



(20518) TAGRISSO, AstraZeneca AG

Änderung der Limitierung von TAGRISSO per 1. Dezember 2024

1 Zulassung Swissmedic

TAGRISSO wurde von Swissmedic per 11. Juli 2016 zugelassen und war bisher in folgenden Indikationen vergütet:

„TAGRISSO (Osimertinib) als Monotherapie ist indiziert für:

- die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen.
- die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR-T790M-Mutation, bei denen es während oder nach einer EGFR-TKI-Therapie zur Krankheitsprogression gekommen ist.“

Neu wird die Vergütung in folgender Indikation beantragt:

„TAGRISSO (Osimertinib) ist indiziert in Kombination mit:

- Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-plattenepithelalem NSCLC mit EGFR Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen (siehe «Klinische Wirksamkeit»).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Osimertinib ist ein Tyrosinkinasehemmer (TKI). Osimertinib ist ein oraler, potenter und selektiver irreversibler Inhibitor von EGFR mit sensibilisierenden Mutationen (EGFRm) und der TKI-Resistenzmutation T790M.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Osimertinib eine hohe Wirksamkeit und hemmende Aktivität gegen EGFR für eine Reihe von klinisch relevanten Zelllinien des NSCLC mit sensibilisierenden EGFR-Mutationen und T790M-Mutation (IC₅₀ von 6 nM bis 54 nM gegen phospho-EGFR) besitzt. Dies führt zu einer Hemmung des Zellwachstums, während die Wirkung auf EGFR in Wildtyp-Zelllinien (IC₅₀ 480 nM bis 1.8 µM gegen phospho-EGFR) deutlich geringer ist. *In-vivo* führte die orale Verabreichung von TAGRISSO in NSCLC Xenograftmodellen und transgenen Lungentumor-Mausmodellen mit EGFRm und T790M zu einer Tumorverkleinerung.

(Quelle: Fachinformation TAGRISSO Stand Dezember 2023)

Krankheitsbild

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. [...]

Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung und systemische Therapie, häufig kombiniert als multimodales Konzept. Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) haben in frühen und in einem Teil der fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. Für die grosse Mehrzahl von Patienten im Stadium IIIB/C und IV ist die Therapie nicht kurativ. In den letzten Jahren hat die Integration von Immuncheckpoint- und Kinase-Inhibitoren im Zusammenhang mit prädiktiven Biomarkern die Prognose vieler Patienten deutlich verbessert. [...]

Im Zeitraum 2017 – 2019 machten NSCLC etwa 79% aller Lungenkrebsfälle aus, die über Kliniken, Praxen oder Pathologien an die Krebsregister gemeldet wurden. [...]

(Quelle: Onkopedia Leitlinien, Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Stand November 2022)

Standard of Care

Für das EGFR mutierte NSCLC mit Exon 10 Deletion oder L858R Mutation werden in erster Linie EGFR-TKI eingesetzt. Einige Leitlinien favorisieren Osimertinib, andere unterscheiden nicht zwischen den einzelnen Wirkstoffen (vgl. Medizinische Leitlinien). In der Schweiz sind die folgenden Wirkstoffe zugelassen und werden vergütet:

Gefitinib (IRESSA)
Erlotinib (TARCEVA)
Afatinib (GIOTRIF)
Osimertinib (TAGRISSO)

Studienlage

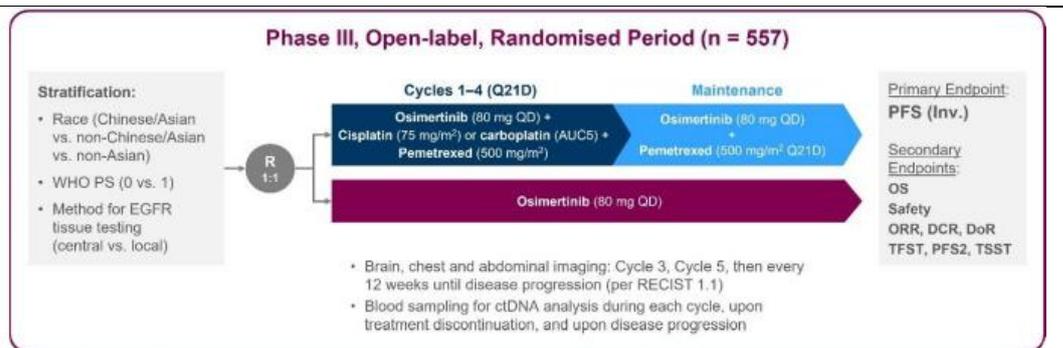
In einer offenen, aktiv kontrollierten, randomisierten Phase-III-Studie wurde die Therapie von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin mit einer Osimertinib Monotherapie bei Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC verglichen. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.

Studie 1 – FLAURA2

Planchard D et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2023

Jänne PA. et al. CNS Efficacy of Osimertinib With or Without Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2023

Design	Die Wirksamkeit und Sicherheit von TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie bei der Behandlung von Patienten mit EGFR-mutationspositivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die keine vorherige systemische Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung erhalten hatten und nicht geeignet waren für eine kurative Lokalthherapie, wurde in dieser randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Studie untersucht.
Intervention	<i>Die Patienten wurden in einen der folgenden Behandlungsarme randomisiert (1:1):</i> <ul style="list-style-type: none">- TAGRISSO (80 mg) oral einmal täglich kombiniert mit Pemetrexed (500 mg/m²) und, nach Wahl des Prüfarztes, Cisplatin (75 mg/m²) oder Carboplatin (AUC5) intravenös am Tag 1 von 21-Tages-Zyklen für 4 Zyklen, gefolgt von TAGRISSO (80 mg) oral einmal täglich und Pemetrexed (500 mg/m²) intravenös alle 3 Wochen (n=279)- TAGRISSO (80 mg) oral einmal täglich (n=278) (Information aus der Fachinformation)
	Das Studiendesign ist in der nachfolgenden Abbildung dargestellt:



Cross-Over war nicht erlaubt.
(Quelle: Clinical Overview)

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ethnischer Zugehörigkeit (chinesisch/asiatisch, nicht-chinesisch/asiatisch oder nicht-asiatisch), WHO-Leistungsstatus (0 oder 1) und Methode der Gewebediagnostik (zentral oder lokal). Die Patienten erhielten die Studientherapie so lange, bis eine Unverträglichkeit auftrat oder der Prüfarzt feststellte, dass die Behandlung keinen klinischen Nutzen mehr für den Patienten hatte.

Die demografischen Daten und Krankheitsmerkmale der gesamten Studienpopulation zum Baseline-Zeitpunkt waren folgende: medianes Alter 61 Jahre (Bereich 26 - 85 Jahre), ≥ 75 Jahre alt (8%), weiblich (61%), Asiaten (64%), Kaukasier (28%), nie Raucher (66%). Alle Patienten wiesen einen WHO-Leistungsstatus von 0 oder 1 auf. Bei 49% der Patienten lag eine metastasierte Knochenkrankung vor, 53% der Patienten hatten extrathorakale Metastasen und 20% hatten Lebermetastasen. 41% der Patienten wiesen ZNS-Metastasen auf (identifiziert durch den Prüfarzt auf Basis der ZNS-Läsionsstelle zum Baseline-Zeitpunkt, Anamnese und/oder frühere Operation und/oder frühere Strahlentherapie gegen ZNS-Metastasen) (Informationen aus der Fachinformation).

Wichtigste Einschlusskriterien:

- ≥ 18 Jahre (≥ 20 Jahre in Japan)
- Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC
- Keine vorgängige systemische Therapie für fortgeschrittene Linien
- Nichtsquamöses NSCLC mit EGFR Exon 19 Deletion oder L858R Mutation (alleine oder in Kombination mit anderen EGFR Mutationen)
- WHO-Leistungsstatus 0 oder 1

Wichtigste Ausschlusskriterien:

- Vorherige Behandlung mit einem EGFR-TKI

Statistik:

Es wurde hierarchisches Testen angewendet. Nur wenn Signifikanz für das PFS gezeigt werden konnte, wurde auch das OS getestet.

Nachfolgend sind die Resultate der primären Analyse dargestellt (Data-Cutoff 03. April 2023).

Zu diesem Zeitpunkt betrug die mediane Therapiedauer 22.3 Monate in der Osimertinib-Chemotherapiegruppe und 19.3 Monate in der Osimertinibgruppe.

In der Osimertinib-Chemotherapiegruppe erhielten die Patienten eine mediane Anzahl von 4 Zyklen Carboplatin oder Cisplatin und eine mediane Anzahl von 12 Pemetrexed Zyklen.

Eine finale Analyse des OS ist geplant, wenn ungefähr 334 Todesfälle eingetroffen sind (über beide Gruppen). Dies entspricht einer Datenmaturität von ca. 60%.

<p>Primärer Endpunkt</p>	<p>Der primäre Endpunkt war das vom Prüfarzt gemäss RECIST 1.1 beurteilte PFS. Es wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur objektiven Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Die mediane Follow-Up Zeit betrug 19.5 Monate in der Osimertinib-Chemotherapiegruppe und 16.5 Monate in der Osimertinib Gruppe. Progression oder der Tod trat in 120 Patienten (43%) bzw. 166 Patienten (60%) ein (Datenmaturität von 51%).</p> <p><i>TAGRISSE in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS gegenüber der TAGRISSE-Monotherapie (51% Maturität; HR = 0.62, 95%-KI: 0.49, 0.79; p < 0.0001; Median 25.5 Monate vs. 16.7 Monate). Eine Sensitivitätsanalyse des PFS erfolgte mittels BICR und zeigte ein medianes PFS von 29.4 Monaten unter TAGRISSE in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu 19.9 Monaten unter TAGRISSE-Monotherapie. Diese Analyse zeigte einen zur Prüfarztbeurteilung konsistenten Behandlungseffekt (HR 0.62; 95%-KI: 0.48, 0.80).</i></p> <p>(Quelle: Fachinformation)</p>																																																																																														
<p>Sekundäre Endpunkte</p>	<p>Sekundäre Endpunkte waren Overall Survival (OS), Objective Response (OR), Duration of Response (DoR), Disease Control, Depth of Response und zweites PFS. Auch die Sicherheit wurde untersucht.</p> <p><i>Zum Zeitpunkt der ersten Zwischenanalyse des OS (Datenstichtag 03. April 2023), zeigte sich kein signifikanter Unterschied im OS für Patienten im Studienarm TAGRISSE in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu Patienten im TAGRISSE-Monotherapie-Arm (27% Maturität; HR = 0.90, 95%-KI: 0.65, 1.24; p = 0.5238) (Quelle: Fachinformation).</i></p> <p>71 Patienten in der Osimertinib-Chemotherapiegruppe und 78 Patienten in der Osimertinibgruppe waren verstorben.</p> <p>Nach 12 Monaten betrug das OS 98% (95% KI, 84 bis 92) bzw. 92% (95% KI, 88 bis 95). Nach 24 Monaten betrug das OS 79% (95% KI, 73 bis 83) bzw. 73% (95% KI, 67 bis 78).</p> <p>Eine Zusammenfassung einiger Endpunkte findet sich in der nachfolgenden Darstellung:</p> <table border="1" data-bbox="443 1339 1481 2094"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Efficacy end points (FAS)</th> <th colspan="2">Analysis according to the Investigator</th> <th colspan="2">Analysis according to Central Review</th> </tr> <tr> <th>Osimertinib + Plat-Osimertinib Monther-Osimertinib + Platinum-Pemetrexed apy (N=278) (N=279)</th> <th>Osimertinib + Platinum-Pemetrexed (N=279)</th> <th>Osimertinib + Platinum-Pemetrexed (N=278)</th> <th>Osimertinib Monther-apy (N=278)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median progression-free survival (95% CI) — mo</td> <td>25.5 (24.7–NC)</td> <td>16.7 (14.1–21.3)</td> <td>29.4 (25.1–NC)</td> <td>19.9 (16.6–25.3)</td> </tr> <tr> <td>Hazard ratio for disease progression or death (95% CI)</td> <td>0.62 (0.49–0.79)</td> <td>—</td> <td>0.62 (0.48–0.80)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Progression-free survival (95% CI) — %</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> At 12 mo</td> <td>80 (74–84)</td> <td>66 (60–71)</td> <td>80 (75–84)</td> <td>67 (61–73)</td> </tr> <tr> <td> At 18 mo</td> <td>71 (65–76)</td> <td>49 (42–54)</td> <td>71 (65–76)</td> <td>54 (48–60)</td> </tr> <tr> <td> At 24 mo</td> <td>57 (50–63)</td> <td>41 (35–47)</td> <td>62 (55–68)</td> <td>47 (40–53)</td> </tr> <tr> <td>Objective response (95% CI) — %</td> <td>83 (78–87)</td> <td>76 (70–80)</td> <td>92 (88–95)</td> <td>83 (78–87)</td> </tr> <tr> <td>Best objective response — no. (%)‡</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Complete response</td> <td>1 (<1)</td> <td>2 (1)</td> <td>2 (1)</td> <td>1 (<1)</td> </tr> <tr> <td> Partial response</td> <td>231 (83)</td> <td>208 (75)</td> <td>254 (91)</td> <td>229 (82)</td> </tr> <tr> <td> Stable disease for ≥35 days§</td> <td>34 (12)</td> <td>51 (18)</td> <td>10 (4)</td> <td>29 (10)</td> </tr> <tr> <td> Disease progression</td> <td>1 (<1)</td> <td>9 (3)</td> <td>3 (1)</td> <td>12 (4)</td> </tr> <tr> <td> Death¶</td> <td>6 (2)</td> <td>3 (1)</td> <td>6 (2)</td> <td>3 (1)</td> </tr> <tr> <td> Could not be evaluated</td> <td>6 (2)</td> <td>5 (2)</td> <td>4 (1)</td> <td>4 (1)</td> </tr> <tr> <td>Disease control (95% CI) — % </td> <td>95 (92–98)</td> <td>94 (90–96)</td> <td>95 (92–98)</td> <td>93 (90–96)</td> </tr> <tr> <td>Median duration of response (95% CI) — mo**</td> <td>24.0 (20.9–27.8)</td> <td>15.3 (12.7–19.4)</td> <td>28.3 (23.7–NC)</td> <td>21.0 (17.8–NC)</td> </tr> <tr> <td>Continued response (95% CI) — %</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Efficacy end points (FAS)	Analysis according to the Investigator		Analysis according to Central Review		Osimertinib + Plat-Osimertinib Monther-Osimertinib + Platinum-Pemetrexed apy (N=278) (N=279)	Osimertinib + Platinum-Pemetrexed (N=279)	Osimertinib + Platinum-Pemetrexed (N=278)	Osimertinib Monther-apy (N=278)	Median progression-free survival (95% CI) — mo	25.5 (24.7–NC)	16.7 (14.1–21.3)	29.4 (25.1–NC)	19.9 (16.6–25.3)	Hazard ratio for disease progression or death (95% CI)	0.62 (0.49–0.79)	—	0.62 (0.48–0.80)	—	Progression-free survival (95% CI) — %					At 12 mo	80 (74–84)	66 (60–71)	80 (75–84)	67 (61–73)	At 18 mo	71 (65–76)	49 (42–54)	71 (65–76)	54 (48–60)	At 24 mo	57 (50–63)	41 (35–47)	62 (55–68)	47 (40–53)	Objective response (95% CI) — %	83 (78–87)	76 (70–80)	92 (88–95)	83 (78–87)	Best objective response — no. (%)‡					Complete response	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	1 (<1)	Partial response	231 (83)	208 (75)	254 (91)	229 (82)	Stable disease for ≥35 days§	34 (12)	51 (18)	10 (4)	29 (10)	Disease progression	1 (<1)	9 (3)	3 (1)	12 (4)	Death¶	6 (2)	3 (1)	6 (2)	3 (1)	Could not be evaluated	6 (2)	5 (2)	4 (1)	4 (1)	Disease control (95% CI) — %	95 (92–98)	94 (90–96)	95 (92–98)	93 (90–96)	Median duration of response (95% CI) — mo**	24.0 (20.9–27.8)	15.3 (12.7–19.4)	28.3 (23.7–NC)	21.0 (17.8–NC)	Continued response (95% CI) — %				
Efficacy end points (FAS)	Analysis according to the Investigator		Analysis according to Central Review																																																																																												
	Osimertinib + Plat-Osimertinib Monther-Osimertinib + Platinum-Pemetrexed apy (N=278) (N=279)	Osimertinib + Platinum-Pemetrexed (N=279)	Osimertinib + Platinum-Pemetrexed (N=278)	Osimertinib Monther-apy (N=278)																																																																																											
Median progression-free survival (95% CI) — mo	25.5 (24.7–NC)	16.7 (14.1–21.3)	29.4 (25.1–NC)	19.9 (16.6–25.3)																																																																																											
Hazard ratio for disease progression or death (95% CI)	0.62 (0.49–0.79)	—	0.62 (0.48–0.80)	—																																																																																											
Progression-free survival (95% CI) — %																																																																																															
At 12 mo	80 (74–84)	66 (60–71)	80 (75–84)	67 (61–73)																																																																																											
At 18 mo	71 (65–76)	49 (42–54)	71 (65–76)	54 (48–60)																																																																																											
At 24 mo	57 (50–63)	41 (35–47)	62 (55–68)	47 (40–53)																																																																																											
Objective response (95% CI) — %	83 (78–87)	76 (70–80)	92 (88–95)	83 (78–87)																																																																																											
Best objective response — no. (%)‡																																																																																															
Complete response	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	1 (<1)																																																																																											
Partial response	231 (83)	208 (75)	254 (91)	229 (82)																																																																																											
Stable disease for ≥35 days§	34 (12)	51 (18)	10 (4)	29 (10)																																																																																											
Disease progression	1 (<1)	9 (3)	3 (1)	12 (4)																																																																																											
Death¶	6 (2)	3 (1)	6 (2)	3 (1)																																																																																											
Could not be evaluated	6 (2)	5 (2)	4 (1)	4 (1)																																																																																											
Disease control (95% CI) — %	95 (92–98)	94 (90–96)	95 (92–98)	93 (90–96)																																																																																											
Median duration of response (95% CI) — mo**	24.0 (20.9–27.8)	15.3 (12.7–19.4)	28.3 (23.7–NC)	21.0 (17.8–NC)																																																																																											
Continued response (95% CI) — %																																																																																															

At 12 mo	80 (74–84)	64 (57–70)	81 (76–86)	73 (66–78)
At 18 mo	69 (62–75)	44 (37–51)	70 (63–75)	56 (49–63)
At 24 mo	49 (41–57)	35 (27–42)	56 (48–64)	45 (36–52)

In der Fachinformation finden sich die folgenden Angaben zu einer zweiten Zwischenanalyse des OS:

«Eine zweite Zwischenanalyse des OS (Datenstichtag 08. Januar 2024) ergab eine HR von 0.75 zugunsten von TAGRISSO kombiniert mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie (41 % Maturität; 95%-KI: 0.57, 0.97; $p = 0.0280$), die keine formale statistische Signifikanz erreichte.»

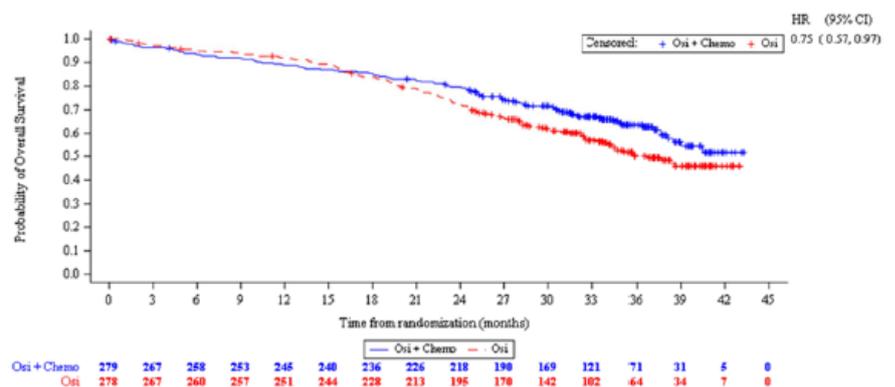
Im «Clinical Assessment Report» von Swissmedic werden folgende Angaben zu dieser zweiten Zwischenanalyse gemacht:

“[...]The OS maturity increased from 26.8% to 40.6% with a total of 226 OS events across both arms (information fraction increased from 44.6% to 67.7%).

This were the results at the updated OS analysis (08 Feb 2024):

35.8% vs 45.3% OS events, HR 0.75 95% CI 0.57, 0.97, $p = 0.0280$ (and thus not crossing the boundary of < 0.000001), median OS not reached in the osimertinib + CHT vs 36.7 months in the osimertinib arm.”

Figure 1 Overall Survival, Kaplan-Meier Plot (FAS) (DCO 08 January 2024)



Als explorative Endpunkte wurden das ZNS PFS, ZNS ORR, ZNS DoR, ZNS Disease Control Rate und ZNS Tumorverkleinerung in Patienten mit ZNS Metastasen zu «Baseline» ausgewertet. Die p-Werte sind nominal.

Patienten mit ≥ 1 messbaren und/oder nicht messbaren ZNS Läsion zu Baseline wurde in das ZNS «full analysis set (cFAS)» eingeschlossen. Patienten mit ≥ 1 einer messbaren ZNS Läsion bildeten das ZNS «evaluable-for-response (cEFR) set».

118 Patienten des Kombinationsarms und 104 Patienten des Monotherapiearms bildeten das cFAS, 40 und 38 Patienten das cEFR Set.

Die mediane Follow-Up Zeit für das ZNS PFS betrug 20.1 Monate im Kombinationsarm und 13.9 Monate im Monotherapiearm für das cFAS. Die Maturität betrug 27%. Die Daten zur ZNS Progression sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

TABELLE 2. ZNS-Progressionsstatus nach BICR-Bewertung und Gründe für die ZNS-Progression (cFAS und cEFR)				
Progression Status	FLAURA2 cFAS (n =222)		FLAURA2 cEFR (n =78)	
	Osimertinib Plus Platinum-Pemetrexed (n = 118)	Osimertinib Monotherapy (n = 104)	Osimertinib Plus Platinum-Pemetrexed (n = 40)	Osimertinib Monotherapy (n = 38)
CNS progression, No. (%)	28 (24)	31 (30)	11 (28)	18 (47)
CNS RECIST progression ^a	11 (9)	20 (19)	5 (13)	13 (34)
In existing target CNS lesions ^b	2 (2)	7 (7)	2 (5)	7 (18)
In existing nontarget CNS lesions ^c	0	4 (4)	0	3 (8)
In new CNS lesions ^d	9 (8)	12 (12)	3 (8)	6 (16)
Death in the absence of CNS progression	17 (14)	11 (11)	6 (15)	5 (13)
No CNS progression, No. (%)	90 (76)	73 (70)	29 (73)	20 (53)
Censored CNS RECIST progression because of missing visits ^e	1 (1)	0	0	0
Censored death because of missing visits ^f	13 (11)	16 (15)	8 (20)	4 (11)
CNS progression-free at time of analysis	71 (60)	55 (53)	20 (50)	14 (37)
Withdrawn consent	4 (3)	2 (2)	1 (3)	2 (5)
Discontinued study because of other reasons	1 (1)	0	0	0
Median CNS PFS, months (95% CI)	30.2 (28.4 to NC)	27.6 (22.1 to NC)	NR (23.0 to NC)	17.3 (13.9 to NC)
Hazard ratio (95% CI)	0.58 (0.33 to 1.01)		0.40 (0.19 to 0.84)	
Nominal two-sided P	P=0.0548		P=0.0157	

Abbreviations: BICR, blinded independent central review; cEFR, CNS evaluable-for-response set; cFAS, CNS full analysis set; NC, not calculable; NR, not reached; PFS, progression-free survival.

Sicherheit / Verträglichkeit

Fachinformation

«[...] Die Sicherheit von TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie basiert auf Daten von 276 Patienten mit EGFR-mutationspositivem NSCLC (FLAURA2 Kombinationstherapie-Arm) und entsprach derjenigen von TAGRISSO als Monotherapie und den bekannten Sicherheitsprofilen von Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen unter Behandlung mit TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie, waren Ausschlag (49%), Diarrhoe (43%), Stomatitis (31%), Paronychie (27%) und trockene Haut (24%). Die meisten unerwünschten Wirkungen waren vom Schweregrad 1 oder 2. Die aufgetretenen unerwünschten Wirkungen vom Grad 3 und Grad 4 betrug 29.7% bzw. 5.8%. Bei 7.2% der Patienten wurden Dosisreduktionen aufgrund von unerwünschten Wirkungen vorgenommen. Das Absetzen der Behandlung aufgrund von unerwünschten Wirkungen oder auffälligen Laborparametern erfolgte bei 3.3% der Patienten. [...]»

Studie 1

Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch von Osimertinib war Krankheitsprogression (25% in der Osimertinib-Chemotherapiegruppe und 43% in der Osimertinibgruppe und unerwünschte Wirkungen (11% vs. 6%).

Unerwünschte Wirkungen waren der häufigste Grund für Therapieabbrüche von Carboplatin oder Cisplatin (47 Patienten, 17%) und Pemetrexed (119 Patienten, 43%).

In die Sicherheits-Analyse wurden 551 Patienten eingeschlossen.

Unerwünschte Wirkungen von Grad 3 oder höher traten in 176 Patienten (64%) der Osimertinib-Chemotherapiegruppe und in 75 Patienten (27%) der Osimertinibgruppe auf. Hämatologische toxische Effekte traten in 197 Patienten (71%) der Osimertinib-Chemotherapiegruppe und in 66 Patienten (24%) der Osimertinibgruppe auf. Interstitielle Lungenerkrankungen oder Pneumonitis in 9 Patienten (3%) und 10 Patienten (4%) und kardiale Effekte in 26 Patienten (9%) und 10 Patienten (4%).

Schwere unerwünschte Wirkungen traten in 104 Patienten (38%) und 53 Patienten (19%) auf. Unerwünschte Wirkungen die zum Tod führten und vom Prüfer als „possibly causally related to trial treatment“ eingestuft wurden traten in 5 Patienten der Osimertinib-Chemotherapiegruppe und in 1 Patient der Osimertinibgruppe auf.

Unerwünschte Wirkungen die zum Therapieabbruch von Osimertinib führten traten in 30 Patienten (11%) bzw. in 17 Patienten (6%) auf.

Im **Parteiöffentlichen Evaluationsbericht** findet sich folgende Übersicht zu den unerwünschten Wirkungen:

2.4.2.2 Osimertinib + CHT in FLAURA2 vs pooled Osimertinib safety data (incl. Monotherapy arm of FLAURA2)

The rate of grade ≥ 3 AEs, grade 5 AEs, SAEs, AEs leading to dose modification, dose reduction or dose interruption of osimertinib was higher in the experimental arm of FLAURA2 as compared to the osimertinib monotherapy pool:

	FLAURA2 Osimertinib + CHT (n=276)	FLAURA2 Osimertinib (n=275)	Osimertinib monotherapy safety pool (n=1813)
Any AE \geq Grade 3	63.8%	27.3%	37.2%
Any AE with outcome of death	6.5%	2.9%	3.8%
Any SAE	37.7%	19.3%	28.7%
Any AE leading to discontinuation of osimertinib	10.9%	6.2%	10.7%
Any AE leading to dose modification of osimertinib	47.5%	20.4%	27.7%
Any AE leading to dose reduction of osimertinib	9.8%	2.9%	5.3%
Any AE leading to dose interruption of osimertinib	43.5%	18.9%	25.3%

Medizinische Leitlinien

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (Version 3.0 – März 2024)

Die Kombination aus Osimertinib und Pemetrexed plus Chemotherapie wird nicht erwähnt. Folgende Empfehlungen werden für die 1L Therapie gemacht:

8.6.4.1 Erstlinientherapie

8.107	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Bei NSCLC Stadium IV und Vorliegen einer typischen aktivierenden EGFR-Mutation (del 19, L858R) soll Patienten mit ECOG 0-2 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	[1094] , [1095] , [1096] , [1097] , [1098] , [1099] , [1100] , [1101] , [1102] , [1103] , [1104] , [1105] , [1106]	
	Starker Konsens	

8.108	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Bei NSCLC Stadium IV sollte bei Exon 19 deletierten Tumoren aufgrund der Überlebensdaten bevorzugt Osimertinib in der Erstlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[1107]	
	Starker Konsens	

8.109	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei NSCLC Stadium IV mit L858R-Mutationen sollte aufgrund der Überlebens- und/oder Wirksamkeitsdaten die Auswahl des Erstlinien-TKI von Effektivität und Toxizität der zugelassenen TKI (Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab, Erlotinib in Kombination mit Ramucirumab) abhängig gemacht werden.	
	Starker Konsens	

In der **ESMO Guideline** «Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up» (2023) wird Osimertinib als Therapie erster Wahl bei Patienten mit fortgeschrittenem EGFR-mutierten NSCLC genannt. Dies weil es gegenüber den EGFR TKIs der ersten Generation Überlegenheit bezogen auf PFS und OS zeigte und weil seine ZNS Gängigkeit verglichen mit den EGFR TKIs erster und zweiter Generation höher ist. Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und einer Chemotherapie wird nicht erwähnt.

Auch in den «**ESMO** expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer» (2022) wird Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und einer Chemotherapie nicht noch nicht empfohlen («*A similar randomized trial using a backbone of osimertinib is underway (FLAURA2 – NCT04035486).*»).

In der **NCCN Guideline** «Non-Small Cell Lung Cancer» (Version 4.2024 – April 10, 2024) ist die Kombination erwähnt. In der 1. Linie wird «preferred» Osimertinib Monotherapie empfohlen, aber die Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie wird unter «other Recommended» aufgeführt.

FLAURA2 wird folgendermassen zusammengefasst:

“FLAURA2, a phase 3 open-label randomized study, evaluated first-line therapy with osimertinib in combination with chemotherapy (pemetrexed and either cisplatin or carboplatin) versus osimertinib monotherapy in 557 patients with advanced NSCLC with EGFR exon 19 deletion or L858R. The histology was adenocarcinoma in 99% of the patient population. The median investigator assessed PFS was longer in patients who received osimertinib in combination with chemotherapy compared with those who received only osimertinib (25.5 vs. 16.7 months; HR, 0.62; P < .001). The median duration of response was also longer with osimertinib plus chemotherapy compared with osimertinib alone (24.0 vs. 15.3 months). The number of grade 3 AEs was higher with osimertinib plus chemotherapy than with osimertinib monotherapy and was primarily driven by known chemotherapy-related AEs.”

In der **Onkopedia** Leitlinie «Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)» (Stand November 2022) wird für eine molekular stratifizierte Therapie in fortgeschrittenen Stadien für EGFR Mutationen ein detaillierter Algorithmus festgehalten. Bei TK-sensitiven Mutationen wird immer Osimertinib Monotherapie nebst anderen Optionen empfohlen. Die Kombination Osimertinib + Pemetrexed + Chemotherapie wird nicht erwähnt.

Im **UpToDate** Artikel “Systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer with an activating mutation in the epidermal growth factor receptor” (Topic last updated: Mar 06, 2024) wird die Kombination bereits erwähnt. Es wird festgehalten, dass ein PFS Vorteil gezeigt werden konnte, jedoch die Auswirkungen auf das OS noch nicht bekannt sind und der PFS Vorteil mit erhöhten Nebenwirkungen einhergeht.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

In der oben zusammengefassten Studie wird die Monotherapie von Osimertinib mit der Kombinationstherapie aus Osimertinib, Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed verglichen. Eine andere direktvergleichende Studie liegt nicht vor.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS gegenüber der TAGRISSO-Monotherapie (51% Maturität; HR = 0.62, 95%-KI: 0.49, 0.79; p < 0.0001; Median 25.5 Monate vs. 16.7 Monate). Die mediane Follow-Up Zeit betrug 19.5 Monate in der Osimertinib-Chemotherapiegruppe und 16.5 Monate in der Osimertinib Gruppe.

Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied im OS zum Zeitpunkt der ersten Zwischenanalyse des OS (27% Maturität; HR = 0.90, 95%-KI: 0.65, 1.24; p = 0.5238).

Eine zweite Zwischenanalyse des OS (Datenstichtag 08. Januar 2024) ergab eine HR von 0.75 zugunsten von TAGRISSO kombiniert mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie (41 % Maturität; 95%-KI: 0.57, 0.97; p = 0.0280), die keine formale statistische Signifikanz erreichte. (Quelle: Fachinformation Stand Dezember 2024)

Die Kombinationstherapie ist verglichen mit der Monotherapie mit einer erhöhten Inzidenz von unerwünschten Wirkungen verbunden.

Weitere Daten zum OS müssen abgewartet werden, um abzuschätzen, ob sich der gezeigte PFS Vorteil auch in einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben widerspiegelt.

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit aufgrund der PFS Daten als befristet erfüllt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Die empfohlene Dosierung von TAGRISSO beträgt 80 mg Osimertinib einmal täglich in Kombination mit Pemetrexed und 4 Zyklen platinbasierter Chemotherapie.

In der Studie FLAURA2 wurden Pemetrexed und TAGRISSO solange gegeben, bis eine Unverträglichkeit auftrat oder die Behandlung keinen klinischen Nutzen mehr für den Patienten hatte.

Bezüglich einer Dosisreduktion wird in der Fachinformation Folgendes festgehalten:

«Im Falle von unerwünschten Wirkungen unter Behandlung mit TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie sollte gegebenenfalls die Dosis eines der Präparate angepasst werden. [...] Die Behandlung mit Pemetrexed, Cisplatin oder Carboplatin sollte entsprechend der jeweiligen Fachinformation unterbrochen, dosisreduziert oder endgültig abgesetzt werden.»

Von TAGRISSO steht eine Dosisstärke zu 80 mg und eine Dosisstärke zu 40 mg zur Dosisreduktion zur Verfügung. Beide Packungen decken mit 30 Tabletten einen Bedarf von 30 Tagen ab.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

Zulassungsverfügung vom 27. März 2024

Im Abschnitt «Aspekte Clinical Assessment» wird folgende Auflage festgehalten:

Auflage:

Der finale Studienbericht der FLAURA2 Studie mit Resultaten der finalen OS Analyse ist Swissmedic einzureichen zusammen mit der Aufnahme der OS Daten in die Fachinformation. Diese aufdatierte Fachinformation ist als neues Gesuch zeitgleich zum finalen Studienbericht vorzulegen. Frist: **26.09.2025**.

Aus dem **parteiöffentlichen Evaluationsbericht** ist ersichtlich, dass Swissmedic aufgrund des bisher fehlenden Effekts auf das OS und der erhöhten Toxizität verglichen mit der TAGRISSO Monotherapie ein Update zu den Wirksamkeitsendpunkten verlangt hat.

The combination of osimertinib and chemotherapy is associated with a statistically significant improvement in progression-free-survival (PFS). However, this does not translate into a statistically significant nor clinically meaningful overall survival (OS) benefit up to now. In addition, according to the ESMO-MCBS the PFS benefit is in maximum moderate (ESMO MCBS Grade 3). At the same time, toxicity is increased in the experimental arm and quality of life (QoL) is superior in the monotherapy as compared to the combination treatment arm.

A. To evaluate overall safety and exclude excess toxicity in the experimental arm we request an update of efficacy results. Please provide updated OS results with most recent data cut-off (DCO) in a comparative tabular format (indicating number of events, hazard ratio [HR], 95% confidence interval [CIs], medians) under an administrative alpha-spending of 0.0001. Please provide Kaplan-Meier (KM)-Curves for OS and indicate patients at risk, patients censored as well as reasons for censoring.

B. Please provide the estimated date of availability of the final OS analysis

In der Fachinformation sind Daten zu einer zweiten Zwischenanalyse aufgeführt (vgl. Studie 1).

EMA

Das «Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) hat eine “positive opinion” für die neue Indikation (Tagrisso is indicated in combination with pemetrexed and platinum-based chemotherapy for the first-line treatment of adult patients with advanced NSCLC whose tumours have EGFR exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations.) veröffentlicht.

Eine Assessment Report wird erst vorliegen, wenn die Europäische Kommission eine Entscheidung bezüglich der Zulassung in dieser Indikation gefällt hat.

FDA

Es liegt keine detaillierte Beurteilung vor.

Beurteilung durch ausländische Institute

Dem BAG liegen keine Beurteilungen ausländischer Institute vor.

Expertengutachten

Es liegt kein Expertengutachten vor.

Medizinischer Bedarf

Das NSCLC wird häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Zu diesem Zeitpunkt ist keine Heilung mehr möglich, so dass als Therapieziel eine Lebensverlängerung, eine Verzögerung der Progression und eine Verbesserung der Krankheitssymptome und somit die Lebensqualität im Vordergrund stehen. Fortschritte in der Molekularbiologie haben dazu geführt, dass Therapiestrategien beim fortgeschrittenen NSCLC durch vorhandene Mutationen bestimmt werden.

Für die Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit EGFR Mutation werden in allen Guidelines EGFR-TKI empfohlen. Einige Guidelines (NCCN 2024, UpToDate 2024, S3-Leitlinie 2024 [für Exon 19 Deletionen]) halten fest, dass als «preferred option» Osimertinib angewendet werden soll.

Grundsätzlich besteht Bedarf für weitere Therapien, die ein günstiges Verträglichkeitsprofil haben und ein Vorteil im Gesamtüberleben zeigen können.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Kombinationstherapie aus Osimertinib und Chemotherapie wird erst in der NCCN Guideline (2024) und in UpToDate (2024) erwähnt. Für die Kombinationstherapie konnte bis zum jetzigen Zeitpunkt kein Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt werden und das Verträglichkeitsprofil ist aufgrund der Chemotherapie schlechter, verglichen mit einer Osimertinib Monotherapie. Auf Grund des schlechteren Verträglichkeitsprofils verglichen mit einer Osimertinib Monotherapie ist es zentral, dass für die Kombinationstherapie längerfristig einen Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt werden kann. Anderenfalls kann für das Kriterium der Zweckmässigkeit kein positives Fazit gezogen werden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde aufgrund der Änderung/Erweiterung der Limitierung mit folgenden Bedingungen in der Spezialitätenliste (SL) aufgeführt:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Tabletten, 40 mg, 30 Stück	Fr. 5'012.50	Fr. 3'696.73
Tabletten, 80 mg, 30 Stück	Fr. 5'012.50	Fr. 3'696.73

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitation bis 31.12.2026

„1L NSCLC (Monotherapie)“

Als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit mittels validiertem Test nachgewiesener EGFR (epidermal growth factor receptor) Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen.

Die Therapie mit Tagrisso ist bei Auftreten einer bestätigten Progression abzubrechen.

Tagrisso darf nicht mit anderen Therapien zur Behandlung von Lungentumoren kombiniert werden. Die Firma AstraZeneca AG vergütet in dieser Indikation für die Behandlung auf Aufforderung desjenigen Krankenversicherers, bei dem die versicherte Person zum jeweiligen Bezugspunkt versichert war, einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück.

Die AstraZeneca AG gibt dem Krankenversicherer bei der ersten Aufforderung die Höhe der Rückerstattung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Folgender Indikationscode ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20518.01

Befristete Limitation bis 31.12.2026

2L NSCLC

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR-T790M-Mutation (EGFR: epidermal growth factor receptor), bei denen es während oder nach einer EGFR-TKI-Therapie zur Krankheitsprogression gekommen ist. Die Therapie mit TAGRISSO ist bei Auftreten einer bestätigten Progression abzubrechen. TAGRISSO darf nicht mit anderen Therapien zur Behandlung von Lungentumoren kombiniert werden.

Die Firma AstraZeneca AG vergütet in dieser Indikation für die Behandlung auf Aufforderung desjenigen Krankenversicherers, bei dem die versicherte Person zum jeweiligen Bezugspunkt versichert war, einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Die AstraZeneca AG gibt dem Krankenversicherer bei der ersten Aufforderung die Höhe der Rückerstattung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen. Folgender Indikationscode ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20518.02

Befristete Limitation bis 31.12.2026

1L NSCLC (Kombinationstherapie)

TAGRISSO wird vergütet als Erstlinientherapie in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-plattenepithelialem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR (epidermal growth factor receptor) Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen. Die Therapie mit TAGRISSO wird nur vergütet bei Patienten ohne vorherige Behandlung mit einem EGFR-TKI.

Die Therapie mit TAGRISSO ist bei Auftreten einer bestätigten Progression abzubrechen.

Die Firma AstraZeneca AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung TAGRISSO eingesetzt in Kombination mit Pemetrexed einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Die Zulassungsinhaberin gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen. Eine Vergütung von TAGRISSO kann nur mit einem Pemetrexed Kombinationspartner erfolgen, dessen Limitierung die Kombinationstherapie (TAGRISSO und Pemetrexed) zur Therapie des 1L NSCLC explizit aufführt. Die Bedingungen für eine Vergütung des Kombinationspartners Pemetrexed ist in dessen Limitierung festgehalten.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20518.03“

- mit folgenden Auflagen:
 - Das BAG gibt Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71 a-d KVV) ohne vorgängige Rückfrage bei AstraZeneca AG die festgelegten Anteile des Fabrikabgabepreises für jede bezogene Packung TAGRISSO bekannt. Diese Informationen sind auch von der Zulassungsinhaberin auf Anfrage von Krankenversicherern bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform (z.B. smartmp etc.) publiziert werden.
 - Die AstraZeneca AG verpflichtet sich, die Rückerstattungen zu dokumentieren und meldet dem BAG jährlich per Stichtatum 31. Dezember bis spätestens Ende Mai des darauffolgenden Jahres und im Rahmen des Gesuchs um Neuaufnahme vor Ablauf der Befristung die Anzahl und Höhe der getätigten Rückvergütungen pro Krankenversicherer und Indikation, beglaubigt von ihrer externen Revisionsstelle.

- Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme/Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen und ohne vorgängige Anhörung der Zulassungsinhaberin AstraZeneca AG soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5, 2.3.6 und 2.4 der Verfügung und deren Anhang, sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zuwiderhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
- Die Erweiterung der Limitierung erfolgt befristet bis 31. Dezember 2026. Auch die Indikationen 1L NSCLC Monotherapie und 2L NSCLC Monotherapie werden bis zum 31. Dezember 2026 befristet. Dem BAG ist spätestens 5 Monate vor Ablauf der Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von TAGRISSO ab dem 1. Januar 2027 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

5 Die Änderung der Limitierung ist befristet bis zum 31. Dezember 2026.