

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	22.08.2017
Stellungnahme zu	Osimertinib (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [Ablauf Befristung] Nr. 527, A17-20, Version 1.0, Stand 28.07.2017
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Bronchialkarzinome waren 2013 bei Männern die zweithäufigste, bei Frauen die dritthäufigste maligne Erkrankung in Deutschland (1) und 2015 für 45.224 Todesfälle verantwortlich (vierthäufigste Krebstodesursache) (2). Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten nahmen in den letzten Jahren bei Männern ab, bei Frauen zu. Sie folgen damit den veränderten Rauchgewohnheiten der Geschlechter (1). Die durchschnittlichen relativen Fünf-Jahres-Überlebensraten der Erkrankung liegen bei 20,8 % für Frauen und 16,1 % für Männer (1).</p> <p>Rauchen ist für über 80 % der Fälle verantwortlich (2). Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) ist mit ca. 80 % häufigster histologischer Typ, etwa zwei Drittel der Patienten haben bereits bei Diagnose eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung (3).</p> <p>Bei NSCLC-Patienten mit Fernmetastasen oder lokoregionär fortgeschrittener und inoperabler Erkrankung besteht ein palliatives Therapiekonzept. Für Patienten in gutem Allgemeinzustand und ohne hohe Expression des PD-L1-Liganden gilt eine Platin-basierte Chemotherapie als Behandlung der ersten Wahl. Für Patienten mit hoher Expression ($\geq 50\%$) des PD-L1-Liganden ist eine Primärbehandlung mit dem PD-1-Antikörper Pembrolizumab sinnvoll (4).</p> <p>Treibermutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) bestehen bei ca. 10 % der NSCLC-Patienten, für die anaplastische Lymphomkinase (ALK) bei etwa 4–5 % und für das ROS1-Protoonkogen bei ca. 1–2 % (5). Für diese Patientengruppen ist eine Primärtherapie mit einem spezifischen Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>etabliert, bei EGFR-Mutationen erfolgt diese mit Afatinib, Erlotinib oder Gefitinib (6). Diese TKI bewirken im Vergleich zu einer Platin-basierten Chemotherapie bei verminderter Toxizität eine erhöhte Remissionsrate und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS). Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) wurde bisher nicht nachgewiesen, was aber möglicherweise durch die hohe Cross-over-Rate in den randomisierten kontrollierten Studien erklärbar ist. Die Wirksamkeit der EGFR-Antagonisten wird jedoch durch eine oft bereits innerhalb des ersten Behandlungsjahres auftretende sekundäre Resistenz limitiert. Diese Resistenz ist bei ca. 60 % der Patienten auf die Entwicklung eines Klons mit einer T790M-Punktmutation unter Anti-EGFR-Therapie zurückzuführen (7). Als systemische Zweitlinientherapie ist bei Progress unter primärer TKI-Therapie bisher eine Platin-basierte Chemotherapie etabliert (6;8).</p> <p>Osimertinib ist ein TKI mit Wirksamkeit auch bei T790M-mutiertem EGFR und als Monotherapie bei Erwachsenen zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und dem Nachweis einer positiven T790M-Mutation im EGFR. Gefordert wird die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus durch ein validiertes, robustes, zuverlässiges und sensitives Testverfahren (9).</p> <p>Der G-BA hatte Osimertinib bereits 2016 in drei unterschiedlichen Anwendungsgebieten beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit dem Nachweis einer positiven T790M-Mutation im EGFR bewertet:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI,2) nicht vorbehandelte Patienten mit einer <i>de novo</i> aufgetretenen T790M-Mutation,	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer <i>de novo</i> T790M-Mutation.</p> <p>Es wurde in diesem Verfahren kein Zusatznutzen festgestellt. Der G-BA führte in den „Tragenden Gründen“ aus, dass für die Teilpopulation nach Vorbehandlung mit einem TKI noch keine Ergebnisse aus der laufenden AURA3-Studie verfügbar waren und dass die vorgelegten Studien eine niedrigere Evidenzstufe aufwiesen ((10), S. 8).</p> <p>Beim jetzigen Verfahren handelt es sich um eine Neubewertung in der ersten der o. g. Anwendungsgebiete nach Fristablauf.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung, S. 4, S. 11	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>In diesem Verfahren soll der Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber einer ZVT bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Nachweis einer T790M-Mutation des EGFR nach einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, bewertet werden. Die Subgruppen der sehr seltenen Patienten mit <i>de novo</i> T790M-Mutation vor TKI-Therapie werden nicht bewertet.</p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="277 802 1155 1244"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 802 719 847">Indikation</th> <th data-bbox="719 802 1155 847">ZVT¹</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 847 719 1244">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</td> <td data-bbox="719 847 1155 1244"> <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 • Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie </td> </tr> </tbody> </table> <p>¹Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser ZVT zu.</p>	Indikation	ZVT ¹	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 • Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie 	
Indikation	ZVT ¹					
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 • Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie 					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewer- tung, S. 5–6, S. 12–19	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Die zulassungsrelevante Studie AURA3 (7) ist eine noch laufende multizentrische, multinationale, offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie.</p> <p>In die Studie wurden 419 Patientinnen und Patienten mit Progression nach einer vorherigen EGFR-TKI-Therapie im Verhältnis 2:1 randomisiert, davon 279 in den Osimertinib-Arm und 140 in den Vergleichsarm. Patienten im Vergleichsarm erhielten eine Platin-basierte Chemotherapie aus Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (CC). Für Patienten beider Studienarme wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung festgelegt, welche Platin-basierte Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) verabreicht werden sollte. Die Stratifizierung in der Studie erfolgte nach Ethnie (asiatisch/nicht asiatisch).</p> <p>Patienten im Osimertinib-Arm erhielten 1 x täglich 80 mg Osimertinib.</p> <p>Patienten im Vergleichsarm erhielten alle drei Wochen für maximal sechs Zyklen eine der beiden Platin-basierten Kombinationschemotherapien: Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed. Es war weiterhin eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich, diese erhielten letztlich 54 % der Patienten.</p> <p>Nach Beendigung der Therapie konnten weitere medikamentöse Therapien verabreicht werden.</p> <p>Es bleibt unklar, nach welchen Kriterien die Entscheidung für die Therapie mit Carboplatin oder mit Cisplatin getroffen wurde.</p> <p>Laut IQWiG „ist für die Studie AURA3 nicht ableitbar, dass für den Großteil der Patientinnen und Patienten, die mit Carboplatin behan-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>delt wurden, eine Behandlung mit Cisplatin tatsächlich nicht angezeigt war und somit die Behandlung gemäß der Richtlinie zur Off-Label-Indikation erfolgte. Es ist auch unklar, nach welchen Kriterien die Wahl zwischen Carboplatin oder Cisplatin stattgefunden hat. Folglich entspricht die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die vor der Randomisierung eine Therapie mit Cisplatin + Pemetrexed festgelegt wurden, den Vorgaben des G-BA für die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wird daher diese Cisplatin-Teilpopulation herangezogen. Da die Entscheidung darüber, welche Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin, jeweils mit Pemetrexed) gegeben werden soll, in der Studie AURA3 bereits vor der Randomisierung für alle Patientinnen und Patienten getroffen wurde, bleibt die Randomisierung auch für die Cisplatin-Teilpopulation erhalten.</p> <p>Auf Basis der Studie AURA3 werden daher Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber Cisplatin + Pemetrexed getroffen.“</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Kritik des IQWiG grundsätzlich zu: In einer älteren Metaanalyse zum Vergleich von Cisplatin versus Carboplatin bei fortgeschrittenem NSCLC bestand für Cisplatin eine höhere objektive Remissionsrate, und ein – allerdings nicht signifikanter – Trend zu längerem OS bei höherem emetischem Potenzial und höherer Nephrotoxizität (11).</p> <p>Der nicht signifikante Trend im OS war jedoch quantitativ gering (HR 1,07) und die Bevorzugung von Carboplatin bei vielen Patienten mit erhöhtem Nebenwirkungsrisiko entspricht auch der Versorgungsrealität in Europa.</p> <p>Dies kann die Ergebnissicherheit der vorliegenden AURA3-Studie beeinflussen. Angesichts des moderaten Wirksamkeitsunterschie-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Mod- ul 4A S. 197	<p>des zwischen Carboplatin und Cisplatin (11) und der negativen Interaktionstests für OS, PFS und Ansprechrate zwischen der Cisplatin- und der Carboplatin-Population in der AURA3-Studie hält die AkdÄ jedoch eine Bewertung des Gesamtkollektivs für gerechtfertigt.</p> <p>Die in die Studie AURA3 eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt, überwiegend weiblich (etwa 66 %) und asiatischer Herkunft (ca. 65 %). Fast alle Patientinnen und Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung, bei ca. 34,4 % lagen Hirnmetastasen vor. Im Osimertinib-Arm war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch zum zweiten Datenschnitt mit 54,8 % niedriger als im Vergleichsarm mit 93,6 %. Der häufigste Grund für den Therapieabbruch war in beiden Studienarmen die Krankheitsprogression.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren OS, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 19	<p><u>Kritik an der Studie</u></p> <p>Durch das offene Studiendesign besteht ein erhebliches Verzerrungspotenzial für die Erhebung der Toxizität, der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (12).</p> <p>Es wurden nur Patienten in gutem oder gering reduziertem Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) 0 oder 1 in die Studie aufgenommen. Auf Patienten mit einem ECOG-PS > 1 sind diese Ergebnisse deshalb nicht übertragbar.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Anteil von Patienten asiatischer Herkunft ist hoch (65 %). Die hierzu vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Subgruppenanalysen ergeben für die relevanten Endpunkte keinen Beleg für eine Interaktion; ein Einfluss auf die Ergebnissicherheit für die Versorgungsrealität in Deutschland ist aber nicht auszuschließen.</p> <p>Der Fragebogen EORTC QLQ-LC13 wurde entwickelt zur Erfassung von Symptomen (bspw. Husten, Hämoptysen, Dyspnoe und Schmerz), die mit einem NSCLC assoziiert sein können, und zur Erfassung von Nebenwirkungen konventioneller Chemo- und Radiotherapie (bspw. Haarverlust, Polyneuropathie, Stomatitis, Dysphagie) (13). Hierdurch werden auch bekannte Nebenwirkungen der zytotoxischen Chemotherapie erfasst, welche in den Endpunkten zur Sicherheit bereits abgedeckt werden.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewer- tung, S. 6–9, S. 21–33</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt den vom IQWiG in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkten zu, betrachtet aber jeweils die Gesamtpopulation.</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Für den Endpunkt OS legt der pU Daten vor zum Datenschnitt 15.04.2016 und 02.09.2016. Es ergab sich zum Datenschnitt 02.09.2016 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Medianes Überleben in Monaten: Osimertinib: nicht erreicht (n. e.) vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (CC): n. e. (Hazard Ratio (HR) 0,74; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,50–1,10; p = 0,13). 67 % der Patienten aus dem Chemotherapie-Arm wechselten in den Osimertinib-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Arm. Diese hohe Cross-over-Rate hat vermutlich zu einer Verzerrung des OS zuungunsten von Osimertinib geführt.</p> <p>Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU nur Daten zum Datenschnitt 15.04.2016 und nicht zum Datenschnitt 02.09.2016 vor, obwohl diese Daten weiter erhoben wurden. Für die Endpunkte werden vom pU sowohl Mittelwertdifferenzen als auch Responderaten analysiert. Laut IQWiG geht allerdings in die Responderanalysen ein Großteil der randomisierten Patienten nicht ein. Es werden deshalb auch hier nur die Ergebnisse zu den Mittelwertdifferenzen nach der „Mixed effect Model Repeat Measurement“(MMRM)-Methode betrachtet.</p> <p>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)</p> <p>Es wird sowohl die Mittelwertdifferenz (MWD) im zeitlichen Verlauf, also zwischen Studienbeginn und Woche 24 für beide Therapieoptionen, als auch Therapieabbruch zugrunde gelegt. Allerdings ist die MWD nur für den Endpunkt Schmerzmedikation bis zum Therapieabbruch berechenbar; daher wird hier für die anderen Endpunkte die Zeit bis zu Woche 24 zugrunde gelegt.</p> <p>Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib gegenüber CC bei folgenden Endpunkten:</p> <p>EORTC QLQ-LC13</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe (MWD -7,36; 95 % CI -10,05 bis -4,67; p < 0,001) • wunder Mund (MWD -3,00; 95 % CI -5,75 bis -0,25; p < 0,032) • Dysphagie (MWD -4,25; 95 % CI -6,24 bis -1,97; p < 0,001) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • periphere Neuropathie (MWD -2,80; 95 % CI -5,59 bis -0,02; p = 0,049) • Haarausfall (MWD -4,26; 95 % CI -6,50 bis -2,02; p < 0,001) • Hämoptyse (MWD -1,21; 95 % CI -2,09 bis -0,33; p = 0,007) • Husten (MWD -6,10; 95 % CI -9,43 bis -2,77; p < 0,001) • Schmerzen im Arm oder in der Schulter (MWD -4,12; 95 % CI -7,08 bis -1,15; p = 0,007) • Schmerzen in anderen Körperteilen (MWD -4,64; 95 % CI -7,93 bis -1,35; p = 0,006) • Schmerzen in der Brust (MWD -5,77; 95 % CI -8,53 bis -3,01; p < 0,001) <p>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erschöpfung (MWD -10,49; 95 % CI -14,62 bis -6,36; p < 0,001) • Übelkeit und Erbrechen (MWD -5,54; 95 % CI -7,96 bis -3,12; p = 0,006) • Schmerzen (MWD -5,85; 95 % CI -9,80 bis -1,91; p = 0,004) • Appetitverlust (MWD -8,23; 95 % CI -12,88 bis -3,59; p < 0,001) • Dyspnoe (MWD -6,79; 95 % CI -10,83 bis -2,75; p = 0,001) • Schlaflosigkeit (MWD -7,59; 95 % CI -11,77 bis -3,40; p < 0,001) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Verstopfung (MWD –5,79; 95 % CI –9,55 bis –2,03; p = 0,003) • Diarrhö (MWD 8,07; 95 % CI 4,83–11,30; p < 0,001) <p>Für den Endpunkt Schmerzmedikation zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (MWD –1,07; 95 % CI –9,10 bis 6,97; p = 0,793).</p> <p><u>EORTC QLQ-C30</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • globaler Gesundheitsstatus (MWD 9,05; 95 % CI 5,42–12,68; p < 0,001) • physische Funktion (MWD 7,88; 95 % CI 4,38–11,38; p < 0,001) • Rollenfunktion (MWD 11,24; 95 % CI 6,59–15,89; p < 0,001) • emotionale Funktion (MWD 4,62; 95 % CI 1,55–7,69; p = 0,003) • kognitive Funktion (MWD 5,97; 95 % CI 3,04–8,89; p < 0,001) • soziale Funktion (MWD 7,75; 95 % CI 3,92–11,57; p < 0,001) <p><u>Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)</u></p> <p>EQ-5D-5L VAS (MWD 6,07; 95 % CI 2,43-9,79; p = 0,001)</p> <p>Klinisch relevant waren MWD-Unterschiede, bei welchen das 95 % CI des Hedges' g komplett außerhalb des Intervalls –0,2 und +0,2 lag. Dies traf zu für die Endpunkte Dyspnoe, Haarausfall und Brustschmerz des EORTC QLQ-LC13 und Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe, globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion des EORTC QLQ-C30, jeweils zugunsten von Osimertinib.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sicherheit</p> <p>Für die Endpunkte UE und Abbruch wegen UE zeigen sich in den Überlebenszeitanalysen mit Datenschnitt am 02.09.2016 jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Häufigkeit.</p> <p>Für den Endpunkt schwerwiegende UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib gegenüber einer Platin-basierter Chemotherapie in der Häufigkeit (Osimertinib: 23,3 %; Chemotherapie: 25,7 %; Odds Ratio 0,47; 95 % CI 0,31–0,73); $p < 0,001$) und für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ebenfalls ein signifikanter Unterschied (Osimertinib: 29,4 %; Chemotherapie: 47,1 %; Odds Ratio 0,31; 95 % CI 0,22–0,43); $p < 0,001$).</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Für den patientenrelevanten Endpunkt OS bestand zum Datenschnitt am 02.09.2016 kein statistisch signifikanter Unterschied. Die hohe Cross-over-Rate in dieser Studie bewirkt vermutlich eine Verzerrung zuungunsten von Osimertinib.</p> <p>Es fanden sich deutliche Vorteile für Osimertinib in mehreren Endpunkten zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen. Bezüglich dieser Endpunkte ist allerdings die Ergebnissicherheit eingeschränkt, da es sich um eine Einzelstudie handelt, das Design offen war und die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht über den Zeitraum bis zum 02.09.2016 analysiert wurde.</p> <p>Dennoch rechtfertigen diese Daten aus Sicht der AkdÄ einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Osimertinib im</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleich zu einer Platin-basierten Chemotherapie als Behandlung des metastasierten NSCLC bei erwachsenen Patienten mit Tumoren mit Nachweis einer T790M-Mutation des EGFR und nach Progress auf eine Behandlung mit EGFR-TKI. Weitere Daten sollten nach Abschluss der Studie vorgelegt werden.	
	<p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Osimertinib im Vergleich zu einer Platin-basierten Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI und Nachweis einer T790M-Mutation des EGFR.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?_blob=publicationFile (letzter Zugriff: 22. August 2017). Berlin, Stand: November 2016.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Gesundheit in Deutschland: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?_blob=publicationFile (letzter Zugriff: 22. August 2017). Berlin, Stand: November 2015.
3. Reck M, Heigener DF, Mok T et al.: Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. Lancet 2013; 382: 709-719.
4. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1823-1833.
5. Bansal P, Osman D, Gan GN et al.: Recent advances in targetable therapeutics in metastatic non-squamous NSCLC. Front Oncol 2016; 6: 112.

6. European Society for Medical Oncology (ESMO): eUpdate – Metastatic Non-small-cell Lung Cancer Algorithms: <http://esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/eUpdate-Treatment-Algorithms> (letzter Zugriff: 22. August 2017). Viganello - Lugano 2017.
7. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ et al.: Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med 2017; 376: 629-640.
8. Novello S, Barlesi F, Califano R et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27: v1-v27.
9. AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Tagrisso® 40 mg, 80 mg Filmtabletten". Stand: April 2017.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Osimertinib: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3972/2016-09-15_AM-RL-XII_Osimertinib_D-219_TrG.pdf (letzter Zugriff: 22. August 2017). Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 15. September 2016.
11. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al.: Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 847-857.
12. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. JAMA 2010; 304: 793-794.
13. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S et al.: The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC study group on quality of life. Eur J Cancer 1994; 30A: 635-642.