

IQWiG-Berichte – Nr. 674

**Osimertinib  
(nicht kleinzelliges  
Lungenkarzinom) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A18-45  
Version: 1.0  
Stand: 11.10.2018

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Osimeertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

05.07.2018

**Interne Auftragsnummer:**

A18-45

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Claudia Selbach
- Christiane Balg
- Anne Catharina Brockhaus
- Judith Gibbert
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink

**Schlagwörter:** Osimertinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen, Nutzenbewertung, NCT02296125

**Keywords:** Osimertinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02296125

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>7</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>7</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	8
2.3.2 Studiencharakteristika .....	8
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>19</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	19
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	20
2.4.3 Ergebnisse .....	22
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	25
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>26</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	27
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	29
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>31</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>33</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	33
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A) .....	33
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien .....	33
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	33
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	35
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	35
2.7.2.3.2 Studienpool .....	36
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	37

2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	37
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial .....	37
2.7.2.4.3	Ergebnisse .....	38
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	45
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	45
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	45
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	45
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	45
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	46
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	47
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	47
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	47
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	47
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	47
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>48</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>48</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	48
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	48
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	48
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	51
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>52</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	52
3.2.2	Verbrauch .....	52
3.2.3	Kosten.....	52
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	52
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	52
3.2.6	Versorgungsanteile .....	53

3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	53
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	54
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	54
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	54
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	55
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	56
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	56
5	Literatur .....	58
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....	62
	Anhang B – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven) .....	67
	Anhang C – Ergänzende Darstellung: Ergebnisse zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität .....	71
	Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	74

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib.....	3
Tabelle 3: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib.....	7
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib.....	8
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib .....	9
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib .....	10
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib.....	14
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib .....	16
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib .....	18
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib .....	18
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib .....	20
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib.....	21
Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib.....	23
Tabelle 15: Subgruppe Geschlecht (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib .....	26
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib .....	28
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib.....	30
Tabelle 18: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	31
Tabelle 19: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	54
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	55
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient.....	56
Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 10$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib .....	62
Tabelle 23: SUEs (in der SOC oder im PT $\geq 1$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib .....	64

Tabelle 24: Schwere UEs (CTCAE $\geq 3$ , in der SOC oder im PT $\geq 5$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib.....	65
Tabelle 25: Abbruch wegen UEs (in der SOC oder im PT $\geq 1$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib.....	66
Tabelle 26: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib.....	71

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben .....	67
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUEs .....	67
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	68
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Subgruppenmerkmal Geschlecht .....	68
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch wegen UEs .....	69
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt spezifische UEs, Alaninaminotransferase erhöht (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	69
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt spezifische UEs, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	70
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt spezifische UEs, Dermatitis akneiform .....	70

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
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
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SMQ	Standard MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale contre le Cancer
WHO-PS	World Health Organization Performance Status
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Osimertinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.07.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Osimertinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.07.2018 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR).

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	Afatinib oder <b>Erlotinib</b> oder <b>Gefitinib</b>

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.  
EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt aus den 3 vom G-BA benannten Optionen eine Therapie entweder mit Erlotinib oder mit Gefitinib aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

#### Ergebnisse

##### *Studienpool und Studiencharakteristika*

Für die Nutzenbewertung wird die multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) FLAURA herangezogen, in der Osimertinib mit Erlotinib oder Gefitinib verglichen wird.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR-Mutation Exon 19 Deletion oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation. Die Randomisierung erfolgte 1:1 in den Osimertinib- oder Erlotinib / Gefitinib-Arm. Die Studienzentren entschieden sich vor der Studienteilnahme für Erlotinib oder Gefitinib als Vergleichstherapie. Patientinnen und Patienten erhielten zulassungskonform im Osimertinib-Arm 1-mal täglich oral 80 mg Osimertinib, im Vergleichsarm entweder 1-mal täglich oral 250 mg Gefitinib oder 150 mg Erlotinib. Zur Gewährleistung der Verblindung erhielten alle Patientinnen und Patienten während der verblindeten Therapiephase jeweils 2 Tabletten (1 Verum und 1 Placebo) 1-mal täglich. Für Erlotinib gilt gemäß Zulassung zudem, dass die Tablette im Abstand zu einer Mahlzeit und zwar mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden soll. Diese gemäß Zulassung vorgesehene nüchterne Einnahme von Erlotinib wurde jedoch durch das Studienprotokoll nicht sichergestellt. Daraus resultiert ein Anteil von etwa 1/3 möglicherweise nicht zulassungskonform behandelter Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Das endpunkt-spezifische Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben sowie Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs) wird als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs und die spezifischen UEs (Alanintransferase erhöht, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Dermatitis akneiform) liegt jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

### ***Aussagesicherheit***

Der hohe Anteil der möglicherweise nicht zulassungskonform behandelten Patientinnen und Patienten im Erlotinib / Gefitinib-Arm kann einen Einfluss auf die Ergebnisse aller Endpunkte haben. Daher können auf Basis der in der Studie FLAURA gezeigten Effekte für alle Endpunkte nur Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar abgeleitet werden.

### ***Ergebnisse***

#### ***Mortalität***

- Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Osimertinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib.

#### ***Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Symptomskalen der Fragebogen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13)

bzw. die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erfasst. Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch unvollständig und daher nicht verwertbar. Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Nebenwirkungen*

- SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )

Für schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib. Es liegt dabei eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Daraus ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib während für Frauen ein höherer oder geringerer Schaden von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib nicht belegt ist.

- Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Osimertinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib.

- spezifische UEs

Für die spezifischen UEs Alaninaminotransferase erhöht (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Dermatitis akneiform zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib.

#### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte für Osimertinib für das Gesamtüberleben und UE-Endpunkte unterschiedlichen Schweregrads. Für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR-Mutation Exon 19 Deletion oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation gibt es auf Basis der vorliegenden

Datengrundlage einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Osimertinib gegenüber Erlotinib / Gefitinib.

Für Patientinnen und Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen des NSCLC liegen keine Daten vor, der Zusatznutzen ist daher für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Osimertinib.

Tabelle 3: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <sup>b</sup>
Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	Afatinib oder <b>Erlotinib</b> oder <b>Gefitinib</b>	<i>EGFR-Mutation Exon 21 (L858R) oder Exon 19 Deletion:</i> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen  <i>andere aktivierende EGFR-Mutationen:</i> Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: In der relevanten Studie wurden Patientinnen und Patienten mit einem WHO-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem WHO-PS &gt; 1 übertragen werden können.</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO-PS: World Health Organization Performance Status</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR).

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	Afatinib oder <b>Erlotinib</b> oder <b>Gefitinib</b>

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.  
EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt aus den 3 vom G-BA benannten Optionen eine Therapie entweder mit Erlotinib oder mit Gefitinib aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Osimertinib (Stand zum 03.05.2018)
- bibliografische Recherche zu Osimertinib (letzte Suche am 03.05.2018)
- Suche in Studienregistern zu Osimertinib (letzte Suche am 03.05.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Osimertinib (letzte Suche am 11.07.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
D5160C00007 (FLAURA <sup>b</sup> )	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.  
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung stimmt mit demjenigen des pU überein und beinhaltet die Studie FLAURA. In dieser noch laufenden Studie wird Osimertinib mit Erlotinib oder Gefitinib (im Folgenden als Erlotinib / Gefitinib bezeichnet) verglichen.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
FLAURA	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Adenokarzinom der Lunge, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ohne Vorbehandlung für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium</li> <li>▪ WHO-PS 0 oder 1</li> <li>▪ EGFR-Mutation Exon 19 Deletion oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation des Tumors vor Studieneinschluss</li> </ul>	Osimertinib (N = 279) Erlotinib / Gefitinib (N = 277)	Screening: bis zu 28 Tage  Behandlung: bis zum Krankheitsprogress oder solange ein klinischer Nutzen aus Sicht des Prüfarztes vorliegt <sup>b</sup>  Beobachtung: endpunktspezifisch maximal bis zum Tod, oder finaler Überlebenszeitanalyse <sup>c</sup>	132 Zentren in: Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Malaysia, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich, Vietnam  02/2015–laufend  1. Datenschnitt: 12.06.2017 <sup>d</sup> 2. Datenschnitt: 25.09.2017 <sup>e</sup>	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Patientinnen und Patienten, die unter Erlotinib oder Gefitinib eine Progression nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) hatten und bei denen die T790M-Mutation des EGFR vorliegt, können unverblindet Osimertinib erhalten.</p> <p>c: Die finale Überlebenszeitanalyse soll nach 318 Todesfällen erfolgen.</p> <p>d: primäre Analyse für PFS, nach 359 Ereignissen</p> <p>e: nicht geplanter Datenschnitt zu UEs zur Vorlage bei der FDA</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; FDA: Food and Drug Administration; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; WHO-PS: World Health Organization Performance Status</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
FLAURA	Osimertinib 80 mg, oral, 1-mal täglich  + Placebo für Erlotinib / Gefitinib 1-mal täglich oral	Erlotinib 150 mg, oral, 1-mal täglich oder Gefitinib 250 mg, oral, 1-mal täglich  + Placebo für Osimertinib 1-mal täglich oral	<b>Vorbereitung</b> nicht erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ systemische Krebstherapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium</li> <li>▪ EGFR-TKIs</li> <li>▪ Strahlentherapie bei <math>\geq 30\%</math> des Knochenmarks, oder Weitefeld-Strahlentherapie innerhalb 4 Wochen vor der ersten Studienmedikation</li> </ul> erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ adjuvante oder neoadjuvante Therapie (Chemotherapie, Strahlentherapie, Prüfsubstanzen)</li> </ul> <b>Begleitbehandlung</b> nicht erlaubt <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CYP3A4 Induktoren</li> <li>▪ prophylaktische Anwendung von G-CSF während Zyklus 1</li> </ul> erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kortikosteroide, Bisphosphonate für die Behandlung von Knochenmetastasen</li> <li>▪ palliative Strahlentherapie bei schmerzhaften Knochenmetastasen</li> </ul>
Dosisanpassungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unterbrechung bis zu 2 Wochen bei schweren UEs (CTCAE <math>\geq 3</math>) oder inakzeptabler Toxizität</li> <li>▪ bei einer Verbesserung auf CTCAE <math>\leq 1</math>: Wiederaufnahme der Behandlung mit der Startdosis oder Dosisreduktion (bei Rekurrenz der Toxizität innerhalb von 3 Tagen nach Wiederaufnahme) <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ reduzierte Dosis: Osimertinib 40 mg täglich, Erlotinib 100 mg täglich,</li> <li>▫ Gefitinib: keine Dosisreduktion möglich</li> </ul> </li> </ul>			
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP: Cytochrom P450; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EGFR-TKIs: EGFR – Tyrosinkinaseinhibitoren; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus			

Die Studie FLAURA ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT), in der Osimertinib mit Erlotinib oder Gefitinib verglichen wird.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Adenokarzinom der Lunge. Die Patientinnen und Patienten mussten unbehandelt für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium sein. Eine vorangegangene adjuvante oder neoadjuvante Therapie war erlaubt, solange EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren (EGFR-TKIs) nicht Bestandteil der Therapie waren. Der Leistungsstatus der Patientinnen und Patienten durfte zu Studienbeginn nicht schlechter als 1 nach dem World Health Organization Performance Status (WHO-PS) sein. Gemäß Einschlusskriterien der Studie FLAURA wurden nur Patientinnen und Patienten mit Tumoren mit einer Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation oder Exon 19 Deletion eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit Tumoren, die ausschließlich andere aktivierende EGFR-Mutationen aufwiesen, durften nicht an der Studie teilnehmen.

Die Randomisierung erfolgte 1:1 in den Osimertinib- oder Erlotinib / Gefitinib-Arm stratifiziert nach aktivierender EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion oder Exon 21 [L858R] Substitutionsmutation) und Ethnie (asiatisch oder nicht asiatisch). Die Studienzentren entschieden sich vor der Studienteilnahme für Erlotinib oder Gefitinib als Vergleichstherapie. Aufgrund der fehlenden Zulassung von Gefitinib in den USA zu Studienbeginn erhielten dort alle Patientinnen und Patienten Erlotinib. In Japan entschieden sich alle Studienzentren für Gefitinib als Vergleichstherapie.

Die Rekrutierungsphase der Studie ist abgeschlossen. Es wurden 556 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, 279 in den Osimertinib-Arm und 277 in den Vergleichsarm. Im Vergleichsarm erhielten 183 Patientinnen und Patienten Gefitinib und 94 Patientinnen und Patienten Erlotinib.

### **Zulassungskonforme Einnahme von Erlotinib im Studienverlauf nicht sichergestellt**

Die Patientinnen und Patienten erhielten im Osimertinib-Arm 1-mal täglich oral 80 mg Osimertinib, im Vergleichsarm entweder 1-mal täglich oral 250 mg Gefitinib oder 150 mg Erlotinib. Für Osimertinib und Erlotinib waren Dosisreduktionen auf 40 mg bzw. 100 mg möglich. Dies entspricht den Vorgaben der Fachinformationen [3-5]. Zur Gewährleistung der Verblindung erhielten alle Patientinnen und Patienten während der verblindeten Therapiephase jeweils 2 Tabletten (1 Verum und 1 Placebo) 1-mal täglich.

Für Erlotinib gilt gemäß Zulassung zudem, dass die Tablette im Abstand zu einer Mahlzeit – und zwar mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit – eingenommen werden soll. Osimertinib und Gefitinib können hingegen unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die vorgeschriebene Nüchtereinnahme von Erlotinib war in der ursprünglichen Version des Studienprotokolls weitgehend sichergestellt, da die Patientinnen und Patienten mindestens 1 Stunde vor und mindestens 2 Stunden nach der Einnahme der Studienmedikation fasten sollten.

Diese Vorschrift wurde im Zuge einer Protokolländerung am 24.09.2015 jedoch ersatzlos gestrichen. Dies wurde damit begründet, dass sich in Studien zu Osimertinib herausgestellt hatte, dass Osimertinib unabhängig von der Nahrungseinnahme eingenommen werden kann. Diese Protokolländerung ist für die Wirkstoffe Osimertinib und Gefitinib zulassungskonform, widerspricht aber den Vorgaben von Erlotinib. Im Vergleichsarm haben von 277 Patientinnen und Patienten 94 Erlotinib und 183 Gefitinib erhalten. Nur circa 5 % der Patientinnen und Patienten der Erlotinib-Gruppe hatten zum Zeitpunkt der Protokolländerung die Therapie mit Erlotinib bereits beendet. Somit war bei etwa 1/3 der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine zulassungskonforme Erlotinib-Einnahme nicht sichergestellt.

Dies ist inhaltlich relevant, da eine Einnahme von Erlotinib mit Nahrung zu einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit führt. Damit werden höhere Plasmaspiegel erreicht als bei der Nüchtereinnahme. Eine erhöhte Dosis wiederum kann zu Nebenwirkungen führen, aber auch die Wirksamkeit von Erlotinib erhöhen [6-8]. Für Nebenwirkungen bedeutet dies, dass im

Vergleichsarm potenziell mehr Ereignisse und / oder Ereignisse zu einem früheren Zeitpunkt und / oder mit einem höheren Schweregrad aufgetreten sind, als dies bei einer zulassungskonformen Anwendung von Erlotinib der Fall gewesen wäre. Nebenwirkungen können zum Therapieabbruch oder zu anderen schweren Folgen bis hin zum Tod führen und so auch negative Auswirkungen auf das Gesamtüberleben haben während eine erhöhte Wirksamkeit durch eine höhere Dosis von Erlotinib im Vergleichsarm das Gesamtüberleben möglicherweise positiv beeinflusst haben könnte.

Ob Erlotinib tatsächlich in einem relevanten Ausmaß nicht zulassungskonform eingenommen wurde und ob dies die Studienergebnisse der Gesamtpopulation maßgeblich beeinflusst hat, lässt sich aufgrund der im Dossier vom pU vorgelegten Daten nicht beurteilen. Eine Subgruppenanalyse getrennt nach Zentren, in denen Erlotinib als Vergleichstherapie gegeben wurde, und Zentren, in denen Gefitinib als Vergleichstherapie gegeben wurde liegt nicht vor. Daher wird die potenziell falsche Einnahme von Erlotinib bei der Einschätzung der Aussagesicherheit und der Quantifizierung des Zusatznutzens berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).

### **Endpunkte und Studienverlauf**

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder dem Abbruch aus anderen Gründen (beispielsweise UE oder Patientenentscheidung). Die Behandlung mit der Studienmedikation konnte aber auch nach Progress so lange fortgesetzt werden, wie die Patientinnen und Patienten nach Einschätzung des Studienarztes noch einen klinischen Nutzen hatten. Bei einer Progression konnte zudem entblindet werden und Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm konnten bei Vorliegen der EGFR-Mutation T790M unverblindet zu einer Therapie mit Osimertinib wechseln. Während das Auftreten dieser Tumormutation bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit einem EGFR-TKI behandelt wurden, selten ist, tritt die EGFR-Mutation T790M vermehrt nach der Behandlung mit EGFR-TKIs wie Erlotinib oder Gefitinib auf [9]. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts erhielten 82 (29,4 %) der Patientinnen und Patienten im Osimertinib-Arm und 129 (46,6 %) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mindestens eine Folgetherapie. Im Vergleichsarm erhielten insgesamt 62 Patientinnen und Patienten (22,4 %) eine Folgetherapie mit Osimertinib (davon 48 Patientinnen und Patienten als Therapiewechsel). Bei dem Wechsel zu Osimertinib handelt es sich um einen Wechsel zu einer in der Zweitlinie zugelassenen Folgetherapie.

### ***Datenschnitte***

Für die Studie FLAURA liegen 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt 12.06.2017: geplante primäre Analyse zum PFS

- 2. Datenschnitt 25.09.2017: ungeplante Analyse zu Nebenwirkungen auf Anforderung der Food and Drug Administration (FDA)

Es liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte Auswertungen zum 1. Datenschnitt vor. Für alle UE-Endpunkte liegen zusätzlich Auswertungen zum 2. Datenschnitt vor. Da die Datenschnitte nahe beieinanderliegen und aufgrund der Anforderung durch die FDA für den 2. Datenschnitt keine ergebnisgesteuerte Analyse vermutet wird, können sowohl Ergebnisse aus dem 1. Datenschnitt als auch Ergebnisse aus dem 2. Datenschnitt herangezogen werden. Es werden daher für alle UE-Endpunkte die Daten des 2. Datenschnitts, für alle übrigen Endpunkte die Daten des 1. Datenschnitts herangezogen.

### ***Geplante Dauer der Nachbeobachtung***

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
FLAURA	
Mortalität	
Gesamtüberleben	alle 6 Wochen bis zum Tod oder zur finalen Analyse zum Gesamtüberleben
Morbidität	
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen und Einzelsymptome)	Vor der primären PFS-Analyse: alle 6 Wochen bis zum 2. Progress
	Nach der primären PFS-Analyse: keine Erhebung
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	Vor der primären PFS-Analyse: alle 3 Wochen bis zum 2. Progress
	Nach der primären PFS-Analyse: keine Erhebung
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)	Vor der primären PFS-Analyse: alle 6 Wochen bis zum 2. Progress
	Nach der primären PFS-Analyse: keine Erhebung
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis zu 28 Tage nach Ende der randomisierten Behandlung <sup>a</sup>
<p>a: Nebenwirkungen von Patientinnen und Patienten, die im Anschluss unverblindet Osimertinib innerhalb der Studie FLAURA erhalten, werden bis zum Ende der unverblindeten Behandlung erhoben. SUEs, die als mit der Studie in Verbindung stehend betrachtet werden, werden bis zum Tod oder zur finalen Analyse zum Gesamtüberleben erhoben.</p> <p>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; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>	

Die Beobachtungszeiten für Morbidität (Symptomatik), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da Nebenwirkungen mit Ausnahme von speziellen Fällen (siehe Fußnote a in Tabelle 8) lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 28 Tage) erhoben wurden. Die Erhebung von Morbidität (Symptomatik) und gesundheitsbezogener Lebensqualität war zunächst laut Angaben im Studienprotokoll bis zum 2. Progress (PFS2) geplant. Mit einer Protokollanpassung im März 2018 war eine Erhebung dieser Endpunkte nach der primären PFS-Analyse (1. Datenschnitt vom 12.06.2017) nicht mehr vorgesehen.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben und ausgewertet werden.

### **Patientencharakteristika**

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib

Studie Charakteristika Kategorie	Osimertinib	Erlotinib / Gefitinib
<b>FLAURA</b>	N = 279	N = 277
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (11)	63 (11)
Geschlecht [w / m], %	64 / 36	62 / 38
Region, n (%)		
Asien	162 (58,1 <sup>a</sup> )	160 (57,8 <sup>a</sup> )
Europa	76 (27,2 <sup>a</sup> )	73 (26,4 <sup>a</sup> )
Nordamerika	16 (5,7 <sup>a</sup> )	25 (9,0 <sup>a</sup> )
andere	25 (9,0 <sup>a</sup> )	19 (6,9 <sup>a</sup> )
Raucherstatus, n (%)		
nie geraucht	182 (65,2)	175 (63,2)
ehemaliger Raucher	89 (31,9)	93 (33,6)
aktiver Raucher	8 (2,9)	9 (3,2)
WHO-PS, n (%)		
0	112 (40,1)	116 (41,9)
1	167 (59,9)	160 (57,8)
unbekannt	0	1 (0,4)
Krankheitsstadium zu Studienbeginn, n (%)		
metastasierend	264 (94,6)	262 (94,6)
nur lokal fortgeschritten	14 (5,0)	15 (5,4)
unbekannt	1 (0,4)	0 (0)
Metastasen im zentralen Nervensystem zu Studienbeginn, n (%)		
ja	53 (19,0)	63 (22,7)
nein	226 (81,0)	214 (77,3)
aktivierende EGFR-Mutationen, n (%)		
Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation	104 (37,3)	103 (37,2)
Exon 19 Deletion	175 (62,7)	174 (62,8)
T790M-Mutation des EGFR zu Studienbeginn, n (%)		
positiv	4 (1,4 <sup>a</sup> )	1 (0,4 <sup>a</sup> )
negativ	254 (91,0 <sup>a</sup> )	247 (89,2 <sup>a</sup> )
unbekannt	21 (7,5 <sup>a</sup> )	29 (10,5 <sup>a</sup> )
Therapieabbruch, n (%) <sup>b, c</sup>	138 (49,5)	213 (76,9)
Therapiewechsel zu Osimertinib <sup>b, d</sup>	–	48 (17,3)
Studienabbruch, n (%) <sup>b, e</sup>	71 (25,4)	100 (36,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib (Fortsetzung)

<p>a: eigene Berechnung b: Datenschnitt 12.06.2017 c: Die meisten Therapieabbrüche basierten auf Krankheitsprogression (31,2 % vs. 54,5 %) und UEs (12,9 % vs. 18,1 %, bezogen auf die randomisierten Patientinnen und Patienten). d: Ein Therapiewechsel von Erlotinib / Gefitinib zu Osimertinib (unverblindet) ist nach einer Progression mit dem Vorliegen einer T790M-Mutation des EGFR erlaubt. e: Die meisten Studienabbrüche basierten auf Todesfällen (19,4 % vs. 29,2 % bezogen auf die randomisierten Patientinnen und Patienten). EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; w: weiblich; WHO-PS: World Health Organization Performance Status</p>
---

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 63 Jahre alt. In beiden Studienarmen überwiegt die Anzahl der Frauen und der Patientinnen und Patienten, die nie geraucht haben. Die meisten Patientinnen und Patienten wurden in Asien rekrutiert.

Etwa 95 % der Studienteilnehmer befanden sich zu Studienbeginn in einem metastasierenden Krankheitsstadium. Bei circa 20 % lagen zu Studienbeginn Metastasen im zentralen Nervensystem vor.

Im Osimertinib-Arm hatten 4 Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen Tumor mit T790M-Mutation des EGFR. Im Vergleichsarm trifft dies auf 1 Patientin oder 1 Patienten zu. Patientinnen und Patienten mit T790M-Mutation des EGFR sind nicht Teil der vorliegenden Nutzenbewertung, da sie bereits in dem ursprünglichen Anwendungsgebiet von Osimertinib und der dazugehörigen Nutzenbewertung enthalten waren [10]. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Studie FLAURA ist jedoch so gering, dass er keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung hat.

### Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und, soweit vorhanden, die Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib

Studie	Osimertinib	Erlotinib / Gefitinib
<b>Dauer Studienphase</b>		
<b>Endpunktkategorie</b>		
<b>FLAURA</b>	N = 279	N = 277
Behandlungsdauer [Monate] <sup>a</sup>		
Median [Min; Max]	16,2 [0,1; 27,4]	11,5 [0; 26,2] <sup>b</sup>
Mittelwert (SD)	15,1 (6,6)	11,8 (6,8) <sup>b</sup>
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben <sup>a</sup>		
Median [Min; Max]	18,6 [k. A.]	17,4 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Symptomatik	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a: 1. Datenschnitt 12.06.2017		
b: bezogen auf die randomisierte Therapie, ohne die Behandlungsdauer der unverblindeten Osimertinib-Folgetherapie		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die mediane Behandlungsdauer war im Osimertinib-Arm länger als im Vergleichsarm (16 vs. 12 Monate). Für das Gesamtüberleben, das unabhängig von der Behandlungsdauer beobachtet wurde, liegen die Beobachtungsdauern näher beieinander (19 vs. 17 Monate). Zu den weiteren patientenrelevanten Endpunkten liegen keine Angaben vor.

### Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib

Studie	Verblindung						Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	
FLAURA	ja	ja	ja <sup>a</sup>	ja <sup>a</sup>	ja	ja	niedrig
a: Bei bestätigter Progression nach RECIST 1.1 konnte die Verblindung aufgehoben werden, um die Option eines Therapiewechsels zu Osimertinib zu prüfen.							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

### **2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte**

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen und Einzelsymptome des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) sowie des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
  - schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 <sup>a</sup> und EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 <sup>b</sup> )	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Alaninaminoferase erhöht (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)	Dermatitis akneiform (PT)
FLAURA									
1. Datenschnitt 12.06.2017	ja	Daten unvollständig <sup>c</sup>	Daten unvollständig <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja
2. Datenschnitt 25.09.2017	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 b: globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 c: ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Woche 36 in Anhang C CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus									

Der pU legt für die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität lediglich Auswertungen bis Woche 36 nach Randomisierung vor. Da diese Daten über einen längeren Zeitraum erhoben wurden, sind die vorgelegten Daten unvollständig und können daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Ergebnisse zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität (bis Woche 36) sind ergänzend in Anhang C dargestellt.

## 2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib

Studie	Studieebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 <sup>a</sup> und EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 <sup>b</sup> )	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Alaninaminotransferase erhöht (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, CTCAE-Grad > 3)	Dermatitis akneiform (PT)
FLAURA	N	N	Daten unvollständig <sup>c</sup>	Daten unvollständig <sup>c</sup>	H <sup>d</sup>	N	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>

a: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30  
 b: globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30  
 c: ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Woche 36 in Anhang C  
 d: hoher Anteil potenziell informativer Zensurierung

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben sowie Abbruch wegen UEs wird als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und die spezifischen UEs (Alanintransferase erhöht [schweres UE], Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes [schweres UE] und Dermatitis akneiform) liegt jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensurierung vor. Der pU schätzt dagegen das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als niedrig ein.

### Aussagesicherheit

Aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen bzw. Patienten, die im Vergleichsarm nicht zulassungskonform mit Erlotinib behandelt wurden, ist die Aussagesicherheit für alle Endpunkte der FLAURA-Studie erniedrigt (siehe Abschnitt 2.3.2). Daher können auf Basis der in der Studie FLAURA gezeigten Effekte für alle Endpunkte nur Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar abgeleitet werden.

### 2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Osimertinib mit Erlotinib / Gefitinib bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC zusammen. Die Auswertungen zum Gesamtüberleben basieren auf dem 1. Datenschnitt (12.06.2017), die Auswertungen zu Nebenwirkungen auf dem 2. Datenschnitt (25.09.2017). Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergebnisse zu häufigen UEs befinden sich in Anhang A. Kaplan-Meier-Kurven zu den für die Nutzenbewertung herangezogenen Ereigniszeitanalysen sind in Anhang B dargestellt. Die ergänzend dargestellten Ergebnisse zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 36 befinden sich in Anhang C.

Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib		Erlotinib / Gefitinib		Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>FLAURA</b>					
<b>Mortalität<sup>b</sup></b>					
Gesamtüberleben	279	n. e. 58 (20,8)	277	n. e. 83 (30,0)	0,63 [0,45; 0,88]; 0,006
<b>Morbidität – Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC-LC13)</b>					
vom pU vorgelegte Daten unvollständig, ergänzende Darstellung in Anhang C					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen)</b>					
vom pU vorgelegte Daten unvollständig, ergänzende Darstellung in Anhang C					
<b>Nebenwirkungen<sup>c</sup></b>					
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					
Alaninaminotrans- ferase 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
a: HR, KI, p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell					
b: 1. Datenschnitt 12.06.2017					
c: 2. Datenschnitt 25.09.2017					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.3.2 und 2.4.2).

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Osimertinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

## **Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 bzw. die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erfasst. Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch unvollständig und daher nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Ergänzend ist die Auswertung der mittleren Veränderung der Werte zu Studienbeginn bis Woche 36 über ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) in Anhang C dargestellt.

Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Ereigniszeitanalysen für ausgewählte Symptome einen statistisch signifikanten Vorteil für Osimertinib für das Symptom „Übelkeit und Erbrechen“ identifiziert. Für die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität betrachtet der pU lediglich den „globalen Gesundheitszustand“ für den er keinen statistisch signifikanten Unterschied identifiziert.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der für den Endpunkt SUEs ebenfalls keinen statistisch signifikanten Effekt sieht.

### ***Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )***

Für schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib.

Es liegt dabei eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.4.4). Daraus ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib während für Frauen ein höherer oder geringerer Schaden von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib nicht belegt ist.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Gesamtpopulation zwar ebenfalls einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Osimertinib sieht, jedoch nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht ausgeht.

#### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Osimertinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der ebenfalls einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Osimertinib sieht.

#### ***Spezifische UEs***

Für die spezifischen UEs Alaninaminotransferase erhöht (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Dermatitis akneiform zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib.

Der pU betrachtet hingegen unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Leber [hepatisch], Hauteffekte, Haut- und Unterhautgewebserkrankungen), für die er statistisch signifikante Effekte zugunsten von Osimertinib sieht.

### **2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Bewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre)
- Region (Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. andere)
- EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion vs. Exon 21 [L858R] Substitutionsmutation)
- Metastasen im zentralen Nervensystem (ja vs. nein)

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 15 zeigt die Subgruppenergebnisse, die diese Kriterien erfüllen.

Tabelle 15: Subgruppe Geschlecht (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Osimertinib		Erlotinib / Gefitinib		Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
<b>FLAURA</b>						
<b>Nebenwirkungen<sup>b</sup></b>						
<b>Schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>						
Geschlecht						
Männer	101	n. e. 29 (28,7)	105	13,83 [k. A.] 54 (51,4)	0,40 [0,25; 0,62]	< 0,001
Frauen	178	21,35 [k. A.] 74 (41,6)	172	23,00 [k. A.] 71 (41,3)	0,86 [0,62; 1,19]	0,353
gesamt					Interaktion:	0,006
a: HR, KI, p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell						
b: 2. Datenschnitt 25.09.2017						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

## Nebenwirkungen

### **Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )**

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Osimertinib. Daraus ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib. Für Frauen zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Frauen nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die

Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [11].

Aufgrund des großen Anteils der möglicherweise nicht zulassungskonform behandelten Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm können anhand der vorliegenden Daten der Studie FLAURA nur nicht quantifizierbare Effekte abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.3.2 und 2.4.2).

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu Nebenwirkungen**

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwer / nicht schwerwiegend oder schwer / schwerwiegend sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs überwiegt der Anteil an Abbrüchen aufgrund eines schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) gegenüber dem Anteil an Abbrüchen aufgrund eines UE vom CTCAE-Grad  $< 3$ . Der Endpunkt wird daher der Kategorie schwer / schwerwiegend zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> <b>Effektmodifikator</b> <b>Subgruppe</b>	<b>Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib</b> <b>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)</b> <b>bzw. mittlere Veränderung bis Woche 36</b> <b>Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Mortalität<sup>c</sup></b>		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,63 [0,45; 0,88] p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
<b>Morbidität - Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC-LC13)</b>		
vom pU vorgelegte Daten unvollständig, ergänzende Darstellung in Anhang C		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen)</b>		
vom pU vorgelegte Daten unvollständig, ergänzende Darstellung in Anhang C		
<b>Nebenwirkungen<sup>d</sup></b>		
SUEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,73 [0,52; 1,02] p = 0,066	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )		
Geschlecht		
Männer	Median: n. e. vs. 13,83 HR: 0,40 [0,25; 0,62] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Frauen	Median: 21,35 vs. 23,00 HR: 0,86 [0,62; 1,19] p = 0,353	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,64 [0,42; 0,98] p = 0,041 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
spezifische UEs		
Alaninaminotransferase erhöht (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,04 [0,00; 0,17] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,24 [0,09; 0,55] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib (Fortsetzung)

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> <b>Effektmodifikator</b> <b>Subgruppe</b>	<b>Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib</b> <b>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)</b> <b>bzw. mittlere Veränderung bis Woche 36</b> <b>Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
spezifische UEs		
Dermatitis akneiform	Median: n. e. vs. 12,45 HR: 0,41 [0,30; 0,54] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>).</p> <p>c: 1. Datenschnitt 12.06.2017</p> <p>d: 2. Datenschnitt 25.09.2017</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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;</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

## 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ■ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
Nebenwirkungen schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar, darunter ■ Männer: schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) ■ Abbruch wegen UEs ■ spezifische UEs □ Alaninaminotransferase erhöht (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) □ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar, darunter ■ spezifische UEs □ Dermatitis akneiform	–
Zur Morbidität (Symptomatik) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Daten vom pU unvollständig vorgelegt.	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte für Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib. Diese betreffen sowohl das Gesamtüberleben als auch UE-Endpunkte unterschiedlichen Schweregrads. Die Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren unvollständig. Aufgrund des beschriebenen großen Anteils möglicherweise nicht zulassungskonform behandelter Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, lassen sich für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ableiten, deren Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR-Mutation Exon 19 Deletion oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation auf Basis der vorliegenden Datengrundlage einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Osimertinib gegenüber Erlotinib / Gefitinib.

Für Patientinnen und Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen des NSCLC liegen keine Daten vor, der Zusatznutzen ist daher für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <sup>b</sup>
Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	Afatinib oder <b>Erlotinib</b> oder <b>Gefitinib</b>	<i>EGFR-Mutation Exon 21 (L858R) oder Exon 19 Deletion:</i> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen  <i>andere aktivierende EGFR-Mutationen:</i> Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: In der relevanten Studie wurden Patientinnen und Patienten mit einem WHO-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem WHO-PS &gt; 1 übertragen werden können.</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO-PS: World Health Organization Performance Status</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis

Die eingeschränkte Aussagesicherheit der FLAURA-Studie lässt sich potenziell durch geeignete Analysen adressieren, beispielsweise durch Subgruppenanalysen getrennt nach Zentren, in denen Erlotinib bzw. Gefitinib zum Einsatz kam. Bei Vorliegen solcher Analysen wäre eine Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung dieser Analysen sinnvoll.

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

### FLAURA

AstraZeneca. AZD9291 versus gefitinib or erlotinib in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (FLAURA): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.05.2018 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296125>.

AstraZeneca. A phase III, double-blind, randomised study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus a standard of care epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor as first-line treatment in patients with epidermal growth factor receptor mutation positive, locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register [Zugriff: 30.07.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-002694-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002694-11).

AstraZeneca. A phase III, double-blind, randomised study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus a standard of care epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor as first-line treatment in patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive, locally-advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (FLAURA); study D5160C00007; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

AstraZeneca. A phase III, double-blind, randomised study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus a standard of care epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor as first-line treatment in patients with epidermal growth factor receptor mutation positive, locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer; study D5160C00007; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2018.

AstraZeneca Pharmaceuticals. A phase III, double-blind, randomised study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus a standard of care epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor as first-line treatment in patients with epidermal growth factor receptor mutation positive, locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: study D5160C00007; statistical analysis plan [online]. In: Protocol for: Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-smallcell lung cancer. N Engl J Med 2018;378:113-25. 2017 [Zugriff: 07.09.2018]. URL: [https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1713137/suppl\\_file/nejmoa1713137\\_protocol.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1713137/suppl_file/nejmoa1713137_protocol.pdf).

AstraZeneca Pharmaceuticals. A phase III, double-blind, randomised study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus a standard of care epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor as first-line treatment in patients with epidermal growth factor receptor mutation positive, locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer; study D5160C00007; statistical analysis plan (PRO supplement) [unveröffentlicht]. 2017.

AstraZeneca Pharmaceuticals. A phase III, double-blind, randomised study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus a standard of care epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor as first-line treatment in patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive, locally-advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (FLAURA); study D5160C00007; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378(2): 113-125.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt eine Therapie entweder mit Erlotinib oder mit Gefitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie. Damit wählt er 2 der 3 vom G-BA vorgegebenen Alternativen (Afinib oder Erlotinib oder Gefitinib) aus.

### **2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)**

#### **2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR. Die Bewertung soll auf der Grundlage aktueller klinischer Evidenz zu patientenrelevanten Endpunkten erfolgen. Der Fragestellung des pU wird gefolgt. Als Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 zu finden.

Die Kriterien des pU für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung sind zur Beantwortung der Fragestellung weitgehend geeignet. Die Suche des pU umfasste alle vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegebenen Wirkstoffe Afinib oder Erlotinib oder Gefitinib. Es wurde keine Studie mit Afinib als Vergleichstherapie gefunden. Zudem erlaubten die Einschlusskriterien des pU den Einschluss von Studien mit einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes als Vergleichstherapie. Dies entspricht nicht der Vorgabe des G-BA, bleibt aber ohne Konsequenz für die vorliegende Dossierbewertung, da keine Studien mit dieser Vergleichstherapie in den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studienpool des pU aufgenommen wurden.

#### **2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

### **Verzerrungsaspekte**

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die Vorgaben des G-BA und verweist auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte im Modul 4 A (Anhang 4-F). Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

### **Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte**

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

#### ***Studiendesign***

Der pU gibt an, Design und Methodik der eingeschlossenen Studie anhand des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements zu beschreiben. Gemäß Dossier-vorlage sind die Items 2b bis 14b sowie ein Flowchart zu dem Patientenfluss in Modul 4 A (Anhang 4-E) dargestellt. Das Vorgehen des pU ist hinreichend dokumentiert.

#### ***Patientencharakteristika***

Der pU gibt an, die Patientenpopulation der Studie FLAURA anhand folgender Merkmale zu beschreiben: demografische Angaben (Alter, Geschlecht, Ethnie, Abstammung, Raucherstatus), Krankheitscharakteristika (WHO-PS, Krankheitsstadium zu Studienbeginn, Metastasen im zentralen Nervensystem zu Studienbeginn, extrathorakale und viszerale Metastasen, aktivierende Mutationen des EGFR, Tumorgröße zu Baseline) und Angaben zu vorangegangenen Therapien (vorherige krankheitsbezogene Therapien). Die Merkmale sind zur Beschreibung der Population weitgehend adäquat.

Zusätzlich werden die Angaben zur T790M-Mutation des EGFR zu Studienbeginn, zur Region, die Zahl der Patientinnen und Patienten mit Studien- und Therapieabbruch sowie die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Osimertinib als Folgetherapie innerhalb der Studie dargestellt.

#### ***Endpunkte***

Der pU beabsichtigt, folgende Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen: Gesamtüberleben, PFS, PFS2, Zeit bis zum Therapieabbruch, Zeit bis zur 1. und Zeit bis zur 2. Folgetherapie, objektive Ansprechrage, Krankheitskontrollrate, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die Auswahl der Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

### **Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)**

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

#### ***Metaanalysen***

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet. Das ist sachgerecht.

#### ***Sensitivitätsanalysen***

In Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 wird die Durchführung von Sensitivitätsanalysen ausschließlich für Endpunkte, die vom pU betrachtet, jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, berichtet. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

#### ***Subgruppen / Effektmodifikatoren***

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird gefolgt.

#### ***Indirekte Vergleiche***

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### **2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

#### ***Studienliste des pU***

Die Prüfung der Studienliste ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

#### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Es wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### **2.7.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Der pU schließt die Studie FLAURA für die Nutzenbewertung von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

### **Population**

Die im Dossier des pU vorgelegten Dokumente der Studie FLAURA beinhalten die Daten von 556 global rekrutierten Patientinnen und Patienten. Diese Patientinnen und Patienten wurden gemäß der Studienplanung rekrutiert und sind jeweils in den vorgelegten Datenschnitten berücksichtigt. Den Studienunterlagen ist außerdem zu entnehmen, dass mit Protokolländerung vom 13.04.2015 zusätzlich eine Rekrutierung von weiteren Patientinnen und Patienten in China erfolgte, die auch nach Abschluss der Rekrutierungsphase für die globale Studie fortgeführt wurde. Diese chinesische Kohorte besteht aus insgesamt 136 Patientinnen und Patienten, von denen 19 bereits in den 556 global rekrutierten Patientinnen und Patienten enthalten sind. Lediglich die Daten dieser 19 Patientinnen und Patienten wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. Zu den 117 weiteren Patientinnen und Patienten der chinesischen Kohorte legt der pU keine Daten vor. Im Studienbericht wird die zusätzliche Rekrutierung von chinesischen Patientinnen und Patienten mit den Vorgaben der chinesischen Zulassungsbehörde begründet. Die chinesische Kohorte soll demnach separat ausgewertet und die Ergebnisse der chinesischen Zulassungsbehörde zur Verfügung gestellt werden. Im Dossier des pU gibt es keine Hinweise darauf, ob die Auswertung der chinesischen Kohorte bereits erfolgt ist. Aus den vorliegenden Studienunterlagen lässt sich zumindest mit Stand 21.03.2018 entnehmen, dass diese Auswertungen offensichtlich noch ausstehen. Daher ist das Fehlen dieser Daten ohne weitere Relevanz für die vorliegende Bewertung. Bei Vorliegen wären die Daten

der zusätzlichen 117 chinesischen Patientinnen und Patienten allerdings für die vorliegende Fragestellung relevant, sie umfassen circa 17 % der für die Fragestellung relevanten Studienpopulation.

### **Vergleichstherapie**

Die Studie FLAURA ist eine multizentrische, doppelblinde RCT, in der Osimertinib mit Erlotinib oder Gefitinib verglichen wird. In der Studie wurden nach einer Protokolländerung die Patientinnen und Patienten, die Erlotinib als Vergleichstherapie erhalten haben, möglicherweise nicht zulassungskonform behandelt. Der pU thematisiert diese Protokolländerung nicht und legt auch keine Daten vor, die eine Einschätzung des Einflusses dieser Protokolländerung ermöglichen. Insgesamt ist die Aussagesicherheit der Studie für alle Endpunkte aus diesem Grund eingeschränkt (siehe Abschnitte 2.3.2 und 2.4.2).

### **2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

#### **2.7.2.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Angaben des pU zu Design und Studienpopulation der Studie FLAURA sind ausreichend. Die Beschreibung der eingeschlossenen Studie findet sich in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

In Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.2.1 gibt der pU an, dass die Studienpopulation mit der Zielpopulation in Deutschland hinsichtlich demografischer (u. a. Alter und Geschlecht) und krankheitsspezifischer Patientencharakteristika (u. a. WHO-PS und Krankheitsstadium) vergleichbar sei und daher davon ausgegangen werde, dass die beobachteten Effekte der Studie FLAURA auch in der deutschen Zielpopulation in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten. Er bezieht sich dabei auf Angaben aus Beobachtungsstudien sowie Berichten des Robert Koch-Instituts [12-15].

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

#### **2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial**

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse der Studie FLAURA sowie für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs sind vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte zu den Nebenwirkungen gemeinsam als niedrig. Dieser Bewertung wird für die Ergebnisse der Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie der spezifischen UEs nicht gefolgt. Die meisten Behandlungsabbrüche in der Studie FLAURA erfolgten aufgrund von UEs (12,9 % im Osimertinib-Arm und 18,1 % im Erlotinib / Gefitinib-Arm) und Krankheitsprogression (31,2 % im Osimertinib-Arm und 54,5 % im Erlotinib / Gefitinib-Arm), wobei sich die Anteile zwischen den Therapiearmen unterscheiden (1. Datenschnitt: 12.06.2017). Diese Abbruchgründe sind potenziell informativ für das Auftreten von Ereignissen dieser Endpunkte. Der pU beschreibt ebenfalls die potenziell informativen Zensierungen der vorliegenden Daten, stuft das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieser Endpunkte jedoch nicht als hoch ein, ohne dies weiter zu begründen. Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse dieser Endpunkte aufgrund der potenziell informativen Zensierung als hoch eingestuft.

#### **2.7.2.4.3 Ergebnisse**

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

#### **Berücksichtigte Endpunkte**

##### ***Mortalität***

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt ist patientenrelevant. In der Studie FLAURA ist er operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod ungeachtet der Todesursache.

##### ***Morbidität***

- PFS: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod ungeachtet der Todesursache. Die Bestimmung der Krankheitsprogression basiert dabei auf radiologischen fotografischen Verfahren unter Anwendung der RECIST-Kriterien (Version 1.1). Der pU gibt an, dass PFS von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) als primärer Endpunkt akzeptiert werde und eine Bedeutung durch das Hinauszögern einer Verschlechterung der Symptomatik und das Hinauszögern des Beginns einer Folgetherapie mit potenziell schweren Nebenwirkungen habe.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Die Beurteilung der 1. Progression erfolgt in der Studie ausschließlich auf der Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von der Patientin oder dem Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Daher ist der Endpunkt PFS in dieser Operationalisierung nicht per se patientenrelevant. Auch die Berücksichtigung eines

Endpunkts durch die EMA ist kein Nachweis für dessen Patientenrelevanz. Symptomatik und Nebenwirkungen werden in der Studie FLAURA zudem direkt erfasst. Um die vom pU dargelegten möglichen Auswirkungen zu zeigen, wäre eine längere Erfassung und Darstellung der Daten der bereits in der Studie genutzten Instrumente geeigneter gewesen.

- PFS2: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur Krankheitsprogression unter einer Folgetherapie oder bis zum Tod ungeachtet der Todesursache. Dabei wurden radiologische und symptomatische Progressionen eingeschlossen. Der überwiegende Teil der in die Analyse eingegangenen Ereignisse ist in beiden Armen durch den Tod der Patientin oder des Patienten oder eine radiologische Progression eingetreten. Eine symptomatische Krankheitsprogression wurde lediglich bei 6 Patientinnen und Patienten im Osimertinib-Arm und bei 3 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm festgestellt.

Da nur ein geringer Anteil der Ereignisse auf einer symptomatischen Progression beruht und der Endpunkt überwiegend Todesfälle und radiologische Progression abbildet, wird der Einschätzung des pU aus den bereits unter dem Endpunkt PFS angegebenen Gründen nicht gefolgt. Zudem wird das in diesem Endpunkt maßgebliche Ereignis Tod bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben erfasst.

- Zeit bis zum Therapieabbruch: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum Abbruch der randomisierten Therapie oder bis zum Tod ungeachtet der Todesursache. Laut Studienunterlagen konnten die Patientinnen und Patienten aus folgenden Gründen die Studienbehandlung abbrechen:

- Patientenentscheidung
- UEs
- Schwangerschaft
- schwere Protokollverletzung
- Initiierung falscher Studienbehandlung
- Progress (gemäß radiologischer Kriterien nach RECIST Version 1.1) oder fehlender klinischer Nutzen
- interstitielle Lungenerkrankung, verlängertem QTc-Intervall mit Zeichen schwerwiegender Arrhythmie und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), die nicht innerhalb 2 Wochen nach Absetzen der Studienmedikation auf einen CTCAE-Grad  $\leq 1$  zurückgehen (Wiederaufnahme der Studienbehandlung nicht erlaubt)

Die meisten Patientinnen und Patienten haben die Studie FLAURA aufgrund radiologischer Krankheitsprogression und UEs abgebrochen (siehe Tabelle 9). Wie bereits für PFS

beschrieben, sind die Endpunkte, die auf der Erfassung der Krankheitsprogression mittels bildgebender Verfahren beruhen, nicht patientenrelevant. Der Abbruch wegen UEs wird im Rahmen der Nebenwirkungen als separater Endpunkt erfasst.

- Zeit bis zur 1. Folgetherapie: nicht eingeschlossen
- Zeit bis zur 2. Folgetherapie: nicht eingeschlossen

Die Endpunkte sind operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur 1. beziehungsweise 2. Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod.

Der Zeitpunkt für die 1. und damit auch die 2. Folgebehandlung ist maßgeblich durch den Zeitpunkt des Abbruchs der Studienbehandlung beeinflusst und somit aus den oben beschriebenen Gründen nicht patientenrelevant. Zudem wäre nicht die Tatsache einer Folgetherapie als solche relevant, sondern die Frage, welche patientenrelevanten Ergebnisse sich aus der Anwendung der Folgetherapie ergeben. Diese sind für die Endpunkte Mortalität, Symptome und Lebensqualität in der Studie FLAURA erhoben worden. Es wäre sinnvoll gewesen, auch die UEs über das Ende der Studienbehandlung hinaus zu untersuchen.

- Objektive Ansprechrates: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt war operationalisiert als Anteil randomisierter Patientinnen und Patienten mit einem partiellen oder vollständigen Ansprechen nach RECIST-Kriterien. Zur fehlenden Patientenrelevanz gelten grundsätzlich die zum PFS aufgeführten Argumente. Der pU gibt an, dass die EMA den Endpunkt akzeptiere und dass die Ausbreitung des Tumors Symptome, Einschränkungen und psychische Belastungen bei den Patientinnen und Patienten hervorruft.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden in der Studie FLAURA direkt erfasst. Um die vom pU dargelegten möglichen Auswirkungen zu zeigen, wäre eine längere Erfassung und Darstellung der Daten der bereits in der Studie genutzten Instrumente geeigneter gewesen.

- Krankheitskontrollrate: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt war operationalisiert als Anteil randomisierter Patientinnen und Patienten mit einem partiellen oder vollständigen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung nach RECIST-Kriterien über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen. Die Argumentation des pU zur Patientenrelevanz erfolgt analog zum Endpunkt objektive Ansprechrates.

Der Einschätzung des pU wird aus den für den Endpunkt objektive Ansprechrates bzw. PFS angegebenen Gründen nicht gefolgt.

- Symptomatik (Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 und des EORTC-QLQ-LC13): eingeschlossen

Die Symptomatik wurde mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 und dem lungenkrebspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-LC13 erfasst.

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatientinnen und -patienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus, Funktionsskalen sowie Symptomskalen und Einzelsymptomen. Die Symptomskalen umfassen Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö (für die Funktionsskalen siehe unten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten beim globalen Gesundheitsstatus sowie den Funktionsskalen eine Verbesserung und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung [16,17].

Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Er stellt zudem im Rahmen der Symptomatik das Ergebnis der Skala „finanzielle Schwierigkeiten“ dar. Die Frage zu finanziellen Schwierigkeiten wird nicht als relevanter Endpunkt betrachtet, da diese u. a. von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des Lebensstandards abhängt und die Übertragbarkeit auf Deutschland nicht gewährleistet ist.

Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-LC13 zur Erhebung spezifischer Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs in der Studie angewendet. Dieser Fragebogen ist eine Ergänzung zum EORTC QLQ-C30 und sollte in Kombination mit diesem verwendet werden [18,19]. In der Studie FLAURA wird der EORTC QLQ-LC13 gemäß Studienprotokoll in den ersten 6 Wochen wöchentlich, danach alle 3 Wochen, der EORTC QLQ-C30 hingegen nur alle 6 Wochen erhoben. Der pU begründet diese Abweichung von der Empfehlung der EORTC-Gruppe nicht.

Der EORTC QLQ-LC13 bildet die Symptome Husten, Hämoptyse, Dyspnoe, wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie, Schmerzen in der Brust, Schmerzen im Arm oder in der Schulter und Schmerzen in anderen Körperteilen ab. Der pU ordnet dieses Instrument der Symptomatik zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Er zeigt dabei auch das Ergebnis zur Skala „Schmerzmedikation“. Die Operationalisierung dieser Skala (als Ja oder Nein auf die Frage, ob die Patientin oder der Patient Schmerzmedikation eingenommen hat) stellt keine messichere Operationalisierung des Endpunkts Schmerz dar und wird daher nicht als relevanter Endpunkt betrachtet.

Der pU stellt für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität mehrere Analysen dar:

- mittlere Veränderung der Scores zu Woche 36 im Vergleich zum Studienbeginn (MMRM-Analyse),

- Responderanalysen als Zeit bis zur Verschlechterung, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und der 1. klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte oder bis zum Tod,
- Responderanalysen als Verbesserungsrate, definiert als Anteil der Patienten mit einer im nachfolgenden Zyklus bestätigten Verbesserung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn.

Im vor dem 1. Datenschnitt gültigen statistischen Analyseplan war die Auswertung der mittleren Veränderung von 5 ausgewählten Skalen in dem Zeitraum bis 9 Monate nach Randomisierung präspezifiziert. In einem spezifisch für die EORTC-Fragebogen erstellten statistischen Analyseplan vom 17.07.2017 wurde beschrieben, auch Responderanalysen mit einem Responsekriterium von 10 Punkten durchzuführen und dabei sowohl die Verbesserung bzw. Verschlechterung als auch die bestätigte Verbesserung bzw. bestätigte Verschlechterung (Responsekriterium an 2 aufeinanderfolgenden Zeitpunkten erfüllt) zu betrachten. Eine Einschränkung auf einen bestimmten Zeitraum wurde dabei nicht vorgenommen.

Die vom pU im Dossier vorgelegten Daten sind unvollständig und potenziell hoch verzerrt und daher nicht verwertbar. Dies wird nachfolgend begründet.

#### *Vorgelegte Daten unvollständig*

In der Studie FLAURA wurden die beiden EORTC-Fragebogen alle 6 Wochen erhoben. Die Erhebung erfolgte bis zum 2. Progress der Erkrankung. Nach Durchführung der primären PFS-Analyse (hier vorliegender Datenschnitt vom 12.06.2017), offenbar in Kenntnis der Daten, wurde die Endpunkterhebung zur Symptomatik und zur Lebensqualität für alle Patientinnen und Patienten vorzeitig beendet. Der pU legt mit seinem Dossier keine Auswertungen über den gesamten Zeitraum vor, sondern ausschließlich bis Woche 36 nach Randomisierung. Aus den im Dossier vorliegenden Informationen geht hervor, dass für einen Großteil der Patientinnen und Patienten die Beobachtung deutlich länger als 36 Wochen war (siehe unten). Damit ist die Auswertung der Daten insgesamt unvollständig.

Die Darstellung der Responderanalysen durch den pU ist davon unabhängig auch deshalb unvollständig, weil die ebenfalls geplanten bestätigten Verschlechterungsraten vom pU nicht vorgelegt wurden.

In Anhang C wird ergänzend die mittlere Veränderung der Scores von Studienbeginn bis Woche 36 dargestellt.

#### *Responder-Operationalisierungen teilweise ungeeignet*

Unabhängig von der Unvollständigkeit der Auswertungen wären die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen auch aufgrund ihrer Operationalisierung der Responder nicht geeignet gewesen. In die Analysen für die Skalen der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht nur die Verschlechterung des Wertes um mindestens 10 Punkte, sondern zusätzlich das Ereignis Tod eingegangen. Dies ist nicht sachgerecht, da das Ereignis

Tod bereits in dem Endpunkt Gesamtüberleben abgebildet wird und sich signifikant zwischen den Therapiearmen unterscheidet. Der Endpunkt Symptomatik bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität kann bei dieser Analyseart somit nicht unabhängig von dem Endpunkt Gesamtüberleben betrachtet werden.

#### *Weitere potenziell verzerrende Aspekte*

Der pU beschreibt in seiner Bewertung die Möglichkeit des Prüfarztes die Patientin oder den Patienten bei einer Krankheitsprogression zu entblinden, stuft dies jedoch nicht als einen potenziell verzerrenden Faktor ein. Der pU legt keine Angaben zum Anteil an Patientinnen und Patienten vor, die im Erhebungszeitraum der patientenberichteten Endpunkte entblindet wurden, um seine Einschätzung zu begründen. Für diese Endpunkte liegen wie beschrieben ausschließlich Auswertungen bis zur Woche 36 (9 Monate) vor, obwohl diese Endpunkte alle 6 Wochen unter Behandlung, sowie nach einer 1. Krankheitsprogression möglicherweise dann unverblindet alle 6 Wochen weiter bis zur 2. Krankheitsprogression erhoben wurden. Da die mediane Zeit bis zur 1. Krankheitsprogression 19 Monate im Osimertinib-Arm bzw. 10 Monate im Erlotinib / Gefitinib-Arm beträgt, kann davon ausgegangen werden, dass die unvollständige Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung einen relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten betrifft.

Zudem verwendet der pU bei der MMRM-Auswertung der mittleren Änderung der EORTC-Endpunkte nicht die in den Studienunterlagen geplante unstrukturierte Kovarianzmatrix bzw. für den Fall der fehlenden Konvergenz des Modells die geplante Toeplitz- oder autoregressive Kovarianzmatrix, sondern die ungeplante Compound-Symmetry-Kovarianzmatrix. Eine Begründung für diese Abweichung vom statistischen Analyseplan wird nicht gegeben. Somit ist eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieser Endpunkte möglich.

Auch bei vollständiger Auswertung wären die Daten daher abweichend von der Einschätzung des pU potenziell hoch verzerrt.

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: eingeschlossen

Der Endpunkt wurde mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 erfasst.

Wie bereits zum Endpunkt Symptomatik beschrieben, erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität: eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion).

Analog zum Endpunkt Symptomatik (siehe oben) sind auch die vom pU im Dossier vorgelegten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unvollständig und potenziell hoch verzerrt und daher nicht verwertbar.

Die Ergebnisse der mittleren Veränderung zu Woche 36 seit Studienbeginn (MMRM-Analyse) sind ergänzend in Anhang C dargestellt.

### ***Nebenwirkungen***

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ): eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: eingeschlossen

Der pU legt für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, sowohl insgesamt als auch auf den Ebenen Systemorganklasse (SOC) und bevorzugter Begriff (PT) des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), mehrere Auswertungen vor: die naive Häufigkeit, das relative Risiko, die Risikodifferenz, das Risikoverhältnis und Ereigniszeitanalysen inklusive Kaplan-Meier-Kurven. Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ereigniszeitanalysen herangezogen. Der pU zieht ebenfalls die Ereigniszeitanalysen für die Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Alaninaminotransferase erhöht (PT, CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Dermatitis akneiform (PT)

Der pU betrachtet hingegen 19 UEs von besonderem Interesse, die aus einem einzelnen PT, mehreren ausgewählten PTs, einer SOC plus ausgewählten PTs sowie standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQs) bestehen können. Bis auf das SMQ Blutungen (Haemorrhages) wird die Zusammensetzung der UEs von besonderem Interesse lediglich im Studienbericht, also post hoc, beschrieben. Bei den 4 UEs von besonderem Interesse, die sich aus SMQs zusammensetzen (kardiale Effekte [QT], kardiale Effekte [Herzinsuffizienz], Blutungen, Augeneffekte), zeigen sich keine statistisch signifikanten und relevanten Unterschiede

zwischen den Behandlungsarmen. Der pU zieht die von ihm als statistisch signifikant und klinisch relevant identifizierten UEs von besonderem Interesse Leber (hepatisch, SOC und ausgewählte PTs), Hauteffekte (ausgewählte PTs) und Haut- und Unterhautgewebs-erkrankungen (ausgewählte PTs) für die Ableitung eines Zusatznutzens heran.

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Der pU stellt in seiner Bewertung prädefinierte und post hoc definierte Subgruppenmerkmale dar. Von diesen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung Geschlecht (männlich vs. weiblich), Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre), Region (Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. andere), EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion vs. Exon 21 [L858R] Substitutionsmutation) und Metastasen im zentralen Nervensystem zu Studienbeginn (ja vs. nein) berücksichtigt.

Die Subgruppenmerkmale Geschlecht, Alter, EGFR-Mutation und Metastasen im zentralen Nervensystem zu Studienbeginn waren in der Studie FLAURA für den Endpunkt PFS prädefiniert. Das Merkmal Region wurde vom pU post hoc definiert, um den Dossieranforderungen nachzukommen.

Aufgrund der beschriebenen potenziellen falschen Anwendung von Erlotinib in der Studie FLAURA (siehe Abschnitt 2.3.2), wären zusätzlich Subgruppenanalysen erforderlich, die Zentren mit Erlotinib als Vergleichstherapie vs. Zentren mit Gefitinib als Vergleichstherapie auf eine mögliche Effektmodifikation betrachten. Derartige Analysen legt der pU jedoch nicht vor.

#### **2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Osimertinib herangezogen.

#### **2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Osimertinib herangezogen.

#### **2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Osimertinib herangezogen.

#### **2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU beschreibt die Studie FLAURA und sieht als einzige mögliche Limitation der Studie, dass der Behandlungseffekt im Erlotinib / Gefitinib-Arm durch die erlaubte Folgetherapie mit Osimertinib überschätzt sein könnte. Da es sich jedoch um eine zugelassene und etablierte Folgetherapie handelt, geht der pU nicht von einer Verzerrung aus und schätzt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig ein. Er beschreibt die Validität der im Dossier herangezogenen Endpunkte und gibt an, dass auf Basis der Studie FLAURA ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Es wird dem pU darin gefolgt, dass Osimertinib als Therapie für Patientinnen und Patienten mit NSCLC und einem Tumor mit T790M-Mutation des EGFR bereits seit geraumer Zeit zugelassen ist. Dieses Anwendungsgebiet ist nicht Teil der vorliegenden Nutzenbewertung. Osimertinib als Therapie für Patientinnen und Patienten mit einem Tumor mit T790M-Mutation des EGFR wird daher wie jedwede andere Folgetherapie eingestuft, die keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat. Die Auswahl der Endpunkte und berücksichtigten Auswertungen weicht in der vorliegenden Nutzenbewertung von der Auswahl des pU ab. Dies wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 kommentiert.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird, entsprechend der Einschätzung des pU, als niedrig eingestuft. Allerdings ergeben sich durch die potenzielle falsche Anwendung von Erlotinib in der Vergleichsgruppe Einschränkungen bei der Aussagesicherheit für alle Endpunkte (siehe Abschnitt 2.3.2 und 2.4.2). Dieser Punkt wird im Dossier des pU nicht adressiert. Es fehlen geeignete Daten, um die Relevanz für die einzelnen Endpunkte einzuschätzen. In der vorliegenden Nutzenbewertung können daher auf Basis der vorliegenden Daten der Studie FLAURA nur Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar abgeleitet werden.

#### **2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR vorliege. Dazu zieht er die von ihm ausgewählten Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen heran.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Zum einen gehen in die Einschätzung des Zusatznutzens des pU teilweise nicht patientenrelevante Endpunkte sowie nicht sachgerechte Analysearten ein (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Zum anderen wird ein für die Nutzenbewertung relevanter Punkt, die fehlende Vorgabe zur nüchternen Einnahme der Studienmedikation in der

Studie FLAURA, seitens des pU nicht adressiert. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher aufgrund der in der Studie FLAURA gezeigten positiven Effekte ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

Aufgrund der Einschlusskriterien der Studie FLAURA besteht der Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten deren Tumor die EGFR-Mutation Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation oder Exon 19 Deletion aufweist. Für Patientinnen und Patienten, deren Tumor ausschließlich andere aktivierende EGFR-Mutationen zeigt, liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher für diese Patientengruppe nicht belegt.

Details zur Beurteilung des Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in Abschnitt 2.5 dargestellt.

### **2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

#### **2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Osimertinib eingesetzt.

#### **2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Osimertinib herangezogen.

#### **2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

#### **2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

### **3 Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt das NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation definiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Osimertinib gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet angewendet zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR [4].

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit einem lokal fortgeschrittenen und / oder metastasierten NSCLC als Patientinnen und Patienten mit dem Stadium IIIb / IIIc und IVa / IVb gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union Internationale contre le Cancer (UICC) der 8. Auflage [20].

Die nicht vorbehandelte Patientengruppe mit einer de novo positiven T790M-Mutation des EGFR ist mit dem seit 2016 zugelassenen Anwendungsgebiet von Osimertinib abgedeckt und daher nicht Gegenstand dieser Dossierbewertung.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht für die Patientengruppe mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC bereits in der Erstlinie der therapeutische Bedarf einer spezifischen Therapie, die insbesondere zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führt, eine Krankheitsprogression hinauszögert und ein niedriges Nebenwirkungspotenzial aufweist.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Als Ausgangswert seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea (ICD-10: C33), der Bronchien oder der Lunge (ICD-10: C34) für das Jahr 2018: Er ermittelt 54 332 inzidente Patientinnen und Patienten. Grundlage bildet die vom pU prognostizierte Inzidenz mittels einer für beide Geschlechter gleichen linearen, mittleren jährlichen Steigerungsrate (0,23 %/Jahr). Die Steigerungsrate ermittelt der pU aus den Angaben zur Inzidenz (ICD-10: C33–C34) des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) aus den Jahren 2010 bis 2014 für die Altersgruppen von 0 bis über 75 Jahren [21].

Der pU verweist darauf, dass 99,9 % der Patientengruppe mit einer ICD-10-Diagnose C33–C34 Tumore in den Bronchien beziehungsweise der Lunge aufweist [21]. Den Einbezug von Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren begründet er damit, dass die Möglichkeit einer

separaten Auswertung der unter 18-Jährigen nicht bestehe. Der Anteil der betroffenen Minderjährigen sei jedoch sehr gering und könne daher vernachlässigt werden.

Als Grund für die ausschließliche Verwendung der Inzidenz führt der pU aus, dass prävalente Patientinnen und Patienten der Vorjahre bereits eine zielgerichtete Therapie mit einem EGFR-TKI erhielten und für eine Erstlinientherapie daher nicht mehr infrage kämen. Er gibt zudem an, dass er damit der Vorgehensweise der Nutzenbewertungen zu Crizotinib und Necitumumab jeweils aus dem Jahr 2016 [22,23] sowie Pembrolizumab aus dem Jahr 2017 [24] folgt.

Anschließend grenzt er die Anzahl der Patientinnen und Patienten über 4 Rechenschritte auf die Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ein:

### **Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit NSCLC**

Der pU ermittelt den Anteil (75 % bis 81,05 %) aus 2 verschiedenen Quellen. Die Untergrenze bestimmt er anhand einer Registerdatenanalyse zur Versorgungssituation des Lungenkarzinoms in Deutschland der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) [25]. Die Obergrenze entnimmt er den Angaben des Tumorregisters München (TRM) zum kleinzelligen und nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom [26,27]. Laut pU ergeben sich demnach 40 749 bis 44 037 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

### **Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC**

Der pU gibt an, dass für die seit Januar 2017 aktuelle Stadieneinteilung (IIIb / IIIc und IVa / IVb) nach UICC [20] noch keine epidemiologischen Daten vorliegen. Aus diesem Grund bezieht er sich auf die bis Dezember 2016 gültige Fassung nach UICC und berücksichtigt für diese Herleitung die Stadien IIIb und IV. Für die Bestimmung des Anteils zieht der pU 3 Quellen [25,26,28] heran. Anhand der deutschen Kohortenstudie von Boch et al. aus dem Jahr 2013 [28] berechnet er für die Untergrenze einen Anteil von 51,8 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIb und IV an allen Patientinnen und Patienten mit NSCLC. Boch 2013 basiert dabei auf Daten zum Krankheitsstadium und EGFR-Mutationsstatus neu diagnostizierter Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

In den Publikationen der ADT und des TRM liegen lediglich Angaben für die Stadien III und IV vor [25,26]. Unter Berücksichtigung von Boch 2013 bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIb (41,4 %) an allen im Stadium III. Für die Obergrenze überträgt er diesen auf den Anteil der Patientengruppe mit Lungenkrebs mit Stadium III gemäß ADT (24,07 %) [25]. Er erhält somit einen Anteil von 63,89 % an Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs im Stadium IIIb oder IV. Für die Publikation der ADT verwendet der pU dabei Angaben zur Stadieneinteilung der Patientengruppe mit Lungenkarzinom. Unter Anwendung des gleichen Vorgehens ermittelt der pU auf Basis der Publikation der TRM einen Anteilswert von 63,1 %. Hier legt er Angaben zur Stadieneinteilung der Patientengruppe mit NSCLC zugrunde. Er bestimmt schließlich eine Spanne von 51,8 % bis 63,89 % für Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIb und IV und überträgt

diese Anteile auf die aktuelle Stadieneinteilung (IIIb / IIIc und IVa / IVb) nach UICC. Laut pU ergeben sich so 21 108 bis 28 134 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC.

### **Schritt 3) Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und EGFR-Mutationen**

Der pU bestimmt eine Spanne von 4,9 % bis 10,3 % für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Für die Untergrenze zieht er die Studie Boch 2013 [28] heran. Für die Obergrenze verweist er auf eine von ihm beauftragte Registerstudie (REASON-Studie), in der 4000 neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC im Stadium IIIb / IV in Deutschland im Hinblick auf das Vorliegen einer EGFR-Mutation ausgewertet wurden [29]. Der pU ermittelt demnach 1035 bis 2898 Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutationen für diesen Rechenschritt.

### **Schritt 4) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines Anteils von 86,53 % GKV-Versicherten [30,31] berechnet der pU insgesamt 895 bis 2508 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Darüber hinaus gibt er das arithmetische Mittel der Ober- und Untergrenze mit 1702 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Folgende Aspekte sind bei der Herleitung jedoch kritisch zu sehen:

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung berücksichtigt der pU für die Erstlinientherapie ausschließlich neu erkrankte Patientinnen und Patienten. Er begründet sein Vorgehen damit, dass prävalente Patientinnen und Patienten der Vorjahre bereits eine zielgerichtete Therapie mit einem EGFR-TKI erhielten.

Diese prävalente Patientenpopulation lässt sich in 2 Patientengruppen unterteilen. Für neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten der Vorjahre in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Patientengruppe 1) ist die Begründung des pU nachvollziehbar. Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium progredieren (Patientengruppe 2), werden mit diesem Vorgehen jedoch vernachlässigt. Diese differenzierte Betrachtung der Patientengruppen 1 und 2 weicht von den vorherigen Nutzenbewertungen des IQWiG ab, die der pU in diesem Zusammenhang zitiert hat [22-24].

Zu Schritt 2) Der pU weist insgesamt 3 Anteilswerte für die Patientengruppe mit NSCLC in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium aus und bildet aus dem minimalen und maximalen Wert eine Spanne von 51,8 % bis 63,89 %. Der innerhalb dieser Spanne liegende Anteilswert auf Basis der Angaben des TRM [26] und der Studie Boch 2013 [28] liegt

mit 63,1 % knapp unter der Obergrenze. Für die Obergrenze verwendet der pU jedoch Daten der ADT zur Stadienverteilung des Lungenkarzinoms. Legt man hierzu die Angaben der ADT zur Stadienverteilung des NSCLC zugrunde, ergibt sich ein niedrigerer Anteilswert (59,8 %) als vom pU ausgewiesen [25]. Im Vergleich zu vorherigen Dossiers in einem ähnlichen Anwendungsgebiet liegt die vom pU angesetzte Spanne dennoch in einer ähnlichen Größenordnung.

In seiner Herleitung berücksichtigt der pU die nicht vorbehandelte Patientengruppe mit einer de novo positiven T790M-Mutation des EGFR, die bereits mit dem seit 2016 zugelassenen Anwendungsgebiet von Osimertinib abgedeckt ist. Der vom pU damals ausgewiesene Anteil von 1 % bis 2 % wurde als unsicher bewertet [10]. Diese Patientengruppe ist nicht Gegenstand dieser Dossierbewertung.

Im Vergleich zu bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zur Erstlinientherapie in einem ähnlichen Anwendungsgebiet [22-24] ist die vom pU berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt in der Größenordnung plausibel. Unter Berücksichtigung einer differenzierteren Betrachtung der Patientinnen und Patienten aus den Vorjahren sind die Angaben jedoch unterschätzt, da Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium progredieren, vernachlässigt werden.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter der Annahme kontinuierlicher Steigerungsraten geht der pU von einer leicht steigenden Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (ICD-10: C33–C34) bis zum Jahr 2023 aus.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

In der Nutzenbewertung wurde ein unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation Exon 21 (L858R) oder Exon 19 Deletion beziehungsweise anderen aktivierenden EGFR-Mutationen identifiziert. Für die Anteile dieser Patientengruppen liegen keine aussagekräftigen Daten im Modul 3 A des Dossiers vor. Der Anteil der beiden Patientenpopulationen kann jedoch auf Basis der Nutzenbewertung zu Afatinib aus dem Jahr 2014 [32] bestimmt werden. Gemäß einer darin zitierten Screeningstudie aus Deutschland aus dem Jahr 2013 [33] liegt der Anteil der Patientengruppe mit EGFR-Mutation Exon 19 Deletion bei circa 60 % sowie mit EGFR-Mutation Exon 21 (L858R) bei circa 23 %.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Osimertinib zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und aktivierenden Mutationen des EGFR folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- Afatinib oder Erlotinib oder Gefitinib.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [3-5,34]. Sowohl Osimertinib als auch die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden täglich verabreicht. Der pU geht bei allen Therapien von einer Behandlungsdauer von 1 Jahr aus. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Osimertinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [3-5,34].

#### **3.2.3 Kosten**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Osimertinib, Afatinib, Erlotinib und Gefitinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2018 wieder. Der pU berücksichtigt korrekt sowohl den Apothekenrabatt als auch die jeweiligen Herstellerrabatte.

#### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU berücksichtigt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dies ist unter Berücksichtigung der Angaben der Fachinformationen [3-5,34] nachvollziehbar.

#### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Osimertinib Jahrestherapiekosten in Höhe von 97 696,87 € pro Patientin beziehungsweise pro Patient. Die Jahrestherapiekosten von Osimertinib sowie den zweckmäßigen Vergleichstherapien Afatinib, Erlotinib und Gefitinib enthalten ausschließlich die Arzneimittelkosten und sind plausibel.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU diskutiert qualitativ Aspekte der Kontraindikationen, Therapieabbrüche im Rahmen klinischer Studien, Patientenpräferenzen sowie Marktanteile im ambulanten und stationären Bereich einer Behandlung mit Osimertinib. Dabei geht er davon aus, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten im ambulanten Sektor versorgt wird und eine Behandlung mit Osimertinib bevorzugt. Er gibt jedoch an, dass eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile nicht möglich ist.

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Im Vergleich zu bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zur Erstlinientherapie in einem ähnlichen Anwendungsgebiet [22-24] sind die vom pU auf Basis der Inzidenz berechnete durchschnittliche Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (1702) und die entsprechende Spanne (895 bis 2508) in der Größenordnung plausibel. Unter Berücksichtigung einer differenzierteren Betrachtung der Patientenpopulation aus den Vorjahren sind die Angaben jedoch unterschätzt, da Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium progredieren, vernachlässigt werden.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Osimertinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind plausibel.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Osimertinib ist als Monotherapie angezeigt zur:

- Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR
- Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf Osimertinib als Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC ohne T790M-Mutation des EGFR. Der Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC mit T790M-Mutation des EGFR wurde bereits in früheren Verfahren bewertet [10,35,36].

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <sup>b</sup>
Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	Afatinib oder <b>Erlotinib</b> oder <b>Gefitinib</b>	<i>EGFR-Mutation Exon 21 (L858R) oder Exon 19 Deletion:</i> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen  <i>andere aktivierende EGFR-Mutationen:</i> Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: In der relevanten Studie wurden Patientinnen und Patienten mit einem WHO-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem WHO-PS &gt; 1 übertragen werden können.</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO-PS: World Health Organization Performance Status</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Osimertinib	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR, davon mit	1702 (895 bis 2508) <sup>a</sup>	<p>Im Vergleich zu bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zur Erstlinientherapie in einem ähnlichen Anwendungsgebiet [22-24] ist die vom pU auf Basis der Inzidenz berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Größenordnung plausibel.</p> <p>Unter Berücksichtigung einer differenzierteren Betrachtung der Patientenpopulation aus den Vorjahren sind die Angaben jedoch unterschätzt, da Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes metastasiertes Stadium progredieren, vernachlässigt werden.</p>
	EGFR-Mutation Exon 21 (L858R) oder Exon 19 Deletion	ca. 83 % <sup>b</sup>	
	anderen aktivierenden EGFR-Mutationen	ca. 17 % <sup>b</sup>	
<p>a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.</p> <p>b: Es liegen keine aussagekräftigen Daten im Dossier vor. Das Verhältnis zwischen den beiden Patientengruppen basiert auf Daten einer Screeningstudie aus der Nutzenbewertung von Afatinib des Jahres 2014 [32,33].</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Osimertinib	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	97 696,87	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Afatinib		30 931,27	
Erlotinib		32 408,84	
Gefitinib		39 695,21	
a: Angaben des pU EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Eine Behandlung mit TAGRISSO® sollte durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt initiiert werden.*

*Wird die Anwendung von TAGRISSO® in Betracht gezogen, muss der EGFR-Mutationsstatus in Tumor- oder Plasmaproben mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden. Dafür muss ein validierter Test durchgeführt werden, entweder unter Verwendung von Tumor-DNS aus einer Gewebeprobe stammend oder von zirkulierender Tumor-DNS, die aus einer Plasmaprobe gewonnen wurde. Nur robuste, zuverlässige und sensitive Tests mit erwiesener Eignung für die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus von Tumor-DNS (aus einer Gewebe- oder Plasmaprobe) dürfen verwendet werden.*

*Die empfohlene Dosierung beträgt 80 mg Osimertinib einmal täglich bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität. Eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion kann aufgrund individueller Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte erforderlich sein. Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, sollte die Dosis auf 40 mg einmal täglich reduziert werden. Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von TAGRISSO®. Im Falle des Verdachts auf eine Überdosierung sollte die Behandlung mit TAGRISSO® unterbrochen und eine symptomatische Therapie eingeleitet werden.*

*Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird nicht empfohlen. Ebenso sollte die Behandlung von Patienten mit schwerer und terminaler Niereninsuffizienz mit Vorsicht erfolgen.*

*Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Johanniskraut darf nicht zusammen mit TAGRISSO® angewendet werden.*

*Eine schwere, lebensbedrohliche oder tödliche ILD bzw. ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z.B. Pneumonitis) wurden in klinischen Studien bei Patienten beobachtet, die mit TAGRISSO® behandelt wurden. Um eine ILD auszuschließen, sollte eine sorgfältige Prüfung aller Patienten mit einem akuten Auftreten und/oder einer ungeklärten Verschlechterung von Atemwegs-symptomen (Atemnot, Husten und Fieber) erfolgen. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte unterbrochen werden, solange das Untersuchungsergebnis dieser Symptome aussteht. Falls eine ILD diagnostiziert wird, sollte TAGRISSO® dauerhaft abgesetzt und eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung eingeleitet werden.*

*Bei Patienten, die mit TAGRISSO® behandelt werden, kommt eine Verlängerung des QTc-Intervalls vor. Die Behandlung sollte dauerhaft abgesetzt werden bei Patienten, bei denen es zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls in Kombination mit einem der folgenden Befunde kommt: Torsade de pointes, polymorphe ventrikuläre Tachykardie, Anzeichen/Symptome einer schwerwiegenden Arrhythmie.*

*Bei Patienten mit kardiologischen Risikofaktoren und Erkrankungen mit möglichen Auswirkungen auf die LVEF sollte eine kardiologische Überwachung mit Messung der LVEF zu Beginn und während der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die während der Behandlung relevante kardiologische Anzeichen/Symptome entwickeln, sollte eine kardiologische Überwachung einschließlich LVEF-Messung in Betracht gezogen werden.*

*Patienten mit akuten oder sich verschlimmernden Anzeichen und Symptomen, die eine Keratitis vermuten lassen, wie: Augenentzündung, Lakrimation, Lichtempfindlichkeit, verschwommen Sehen, Augenschmerzen und/oder Augenrötung sollten umgehend an einen Augenarzt überwiesen werden.*

*TAGRISSO® sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Patientin erfordert die Behandlung mit Osimertinib. Gleichsam sollte das Stillen während der Behandlung mit TAGRISSO® unterbrochen werden.*

*Im Rahmen des Zulassungsprozesses der europäischen Union kam das CHMP zu dem Schluss, dass für TAGRISSO® keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen notwendig sind, die über Hinweise in der EPAR-Produktinformation hinausgehen.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. AstraZeneca. IRESSA 250 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2018 [Zugriff: 22.08.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. AstraZeneca. TAGRISSO 40 mg Filmtabletten, TAGRISSO 80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 22.08.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Roche. Tarceva: Fachinformation [online]. 04.2018 [Zugriff: 22.08.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Food and Drug Administration. Tarceva: application number 21-743; clinical pharmacology and biopharmaceutics review [online]. 18.11.2004 [Zugriff: 23.08.2018]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2004/21-743\\_Tarceva\\_biopharmr.PDF](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-743_Tarceva_biopharmr.PDF).
7. OSI Pharmaceuticals, Genentech. Tarceva (erlotinib) tablets oral: prescribing information [online]. 04.2010 [Zugriff: 23.08.2018]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/021743s14s16lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021743s14s16lbl.pdf).
8. Timmers L, Boons CC, Moes-Ten Hove J, Smit EF, Van de Ven PM, Aerts JG et al. Adherence, exposure and patients' experiences with the use of erlotinib in non-small cell lung cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2015; 141(8): 1481-1491.
9. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer 2007; 7(3): 169-181.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-14 [online]. 10.06.2016 [Zugriff: 06.07.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 402). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-14\\_Osimertinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-14_Osimertinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).

12. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE, Fischer JR, Von der Schulenburg JM, Mezger J et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(8): 1254-1261.
13. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Losem C, Marschner N et al. Molecular testing, frequency of molecular alterations and first-line treatment of patients with non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in Germany: first results from the prospective German Registry CRISP (AIO-TRK-0315). 2018.
14. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
15. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017.
16. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.
17. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.
18. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *Eur J Cancer* 1994; 30a(5): 635-642.
19. EORTC Quality of Life Group. Guidelines for assessing quality of life in EORTC clinical trials. Brüssel: EORTC Quality of Life Group; 2002. URL: [http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/archives/clinical\\_trials\\_guidelines\\_qol.pdf](http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/archives/clinical_trials_guidelines_qol.pdf).
20. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1): 39-51.
21. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage zur Inzidenz C33-C34 & C34 & C33 in den Jahren 2010-2014 [Datenstand: 29.11.2017] [online]. [Zugriff: 16.04.2018]. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2016 [Zugriff: 23.05.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 378). URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Crizotinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf).

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Necitumumab (Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-17 [online]. 28.06.2016 [Zugriff: 28.05.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 404). URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1431/2016-06-28\\_A16-17\\_Necitumumab\\_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a-SGB%20V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1431/2016-06-28_A16-17_Necitumumab_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a-SGB%20V.pdf).
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-06 [online]. 10.05.2017 [Zugriff: 15.05.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 509). URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1804/2017-02-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Pembrolizumab-D-274.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1804/2017-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-274.pdf).
25. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. 2016.
26. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C33, C34 (Nicht-kleinzelliges BC). 2017.
27. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C33, C34 (Kleinzelliges BC). 2017.
28. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Gruning W et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3(4): e002560.
29. AstraZeneca. Non-Interventional Study (NIS) report; reason: an NIS Registry for the Epidemiological and Scientific evaluation of EGFR mutation status in patients with newly diagnosed locally advanced or metastatic NSCLC (Stage IIIB/IV non-small cell lung cancer). 2013.
30. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; Jahreswerte 2005 - 2016. 2018.
31. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand zum 31.12.2016 [online]. [Zugriff: 23.04.2018]. URL: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html).
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Afatinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-41 [online]. 13.02.2014 [Zugriff: 17.02.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 206). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-41\\_Afatinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
33. Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, Ficker JH, Brueckl WM, Gschwendtner A et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. *Br J Cancer* 2013; 109(7): 1821-1828.
34. Boehringer Ingelheim. Fachinformation GIOTRIF (Afatinib). 07.2017.

35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Addendum zum Auftrag A17-20; Auftrag A17-47 [online]. 28.09.2017 [Zugriff: 25.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 544). URL:

[https://www.iqwig.de/download/A17-47\\_Osimertinib\\_Addendum-zum-Auftrag-A17-20\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-47_Osimertinib_Addendum-zum-Auftrag-A17-20_V1-0.pdf).

36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung): Dossierbewertung; Auftrag A17-20 [online]. 28.08.2017 [Zugriff: 11.08.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 527). URL:

[https://www.iqwig.de/download/A17-20\\_Osimertinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-20_Osimertinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).

**Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 10\%$  in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 279	Erlotinib / Gefitinib N = 277
<b>FLAURA<sup>b</sup></b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	273 (97,8)	271 (97,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	80 (28,7)	31 (11,2)
Anaemie	37 (13,3)	26 (9,4)
Augenerkrankungen	47 (16,8)	57 (20,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	223 (79,9)	209 (75,5)
Obstipation	45 (16,1)	36 (13,0)
Diarrhoe	162 (58,1)	161 (58,1)
Uebelkeit	45 (16,1)	54 (19,5)
Stomatitis	80 (28,7)	56 (20,2)
Erbrechen	36 (12,9)	29 (10,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	120 (43,0)	100 (36,1)
Ermuedung	39 (14,0)	33 (11,9)
Fieber	29 (10,4)	11 (4,0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	188 (67,4)	171 (61,7)
Paronychie	82 (29,4)	82 (29,6)
Infektion der oberen Atemwege	30 (10,8)	18 (6,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	28 (10,0)	25 (9,0)
Untersuchungen	116 (41,6)	133 (48,0)
Alaninaminotransferase erhoehrt	18 (6,5)	75 (27,1)
Aspartataminotransferase erhoehrt	26 (9,3)	68 (24,5)
Elektrokardiogramm QT verlaengert	28 (10,0)	12 (4,3)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	92 (33,0)	93 (33,6)
Appetit vermindert	62 (22,2)	54 (19,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	115 (41,2)	86 (31,0)
Rueckenschmerzen	31 (11,1)	23 (8,3)
Erkrankungen des Nervensystems	101 (36,2)	79 (28,5)
Kopfschmerz	33 (11,8)	19 (6,9)
Psychiatrische Erkrankungen	46 (16,5)	35 (12,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	31 (11,1)	24 (8,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 10$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib (Fortsetzung)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 279	Erlotinib / Gefitinib N = 277
<b>FLAURA<sup>b</sup></b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	273 (97,8)	271 (97,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	134 (48,0)	124 (44,8)
Husten	51 (18,3)	42 (15,2)
Dyspnoe	36 (12,9)	21 (7,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	216 (77,4)	241 (87,0)
Alopezie	20 (7,2)	35 (12,6)
Dermatitis akneiform	71 (25,4)	134 (48,4)
trockene Haut	88 (31,5)	90 (32,5)
Pruritus	48 (17,2)	43 (15,5)
Ausschlag makulo-papuloes	37 (13,3)	45 (16,2)
Gefaesserkrankungen	38 (13,6)	24 (8,7)
a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Datenschnitt 25.09.2017. UEs bis 28 Tage nach Therapieabbruch bzw. bis zum Therapiewechsel von Erlotinib oder Gefitinib auf Osimertinib.		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 23: SUEs (in der SOC oder im PT  $\geq 1$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 279	Erlotinib / Gefitinib N = 277
<b>FLAURA<sup>b</sup></b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	63 (22,6)	72 (26,0)
Herzerkrankungen	8 (2,9)	2 (0,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (3,6)	10 (3,6)
Diarrhoe	2 (0,7)	4 (1,4)
Erbrechen	1 (0,4)	5 (1,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (1,8)	9 (3,2)
Fieber	3 (1,1)	2 (0,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	3 (1,1)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	0	3 (1,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	18 (6,5)	26 (9,4)
Pneumonie	7 (2,5)	7 (2,5)
Sepsis	1 (0,4)	3 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (1,4)	4 (1,4)
Untersuchungen	4 (1,4)	3 (1,1)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	3 (1,1)	5 (1,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (0,7)	3 (1,1)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,7)	3 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (2,5)	9 (3,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (6,1)	18 (6,5)
interstitielle Lungenerkrankung	4 (1,4)	3 (1,1)
Pleuraerguss	4 (1,4)	4 (1,4)
Lungenembolie	4 (1,4)	1 (0,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	4 (1,4)
Gefaesserkrankungen	4 (1,4)	4 (1,4)
a: MedDRA-Version 20,0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Datenschnitt: 25.09.2017. UEs bis 28 Tage nach Therapieabbruch bzw. bis zum Therapiewechsel von Erlotinib oder Gefitinib auf Osimertinib.		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

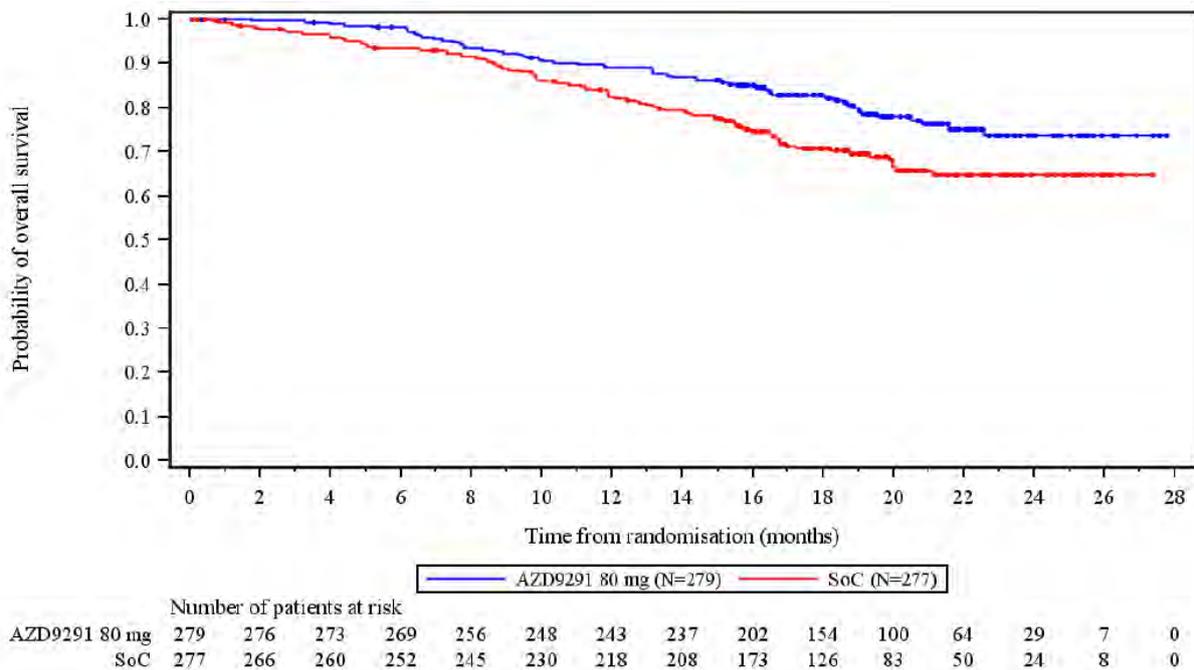
Tabelle 24: Schwere UEs (CTCAE  $\geq 3$ , in der SOC oder im PT  $\geq 5$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 279	Erlotinib / Gefitinib N = 277
<b>FLAURA<sup>b</sup></b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs</b>	103 (36,9)	125 (45,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (7,2)	24 (8,7)
Untersuchungen	29 (10,4)	34 (12,3)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,4)	25 (9,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	17 (6,1)	17 (6,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (3,9)	18 (6,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6 (2,2)	23 (8,3)
<p>a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.  b: Datenschnitt: 25.09.2017. UEs bis 28 Tage nach Therapieabbruch bzw. bis zum Therapiewechsel von Erlotinib oder Gefitinib auf Osimertinib.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 25: Abbruch wegen UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 1$  % in mindestens 1 Studienarm)  
– RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib

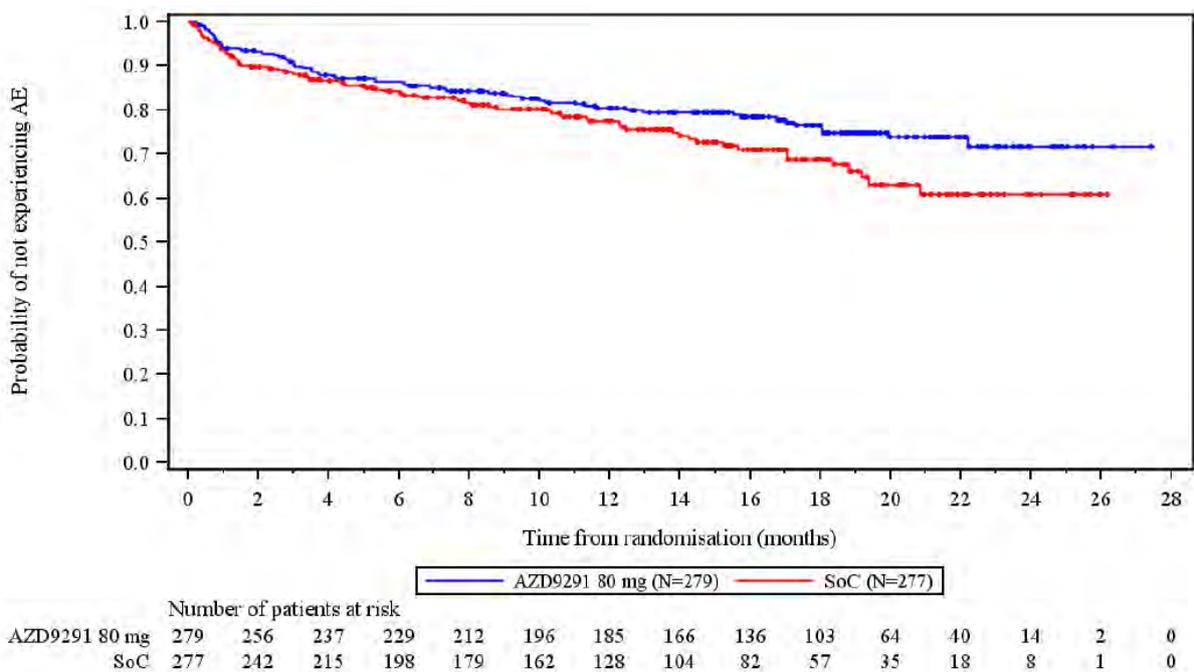
Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 279	Erlotinib / Gefitinib N = 277
<b>FLAURA<sup>b</sup></b>		
<b>Gesamtrate Abbruch wegen UEs</b>	37 (13,3)	49 (17,7)
Herzerkrankungen	5 (1,8)	1 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (1,4)	6 (2,2)
Diarrhoe	0 (0)	5 (1,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (1,1)	2 (0,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	7 (2,5)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	0 (0)	3 (1,1)
Leberfunktion anomal	0 (0)	4 (1,4)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	3 (1,1)	5 (1,8)
Pneumonie	1 (0,4)	3 (1,1)
Untersuchungen	7 (2,5)	15 (5,4)
Alaninaminotransferase erhoehrt	0 (0)	12 (4,3)
Aspartataminotransferase erhoehrt	0 (0)	8 (2,9)
Elektrokardiogramm QT verlaengert	4 (1,4)	1 (0,4)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (1,1)	3 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (4,7)	7 (2,5)
interstitielle Lungenerkrankung	6 (2,2)	3 (1,1)
Pneumonitis	5 (1,8)	1 (0,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,4)	6 (2,2)
a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Datenschnitt: 25.09.2017. UEs bis 28 Tage nach Therapieabbruch bzw. bis zum Therapiewechsel von Erlotinib oder Gefitinib auf Osimertinib.		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

**Anhang B – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)**



Studie FLAURA, 1. Datenschnitt 12.06.2017. AZD9291: Osimertinib; SoC: Erlotinib / Gefitinib

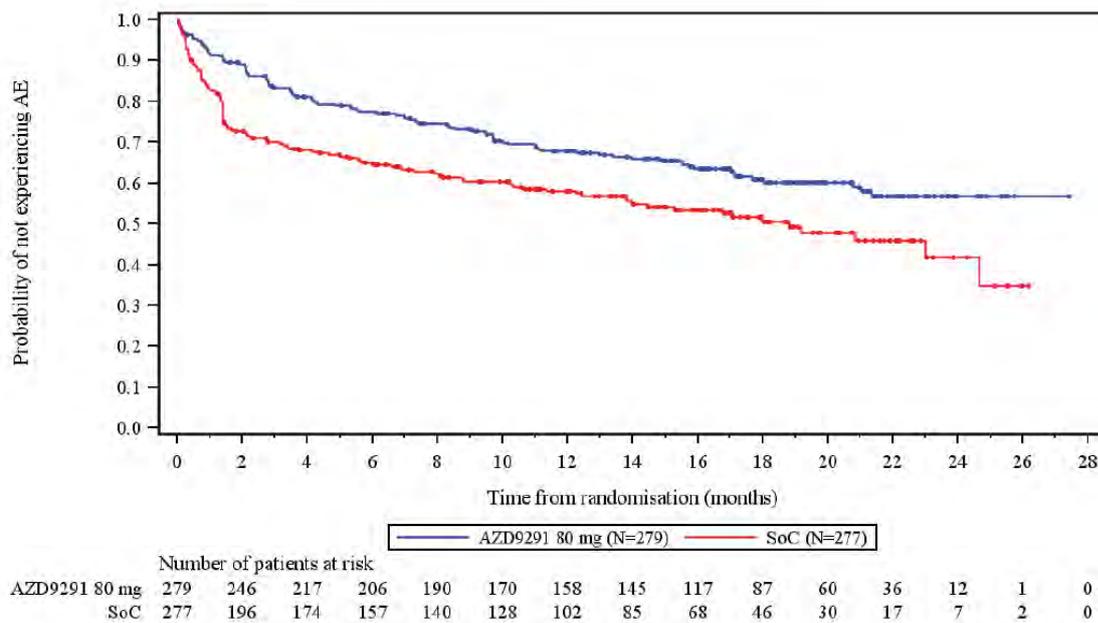
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben



Studie FLAURA, 2. Datenschnitt 25.09.2017.

AE: unerwünschtes Ereignis; AZD9291: Osimertinib; SoC: Erlotinib / Gefitinib

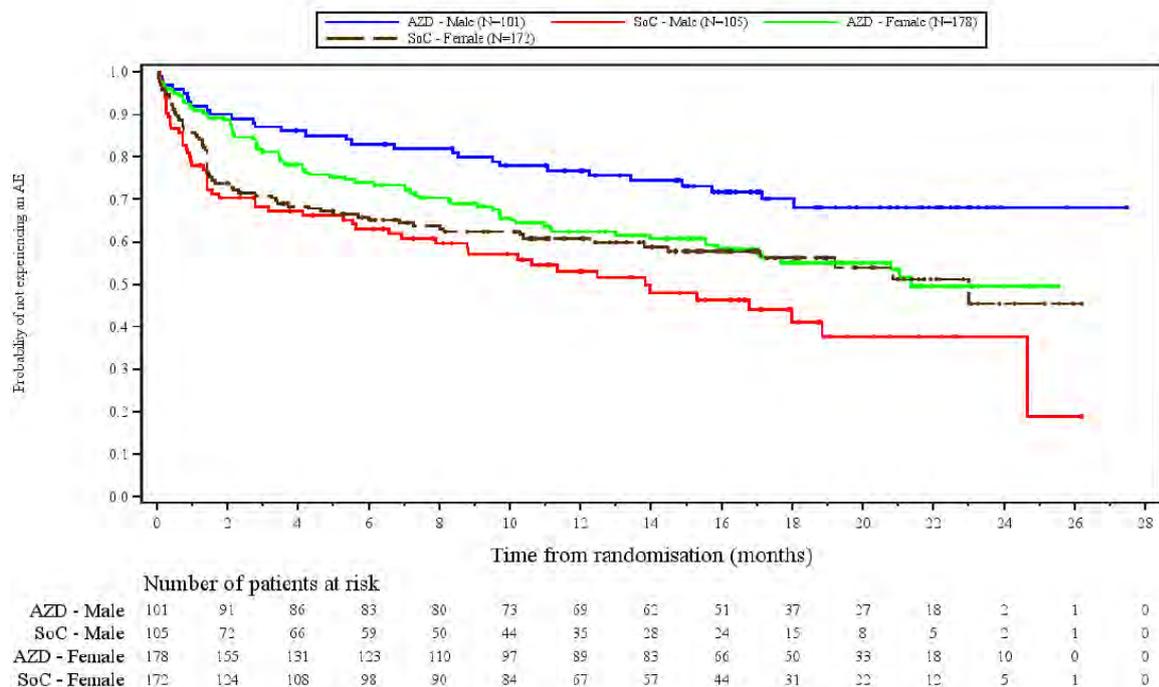
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUEs



Studie FLAURA, 2. Datenschnitt 25.09.2017.

AE: unerwünschtes Ereignis; AZD9291: Osimertinib; SoC: Erlotinib / Gefitinib

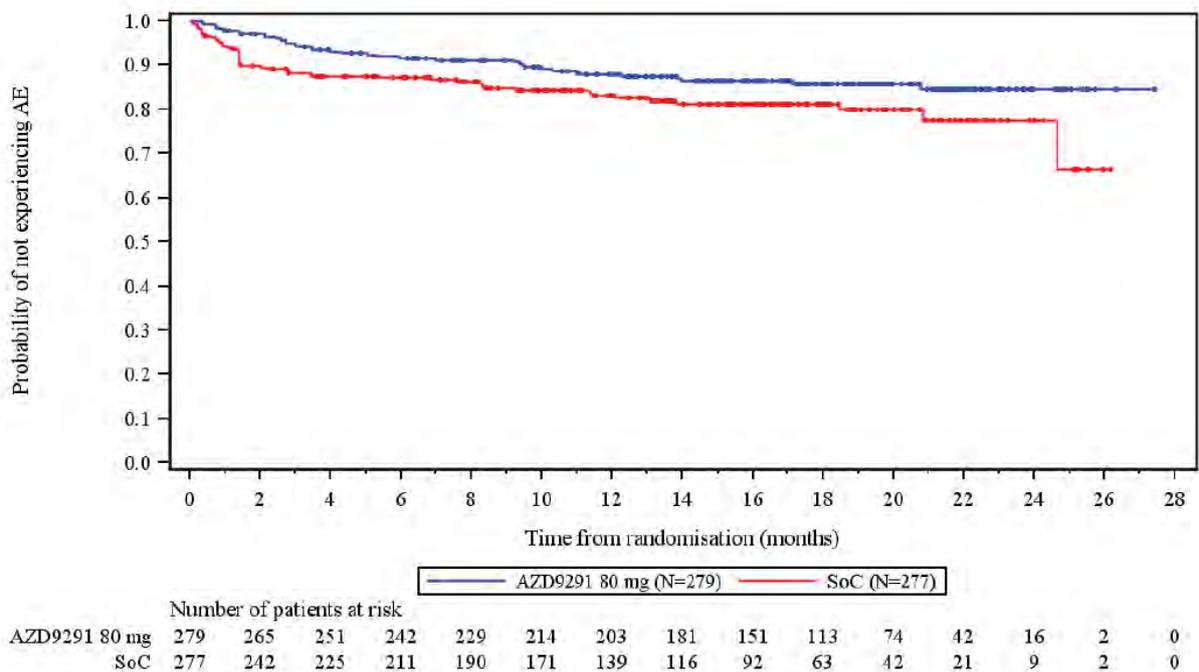
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )



Studie FLAURA, 2. Datenschnitt 25.09.2017.

AE: unerwünschtes Ereignis; AZD9291: Osimertinib; Female: Frauen; Male: Männer; SoC: Erlotinib / Gefitinib

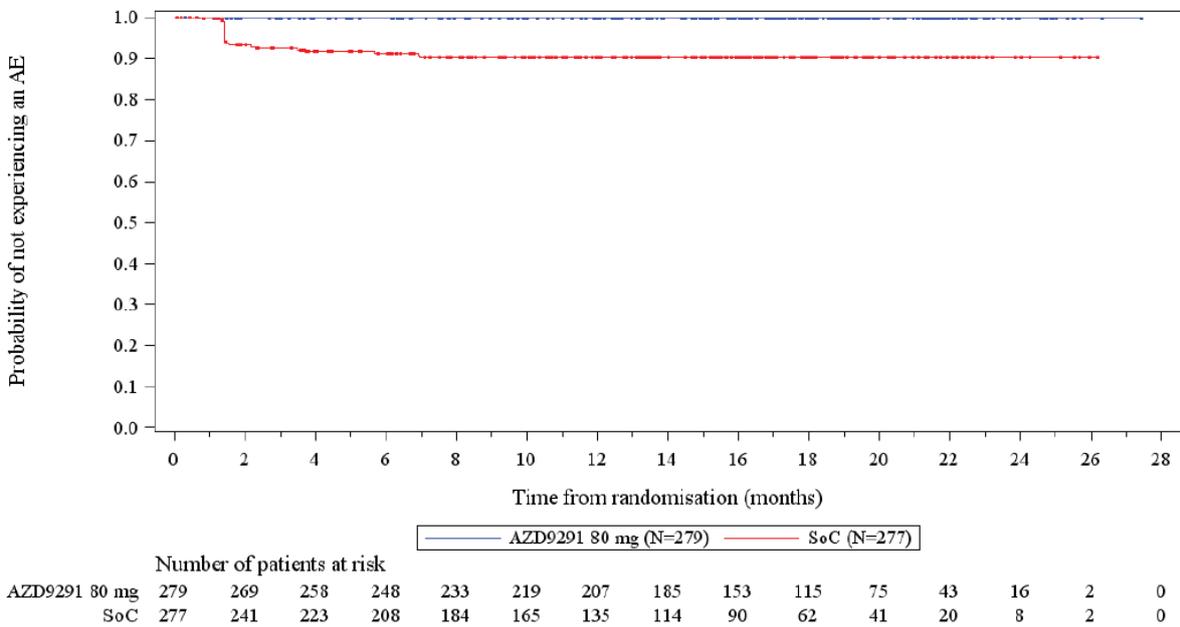
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Subgruppenmerkmal Geschlecht



Studie FLAURA, 2. Datenschnitt 25.09.2017.

AE: unerwünschtes Ereignis; AZD9291: Osimertinib; SoC: Erlotinib / Gefitinib

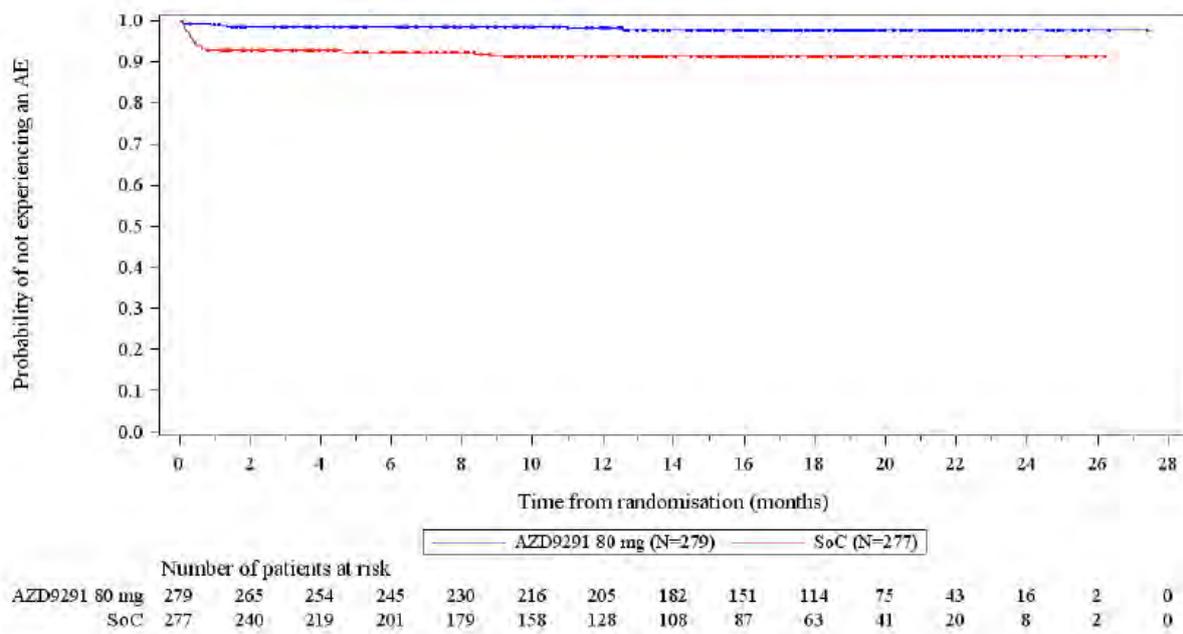
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch wegen UEs



Studie FLAURA, 2. Datenschnitt 25.09.2017.

AE: unerwünschtes Ereignis; AZD9291: Osimertinib; SoC: Erlotinib / Gefitinib

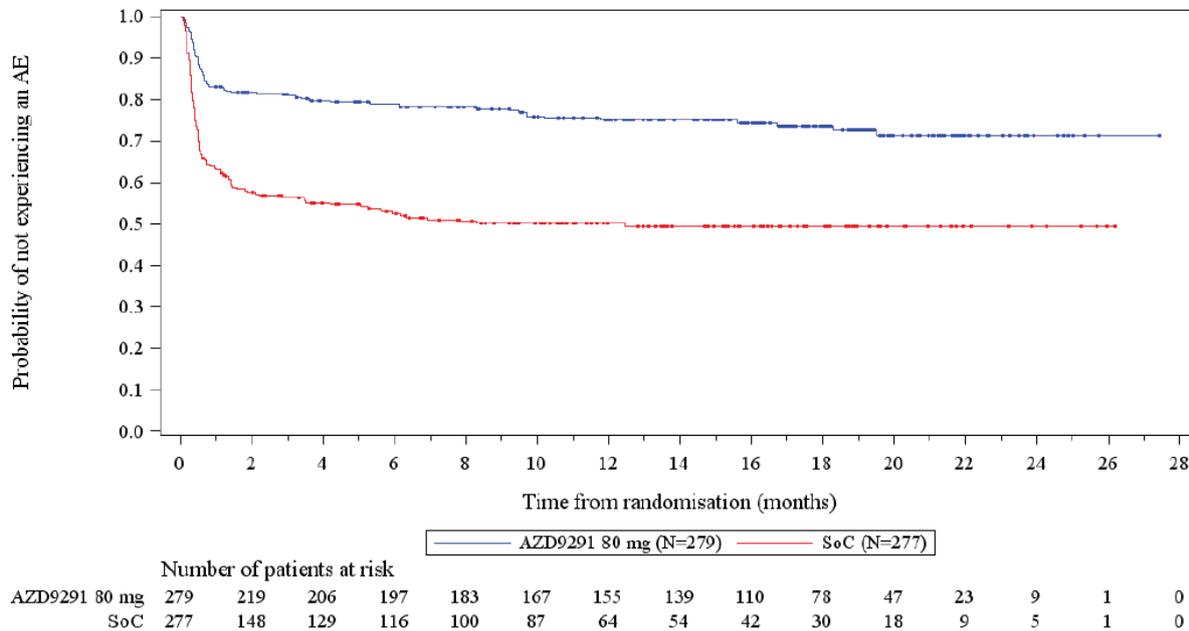
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt spezifische UEs, Alaninaminotransferase erhöht (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )



Studie FLAURA, 2. Datenschnitt 25.09.2017.

AE: unerwünschtes Ereignis; AZD9291: Osimertinib; SoC: Erlotinib / Gefitinib

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt spezifische UEs, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )



Studie FLAURA, 2. Datenschnitt 25.09.2017.

AE: unerwünschtes Ereignis; AZD9291: Osimertinib; SoC: Erlotinib / Gefitinib

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt spezifische UEs, Dermatitis akneiform

### Anhang C – Ergänzende Darstellung: Ergebnisse zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Tabelle 26: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib

Studie	Osimertinib			Erlotinib / Gefitinib			Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	Endpunktkategorie	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 36 MW <sup>b, c</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	
<b>FLAURA</b>							
<b>Morbidität – Symptomatik<sup>d</sup></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] <sup>e</sup>
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
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] <sup>e</sup>
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

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib			Erlotinib / Gefitinib			Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 36 MW <sup>b, c</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 36 MW <sup>b, c</sup> (SE)	
<b>FLAURA</b>							
<b>Morbidity – Symptomatik<sup>d</sup></b>							
EORTC-QLQ-LC13-Symptomskalen							
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] <sup>e</sup>
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
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
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>d</sup></b>							
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] <sup>e</sup>
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] <sup>e</sup>
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] <sup>e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Erlotinib / Gefitinib (Fortsetzung)

a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b: Für Symptomatik stellt ein negativer Wert eine Verbesserung dar. Für gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt ein positiver Wert eine Verbesserung dar.

c: 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.

d: 1. Datenschnitt 12.06.2017

e: 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.

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; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus

## **Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 3 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 4 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Schmidt- Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?