapie mit Osimertinib sind Arzneimittelinteraktionen zu beachten. Der Abbau von Osimertinib erfolgt hauptsächlich über die Enzyme CYP3A4 und CYP3A5. Die gleichzeitige Behandlung mit Osimertinib und Induktoren von CYP3A4 kann die systemische Verfügbarkeit von Osimertinib und somit dessen klinische Wirksamkeit beeinträchtigen. Darüber hinaus ist Osimertinib ein kompetitiver Inhibitor der Transporter BCRP- und P-Glykoprotein. Während einer Therapie mit Osimertinib kann die Hemmung dieser Transporter dazu führen, dass die systemische Verfügbarkeit von Arzneistoffen erhöht ist, die Substrate von P-Glykoprotein oder BCRP sind, z.B. Statine.

Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie

Die adjuvante Chemotherapie ist wirksam, aber aufgrund der vor allem mit Cisplatin assoziierten Nebenwirkungen nicht bei allen Pat. einsetzbar. Die Subgruppen-Analyse zeigen einen signifikanten Einfluss von Osimertinib auf die Gesamtüberlebenszeit sowohl bei Pat. mit adjuvanter Chemotherapie (HR 0,49) als auch bei Pat. ohne adjuvante Chemotherapie (HR 0,47).

7. Literatur

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, November 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al.: Cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer. Subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. J Thorac Oncol 5:220-228, 2010. PMID: 20027124
4. Wu YL, Tsuboi M, He J et al.: Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 383:1711-1723, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2027071](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071)
5. Tsuboi M, Herbst RS, John T et al.: Overall survival with Osimertinib in resected EGFR-mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 389:137-147, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2304594](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304594)
6. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), PD Dr. Martin Faehling (Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Esslingen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Dr. Sylvia Gütz (Ev. Diakonissenkrankenhaus Leipzig) und Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) erarbeitet.