

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib

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

(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.