

Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinientherapie)

Beschluss vom: 17. Januar 2019
In Kraft getreten am: 17. Januar 2019
BAnz AT 07.03.2019 B1

gültig bis: unbefristet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. Juni 2018):

TAGRISSO® ist als Monotherapie angezeigt zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).

Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nicht auf Patienten mit einer de novo T790M-Mutation des EGFR. Diese Patienten waren bereits vor der Zulassung des neuen Anwendungsgebietes vom Anwendungsgebiet umfasst (siehe Beschluss über die Nutzenbewertung von Osimertinib vom 15. September 2016).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

- a) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R¹ oder del 19²:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Osimertinib gegenüber Gefitinib oder Erlotinib:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- b) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R¹ oder del 19² (außer de novo T790M):

eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von:

- Afatinib, Gefitinib, Erlotinib,
- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed),
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie),

1 Exon 21-Substitutionsmutation

2 Exon 19-Deletion

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel,
und
- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19:

Studie FLAURA: Osimertinib versus Erlotinib/ Gefitinib ³

Mortalität

Endpunkt	Osimertinib		Erlotinib/ Gefitinib		Osimertinib vs. Erlotinib/ Gefitinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a in Monaten
Mortalität ^b					
Gesamtüberleben	279	n. e. 58 (20,8)	277	n. e. 83 (30,0)	0,63 [0,45; 0,88]; 0,006
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS) ⁱ					
	279	18,9 [15,21; 21,42] 136 (48,7)	277	10,2 [9,56; 11,14] 206 (74,4)	0,46 [0,37; 0,57]; <0,001 AD: +8,7

(Fortsetzung)

³ Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung A18-45; Ergebnisse zum Endpunkt PFS aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Endpunkt	Osimertinib			Erlotinib/ Gefitinib			Osimertinib vs. Erlotinib/ Gefitinib
	N ^d	Werte Studie n-beginn MW (SD)	Änderung Woche 36 MW ^{e,f} (SE)	N ^d	Werte Studie n-beginn MW (SD)	Änderung Woche 36 MW ^{e,f} (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^f
Morbidität – Symptomatik^b							
EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen							
Fatigue	253	32,0 (24,8)	-5,86 (0,99)	251	34,8 (25,6)	-4,95 (1,01)	-0,91 [-3,68; 1,87]; 0,520
Schmerzen	253	25,4 (27,2)	-8,49 (0,97)	251	26,7 (27,5)	-7,85 (0,99)	-0,64 [-3,35; 2,08]; 0,646
Übelkeit und Erbrechen	253	7,3 (14,9)	-2,87 (0,53)	251	7,0 (13,4)	-1,29 (0,55)	-1,59 [-3,09; -0,09]; 0,038 Hedges' g: -0,19 [-0,36; -0,01] ^g
Dyspnoe	253	24,5 (28,1)	-5,95 (1,05)	251	24,4 (27,3)	-5,52 (1,07)	-0,43 [-3,39; 2,52]; 0,773
Schlaflosigkeit	253	25,4 (28,0)	-10,81 (1,03)	251	30,1 (28,4)	-9,96 (1,06)	-0,85 [-3,76; 2,06]; 0,567
Appetitverlust	253	22,3 (28,2)	-6,36 (1,16)	251	25,0 (29,5)	-5,75 (1,18)	-0,62 [-3,87; 2,64]; 0,710
Verstopfung	253	13,2 (22,9)	-2,94 (0,88)	251	16,2 (25,2)	-3,64 (0,90)	0,69 [-1,79; 3,17]; 0,583
Diarrhö	253	5,4 (14,6)	12,71 (1,06)	251	5,6 (15,1)	12,90 (1,09)	-0,19 [-3,17; 2,79]; 0,900

(Fortsetzung)

Endpunkt	Osimertinib			Erlotinib/ Gefitinib			Osimertinib vs. Erlotinib/ Gefitinib
	N ^d	Werte Studie n-beginn MW (SD)	Änderung Woche 36 MW ^{e,f} (SE)	N ^d	Werte Studie n-beginn MW (SD)	Änderung Woche 36 MW ^{e,f} (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^f
Morbidität – Symptomatik^b							
EORTC-QLQ-LC13-Symptomskalen							
Husten	248	32,8 (27,2)	-11,37 (0,92)	252	33,5 (28,8)	-12,00 (0,92)	0,63 [-1,94; 3,20]; 0,630
Hämoptyse	248	3,9 (14,3)	-2,31 (0,30)	252	2,9 (10,7)	-1,20 (0,30)	-1,12 [-1,95; -0,29]; 0,008 Hedges' g: -0,24 [-0,41; -0,06] ^g
Dyspnoe	248	22,5 (23,1)	-3,80 (0,82)	252	25,0 (22,8)	-4,39 (0,82)	0,59 [-1,69; 2,87]; 0,613
wunder Mund	248	4,4 (13,2)	8,66 (0,95)	252	5,2 (14,4)	8,56 (0,95)	0,10 [-2,54; 2,74]; 0,941
Dysphagie	248	5,0 (14,0)	1,43 (0,70)	252	5,3 (13,9)	2,28 (0,70)	-0,85 [-2,79; 1,10]; 0,392
periphere Neuropathie	248	6,6 (15,5)	5,09 (0,86)	252	10,1 (20,1)	5,60 (0,86)	-0,51 [-2,90; 1,88]; 0,674
Alopezie	248	5,1 (15,0)	3,72 (0,77)	252	6,3 (16,4)	8,90 (0,77)	-5,18 [-7,33; -3,03]; < 0,001 Hedges' g: -0,42 [-0,60; -0,25] ^g
Schmerzen in der Brust	248	19,5 (25,3)	-6,81 (0,83)	252	20,8 (25,7)	-6,74 (0,83)	-0,07 [-2,37; 2,23]; 0,953
Schmerzen im Arm oder in der Schulter	248	17,6 (24,3)	-4,04 (0,88)	252	19,0 (26,3)	-2,59 (0,88)	-1,46 [-3,90; 0,98]; 0,240

Endpunkt	Osimertinib			Erlotinib/ Gefitinib			Osimertinib vs. Erlotinib/ Gefitinib
	N ^d	Werte Studie	Änderung	N ^d	Werte Studie	Änderung	MD [95 %-KI]

Schmerzen in anderen Körperteilen	248	23,3 (25,7)	-4,72 (0,92)	252	22,4 (25,7)	-2,79 (0,92)	-1,93 [-4,48; 0,62]; 0,138
-----------------------------------	-----	----------------	-----------------	-----	----------------	-----------------	----------------------------------

		<i>n- beginn MW (SD)</i>	<i>Woche 36 MW^{e,f} (SE)</i>		<i>n- beginn MW (SD)</i>	<i>Woche 36 MW^{e,f} (SE)</i>	p-Wert ^f
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^d							
EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen							
globaler Gesundheits-status	253	62,6 (23,3)	7,77 (0,95)	251	59,1 (22,7)	5,54 (0,97)	2,23 [-0,45; 4,91]; 0,103
physische Funktion	253	79,8 (21,5)	4,90 (0,89)	251	76,3 (20,6)	3,79 (0,91)	1,10 [-1,40; 3,60]; 0,386
Rollenfunktion	253	78,1 (27,7)	6,52 (1,07)	251	75,5 (28,6)	4,39 (1,10)	2,13 [-0,89; 5,14]; 0,166
kognitive Funktion	253	86,6 (18,4)	1,79 (0,82)	251	84,8 (19,2)	-0,66 (0,83)	2,44 [0,15; 4,74]; 0,037 Hedges' g: 0,19 [0,01; 0,36] ^g
emotionale Funktion	253	75,1 (19,9)	10,03 (0,82)	251	73,0 (21,9)	6,98 (0,83)	3,05 [0,76; 5,35]; 0,009 Hedges' g: 0,23 [0,06; 0,41] ^g
soziale Funktion	253	80,6 (24,7)	8,77 (0,97)	251	77,8 (25,9)	5,49 (0,99)	3,28 [0,55; 6,02]; 0,019 Hedges' g: 0,21 [0,03; 0,38] ^g

(Fortsetzung)

(Fortsetzung)

Endpunkt	Osimertinib		Erlotinib/ Gefitinib		Osimertinib vs. Erlotinib/ Gefitinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in	Hazard Ratio [95 %-KI]

		Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Nebenwirkungen^c					
UEs (ergänzend dargestellt)	279	0,26 [k. A.] 273 (97,8)	277	0,26 [k. A.] 271 (97,8)	–
SUEs	279	n. e. 63 (22,6)	277	n. e. 72 (26,0)	0,73 [0,52; 1,02]; 0,066
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	279	n. e. 103 (36,9)	277	n. e. 125 (45,1)	0,65 [0,50; 0,85]; 0,001
Abbruch wegen UEs	279	n. e. 37 (13,3)	277	n. e. 49 (17,7)	0,64 [0,42; 0,98]; 0,041
spezifische UEs^h					
Alaninaminotransferase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3)	279	n. e. 1 (0,4)	277	n. e. 25 (9,0)	0,04 [0,00; 0,17]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3)	279	n. e. 6 (2,2)	277	n. e. 23 (8,3)	0,24 [0,09; 0,55]; < 0,001
Dermatitis akneiform	279	n. e. 71 (25,4)	277	12,45 [k. A.] 134 (48,4)	0,41 [0,30; 0,54]; < 0,001
<p>a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>b 1. Datenschnitt 12.06.2017</p> <p>c 2. Datenschnitt 25.09.2017</p> <p>d Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>e Für Symptomatik stellt ein negativer Wert eine Verbesserung dar. Für gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt ein positiver Wert eine Verbesserung dar.</p> <p>f Berechnet mit einem MMRM mit Patient, Behandlung, Visite, Interaktion von Behandlung und Visite als erklärende Variablen und mit Wert zu Studienbeginn und Interaktion von Wert zu Studienbeginn und Visite als Kovariable. Behandlung, Visite und Interaktion von Behandlung und Visite wurden als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt in dem Modell berücksichtigt.</p> <p>g Effekt, KI: basierend auf MD und gepoolter Standardabweichung. Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>h Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.</p> <p>i Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p>					
<p>Verwendete Abkürzungen: AD: Absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; HR = Hazard Ratio; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit</p>					

(mindestens einem) Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

- b) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 (außer de novo T790M):

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19:

ca. 730 bis 1700 Patienten

- b) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 (außer de novo T790M):

ca. 130 bis 330 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tagrisso® (Wirkstoff: Osimertinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Oktober 2018):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Osimertinib sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Wird die Anwendung von Osimertinib in Betracht gezogen, muss der EGFR-Mutationsstatus mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib	81.719,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Afatinib	30.931,27 €
Erlotinib	32.865,82 €
Gefitinib	39.695,21 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 (außer de novo T790M):

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib	81.719,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Monotherapien</i>	
Afatinib	30.931,27 €
Erlotinib	32.865,82 €
Gefitinib	39.695,21 €
Gemcitabin	5.416,32 €
Vinorelbin	7.082,92 € - 8.940,36 €
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>	
<i>Cisplatin + Vinorelbin</i>	
Cisplatin	1.959,42 € - 2.427,26 €
Vinorelbin	4.631,14 € - 5.845,62 €
Gesamt	6.590,56 € - 8.272,88 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	324,43 € - 415,33 €
<i>Cisplatin + Gemcitabin</i>	
Cisplatin	1.959,42 € - 2.427,26 €
Gemcitabin	6 494,68 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Gesamt	8.454,10 – 8.921,94 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	324,43 € - 415,33 €
<i>Cisplatin + Docetaxel</i>	
Cisplatin	1.959,42 €
Docetaxel	20.741,53 €
Gesamt	22.700,95 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	324,43 € - 415,33 €
<i>Cisplatin + Paclitaxel</i>	
Cisplatin	2.216,63 €
Paclitaxel	20.837,24 €
Gesamt	23.053,87 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	551,82 € - 642,72 €
<i>Cisplatin + Pemetrexed</i>	
Cisplatin	1.959,42 €
Pemetrexed	71.587,00 €
Gesamt	73.546,42 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	447,16 € - 583,28 €
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>	
<i>Carboplatin + Vinorelbin</i>	
Carboplatin	8.514,79 €
Vinorelbin	4.631,14 € - 5.845,62 €
Gesamt	13.145,93 € - 14.360,41 €
<i>Carboplatin + Gemcitabin</i>	
Carboplatin	8.514,79 €
Gemcitabin	6.494,68 €
Gesamt	15.009,47 €
<i>Carboplatin + Docetaxel</i>	
Carboplatin	8.514,79 €
Docetaxel	20.741,53 €
Gesamt	29.256,32 €
<i>Carboplatin + Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8.514,79 €
Paclitaxel	20.837,24 €
Gesamt	29.352,03 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	227,39 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<i>Carboplatin + Pemetrexed</i>	
Carboplatin	8.514,79 €
Pemetrexed	71.587,00 €
Gesamt	80.101,79 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	122,73 € - 167,95 €
<i>Carboplatin + nab-Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8.514,45 €
nab-Paclitaxel	40.623,54 €
Gesamt	49.137,99 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2019)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr ⁴	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
entfällt					
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

⁴ rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	51	4 131 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Gemcitabin Monotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	39	3 159 €
Vinorelbin Monotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	52	4 212 €