

# Osimertinib (NSCLC, adjuvant)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V  
(Ablauf Befristung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 11th, 12th, and 13th segments from the left.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A24-72

Version: 1.0

Stand: 27.09.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1863

DOI: 10.60584/A24-72

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Osimertinib (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

28.06.2024

## Interne Projektnummer

A24-72

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-72>

## 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**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (NSCLC, adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-72>.

### **Schlagwörter**

Osimertinib, Karzinom – nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT02511106

### **Keywords**

Osimertinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02511106

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum 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.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

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

- Valerie Wandres
- Katharina Frangen
- Tatjana Hermanns
- Simone Johner
- Maximilian Kind
- Katrin Nink
- Veronika Schneck
- Frank Weber

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	
<b>Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1    Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2    Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3    Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4    Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	
<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) .....</b>	<b>4</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Osimertinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Osimertinib ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor [EGFR]) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, angezeigt.

### **1.2 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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.06.2024 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.06.2021 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 16.12.2021 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.07.2024 aus [1]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Osimertinib erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Osimertinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Befristung fand ihren Grund darin, dass weitere Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Rezidiven aus der Studie ADAURA erwartet wurden. Die Befristungsaufgaben umfassen die weiteren Subgruppenanalysen getrennt für das Merkmal einer vorherigen adjuvanten platinbasierten Chemotherapie sowie Gründe für die Therapieentscheidung, falls keine vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie erfolgt ist und die Darstellung der Unterschiede zwischen den verschiedenen Stadieneinteilungen der 7. und 8. Edition der Union for International Cancer Control (UICC) [2].

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (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.

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.

### **1.3 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)).

### **1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments**

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li></ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<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>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <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>
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 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 „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis .....	I.4
I Abbildungsverzeichnis .....	I.6
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.7
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.8
I 2 Fragestellung.....	I.18
I 3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist .....	I.21
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.21
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.21
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.21
I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist.....	I.22
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.22
I 4.1.1 Eingeschlossene Studien .....	I.22
I 4.1.2 Studiencharakteristika .....	I.23
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.41
I 4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	I.41
I 4.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.45
I 4.2.3 Ergebnisse.....	I.48
I 4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	I.53
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.54
I 4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.54
I 4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.58
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.61
I 6 Literatur.....	I.63
I Anhang A Suchstrategien.....	I.66
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten .....	I.67
I Anhang B.1 Gesamtüberleben .....	I.67
I Anhang B.2 Rezidive.....	I.68
I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2).....	I.69
I Anhang B.4 SUEs .....	I.70
I Anhang B.5 schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	I.71

<b>I Anhang B.6</b>	<b>Abbruch wegen UEs.....</b>	<b>I.72</b>
<b>I Anhang B.7</b>	<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs).....</b>	<b>I.73</b>
<b>I Anhang B.8</b>	<b>ILD und Pneumonitis (PTs, SUEs).....</b>	<b>I.74</b>
<b>I Anhang B.9</b>	<b>Kardiale Ereignisse (schwere UEs) .....</b>	<b>I.75</b>
<b>I Anhang B.10</b>	<b>Weitere spezifische UEs.....</b>	<b>I.76</b>
<b>I Anhang C</b>	<b>Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....</b>	<b>I.80</b>
<b>I Anhang D</b>	<b>Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zum Subgruppenmerkmal vorherige adjuvante Chemotherapie.....</b>	<b>I.88</b>
<b>I Anhang D.1</b>	<b>Ergänzende Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten für das Subgruppenmerkmal vorherige adjuvante Chemotherapie.....</b>	<b>I.90</b>
<b>I Anhang D.1.1</b>	<b>SF-36v2 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung .....</b>	<b>I.91</b>
<b>I Anhang D.1.2</b>	<b>SUEs .....</b>	<b>I.92</b>
<b>I Anhang E</b>	<b>Antineoplastische Folgetherapien (Datenschnitt: 11.04.2022) .....</b>	<b>I.93</b>
<b>I Anhang F</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.95</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	3
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib.....	I.9
Tabelle 3: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.17
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib.....	I.19
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. beobachtendes Abwarten .....	I.22
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo .....	I.24
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo .....	I.26
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo .....	I.31
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo .....	I.32
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo .....	I.35
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 1$ % der Patientinnen und Patienten in $\geq 1$ Behandlungsarm) in der gesamten Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (Studie ADAURA).....	I.37
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo .....	I.40
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo.....	I.43
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo .....	I.46
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo .....	I.49
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib vs. beobachtendes Abwarten .....	I.55
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten .....	I.59
Tabelle 18: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.62
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo.....	I.81
Tabelle 20: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo .....	I.85
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo.....	I.85
Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo.....	I.86

Tabelle 23: Subgruppen (ergänzende Darstellung des Merkmals adjuvante  
Chemotherapie) (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität,  
Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo ..... I.88

Tabelle 24: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 1$  % der Patientinnen und  
Patienten in  $\geq 1$  Behandlungsarm) in der gesamten Studienpopulation (Datenschnitt:  
11.04.2022) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (Studie ADAURA) ..... I.93



## I **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben .....	I.67
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben.....	I.68
Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der körperlichen Gesundheit (PCS) des SF-36v2 (Reduktion um $\geq 9,423$ Punkte).....	I.69
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der psychischen Gesundheit (MCS) des SF-36v2 (Reduktion um $\geq 9,618$ Punkte) .....	I.69
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs.....	I.70
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	I.71
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs .....	I.72
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) .....	I.73
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt ILD und Pneumonitis (PTs, SUEs) .....	I.74
Abbildung 10: Kaplan Meier-Kurven für den Endpunkt Kardiale Ereignisse (schwere UEs)..	I.75
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) .....	I.76
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (PT, UEs).....	I.76
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Mundulzeration (PT, UEs) .....	I.77
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Stomatitis (PT, UEs).....	I.77
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Paronychie (PT, UEs) .....	I.78
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetit vermindert (PT, UEs) .....	I.78
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs).....	I.79
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs) .....	I.79
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der körperlichen Gesundheit (PCS) des SF-36v2 (Reduktion um $\geq 9,423$ Punkte) bei Patientinnen und Patienten mit adjuvanter Chemotherapie .....	I.91
Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der körperlichen Gesundheit (PCS) des SF-36v2 (Reduktion um $\geq 9,423$ Punkte) bei Patientinnen und Patienten ohne adjuvante Chemotherapie.....	I.91
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs bei Patientinnen und Patienten mit adjuvanter Chemotherapie .....	I.92
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs bei Patientinnen und Patienten ohne adjuvante Chemotherapie .....	I.92

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Disease Free Survival (krankheitsfreies Überleben)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ILD	Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCS	Mental Component Score (psychischer Summenscore)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PCS	Physical Component Score (körperlicher Summenscore)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36v2	Short Form-36 Health Survey Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TNM	Tumor-Node-Metastases
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
WHO-PS	World Health Organization Performance Status

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.06.2024 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.06.2021 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 16.12.2021 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.07.2024 aus. Die Befristung fand ihren Grund insbesondere darin, dass weitere Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Rezidiven aus der Studie ADAURA erwartet wurden.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa nach vollständiger Tumoresektion, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor [EGFR] als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
1	adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB bis IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist	patientenindividuelle Therapie <sup>c, d</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB)</li> </ul> und <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</li> <li>und</li> <li>▫ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium)</li> </ul> </li> </ul> unter Berücksichtigung des Tumorstadiums
2	adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB bis IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist	beobachtendes Abwarten

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
 b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien IB bis IIIA nach UICC 8 bestimmt.  
 c. Die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet, insbesondere innerhalb des Stadiums IIIA, wird als sehr heterogen eingeschätzt. Nach R0 Resektion besteht für Patientinnen und Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 und IIIA2 zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Therapieoption der postoperativen Mediastinalbestrahlung. Die Indikation sollte laut aktuellen Leitlinien individuell geprüft, aber nicht routinemäßig gestellt werden. Aufgrund der unklaren Datenlage wird die adjuvante Chemotherapie mit anschließender Strahlentherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.  
 d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.  
 EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union for International Cancer Control

Der pU folgt grundsätzlich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, ordnet jedoch Patientinnen und Patienten des Stadiums IB pauschal der Fragestellung 2 des G-BA (vom pU als Teilpopulation 1 bezeichnet) zu. Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass für diese Patientinnen und Patienten entsprechend der aktuellen Leitlinien und der klinischen Praxis in der Regel keine medizinische Indikation für eine Chemotherapie vorliegt.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Der G-BA unterteilt die Fragestellungen der Nutzenbewertung in Abhängigkeit davon, ob für die Patientinnen und Patienten eine adjuvante Chemotherapie geeignet ist oder nicht. Die zweite Fragestellung schließt auch Patientinnen und Patienten ein, die bereits eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt entsprechend der in Tabelle 2 genannten Fragestellungen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

### **Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist**

#### ***Ergebnisse zum Zusatznutzen***

Der pU legt in seinem Dossier für Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist**

#### ***Studienpool und Studiendesign***

In die Nutzenbewertung wird die Studie ADAURA eingeschlossen.

Bei der Studie ADAURA handelt es sich um eine abgeschlossene doppelblinde randomisierte multizentrische Studie zum Vergleich von Osimertinib mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa nach vollständiger Tumoresektion eingeschlossen, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufwiesen. Die Stadieneinteilung zu Studienbeginn erfolgte anhand der Klassifikation der 7. Edition der Union for International Cancer Control (UICC). Eine Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie war erlaubt. Die Patientinnen und Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand aufweisen (World Health Organization Performance Status [WHO-PS]  $\leq 1$ ).

Insgesamt wurden 682 Patientinnen und Patienten in die Studie ADAURA eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig den Behandlungsarmen zugeteilt. In den Interventionsarm wurden 339 Patientinnen und Patienten und in den Vergleichsarm 343 Patientinnen und Patienten randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIa, klassifiziert nach der 7. Edition der UICC), dem EGFR-Mutationsstatus (Deletion in Exon

19 vs. Substitutionsmutation im Exon 21 [L858R]) und der Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch).

Die Behandlung mit Osimertinib im Interventionsarm erfolgte gemäß Fachinformation. Die Behandlung erfolgte bis zum Auftreten eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität, bis zur Entscheidung der Patientin oder des Patienten oder bis zur regulären Beendigung der Studienbehandlung nach 3 Jahren.

Der primäre Endpunkt der Studie ADAURA war das krankheitsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

#### *Eignung der Patientenpopulation der Studie ADAURA für Fragestellung 2*

In die Studie ADAURA wurden Patientinnen und Patienten mit oder ohne adjuvante platinbasierte Chemotherapie eingeschlossen. Der Anteil an Patientinnen und Patienten ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie beträgt 40 %. Der pU nennt jedoch keine Gründe dafür, weshalb Patientinnen und Patienten keine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben. Es ist somit unklar, ob alle Patientinnen und Patienten, die bisher keine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, der Fragestellung 2 (Chemotherapie nicht geeignet) zuzuordnen sind, oder aber zumindest in Teilen Fragestellung 1, da für sie (medizinisch) eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet wäre, sie diese aber noch nicht bekommen haben bzw. diese aufgrund des Tumorstadiums nicht angezeigt wäre.

Diese Unsicherheit führt jedoch nicht zum Ausschluss der Studie. Es wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse Aussagen zum Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung möglich sind. Die beschriebenen Unsicherheiten werden in der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt.

#### *Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgelegt. In der Studie ADAURA wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt. Trotz Abweichungen in den empfohlenen Zeitabständen bei der Durchführung der bildgebenden Verfahren von den Leitlinien wird das Untersuchungsregime in der Studie ADAURA insgesamt für die vorliegende Nutzenbewertung als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

### *Mängel bei den eingesetzten Folgetherapien*

Maßgeblich für die Bewertung der verabreichten Folgetherapien nach Rezidiv sind die Leitlinienempfehlungen für das fortgeschrittene Therapiestadium des NSCLC. Gemäß Leitlinien sollen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Vorliegen einer typischen aktivierenden EGFR-Mutation und ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status) 0 bis 2 in der Erstlinientherapie einen EGFR-TKI erhalten. Patientinnen und Patienten mit Exon 19 deletierten Tumoren sollen in der Erstlinientherapie bevorzugt Osimertinib erhalten.

Eine antineoplastische Folgetherapie erhielten zum Zeitpunkt der finalen DFS-Analyse 172 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und damit 84 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv in diesem Arm. Eine 1. systemische Folgetherapie mit einem zugelassenen TKI (Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib) erhielten lediglich 114 (56 %) Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm. Darunter war der Einsatz von Osimertinib als Folgetherapie gering. So erhielten lediglich 36 (18 %) der 205 rezidivierenden Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm als 1. systemische Folgetherapie Osimertinib. Wie sich diese Anteile zum 3. Datenschnitt darstellen, ist aufgrund der fehlenden Angaben zu Patientinnen und Patienten mit Rezidiv zu diesem Datenschnitt unklar.

Auf Basis der vorliegenden Angaben wird davon ausgegangen, dass die im Vergleichsarm verabreichten Folgetherapien nur unzureichend den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten des Rezidivs abbilden. Die gravierenden Mängel bezüglich der eingesetzten Folgetherapien werden für den Endpunkt Gesamtüberleben bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials und bei der Bestimmung des Ausmaßes berücksichtigt.

### *Datenschnitte*

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden zum Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse zum 3. Datenschnitt vom 27.01.2023 (finale Analyse des Gesamtüberlebens) herangezogen. Für alle anderen relevanten Endpunkte werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 11.04.2022 (finale Analyse zum krankheitsfreien Überleben) herangezogen, da Rezidive ebenso wie die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen nach dem 2. Datenschnitt nicht mehr erhoben wurden.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ADAURA als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte Rezidive und Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingestuft.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben haben aufgrund von großen Unsicherheiten bei den verabreichten Folgetherapien ein hohes Verzerrungspotenzial. Das

Verzerrungspotenzial für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels SF-36v2, werden aufgrund stark abnehmender und differenzieller Rückläufe der Fragebogen als hoch eingestuft. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen liegt aufgrund stark unterschiedlicher Beobachtungsdauern aus potenziell informativen Gründen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse reduziert. Dies ist durch die Unsicherheiten bezüglich der Zuordnung der Patientinnen und Patienten aus der Studienpopulation zu Fragestellung 2 bedingt. Für den Endpunkt Rezidive ist die Aussagesicherheit darüber hinaus aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Erhebung des Endpunkts reduziert. Insgesamt können aufgrund dieser Unsicherheiten für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

## ***Ergebnisse***

### *Mortalität*

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

### *Morbidität*

#### *Rezidive*

Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib gegenüber Placebo. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden über den SF-36v2 erfasst.



Für den Endpunkt körperlicher Summenscore (PCS), gemessen anhand des SF-36v2, zeigt sich in der Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt psychischer Summenscore (MCS), gemessen anhand des SF-36v2, zeigt sich in der Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Nebenwirkungen*

#### SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### Schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

#### Spezifische UEs

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse [SOC], UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib gegenüber Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

##### ILD und Pneumonitis (bevorzugte Begriffe [PTs], SUEs) und kardiale Ereignisse (schwere UEs)

Für die Endpunkte ILD und Pneumonitis (PTs, SUEs) und kardiale Ereignisse (schwere UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs, darin enthalten: Diarrhö [PT, UEs], Mundulzeration [PT, UEs], Stomatitis [PT, UEs]), Paronychie (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs)

Für die spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs, darin enthalten: Diarrhö [PT, UEs], Mundulzeration [PT, UEs], Stomatitis [PT, UEs]), Paronychie (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs) und Untersuchungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib gegenüber Placebo. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten.

### **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:

#### ***Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist***

Da für die die vorliegende Fragestellung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist***

In der Gesamtschau zeigen sich für Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes.

Auf der Seite der positiven Effekte ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen sowie für den Endpunkt Rezidive ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Demgegenüber stehen für zahlreiche Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit unterschiedlichem, teils erheblichem Ausmaß.

Die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen stellen die positiven Effekte in den Endpunkten Gesamtüberleben und Rezidive nicht gänzlich infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa nach vollständiger Tumoresektion mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitutionsmutation

(L858R) des EGFR, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

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

Tabelle 3: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB bis IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist	patientenindividuelle Therapie <sup>b, c</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und</li> <li>▪ postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und</li> <li>▫ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium)</li> </ul> </li> </ul> unter Berücksichtigung des Tumorstadiums	Zusatznutzen nicht belegt
2	adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB bis IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist	beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen <sup>d</sup>

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese wurde für die Stadien IB bis IIIA nach UICC 8 bestimmt.  
 b. Die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet, insbesondere innerhalb des Stadiums IIIA, wird als sehr heterogen eingeschätzt. Nach R0 Resektion besteht für Patientinnen und Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 und IIIA2 zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Therapieoption der postoperativen Mediastinalbestrahlung. Die Indikation sollte laut aktuellen Leitlinien individuell geprüft, aber nicht routinemäßig gestellt werden. Aufgrund der unklaren Datenlage wird die adjuvante Chemotherapie mit anschließender Strahlentherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.  
 c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.  
 d. In die Studie ADAURA wurden nur 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  $\geq 2$  übertragen werden können.  
 EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union for International Cancer Control

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

## **I 2 Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa nach vollständiger Tumorresektion, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor [EGFR]) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
1	adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB bis IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist	patientenindividuelle Therapie <sup>c, d</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB)</li> </ul> und <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</li> <li>und</li> <li>▫ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium)</li> </ul> </li> </ul> unter Berücksichtigung des Tumorstadiums
2	adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB bis IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist	beobachtendes Abwarten

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
 b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien IB bis IIIA nach UICC 8 bestimmt.  
 c. Die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet, insbesondere innerhalb des Stadiums IIIA, wird als sehr heterogen eingeschätzt. Nach R0 Resektion besteht für Patientinnen und Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 und IIIA2 zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Therapieoption der postoperativen Mediastinalbestrahlung. Die Indikation sollte laut aktuellen Leitlinien individuell geprüft, aber nicht routinemäßig gestellt werden. Aufgrund der unklaren Datenlage wird die adjuvante Chemotherapie mit anschließender Strahlentherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.  
 d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.  
 EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union for International Cancer Control

Der pU folgt grundsätzlich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, ordnet jedoch Patientinnen und Patienten des Stadiums IB pauschal der Fragestellung 2 des G-BA (vom pU als Teilpopulation 1 bezeichnet) zu. Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass für diese Patientinnen und Patienten entsprechend der aktuellen Leitlinien [4,5] und der klinischen Praxis in der Regel keine medizinische Indikation für eine Chemotherapie vorliege.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Der G-BA unterteilt die Fragestellungen der Nutzenbewertung in Abhängigkeit davon, ob für die Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie geeignet ist oder nicht. Die zweite Fragestellung schließt auch Patientinnen und Patienten ein, die bereits eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben. So wird auch in der Niederschrift zum Beratungsgespräch ausgeführt, dass Fragestellung 1 dabei Patientinnen und Patienten umfasst, für die (medizinisch) eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist [6]. Beobachtendes Abwarten stellt auch in Fragestellung 1 für die Patientinnen und Patienten im Stadium IB eine Auswahlmöglichkeit in der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten patientenindividuellen Therapie dar. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt entsprechend der in Tabelle 4 genannten Fragestellungen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **I 3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist**

#### **I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Osimertinib (Stand zum 16.04.2024)
- bibliografische Recherche zu Osimertinib (letzte Suche am 16.04.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Osimertinib (letzte Suche am 16.04.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Osimertinib (letzte Suche am 17.04.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Osimertinib (letzte Suche am 11.07.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert. Der pU identifiziert ebenfalls keine geeigneten Studien.

#### **I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU legt in seinem Dossier für Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für die Fragestellung 1 nicht belegt.

#### **I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Fragestellung 1 nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.



## I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist

### I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Osimertinib (Stand zum 16.04.2024)
- bibliografische Recherche zu Osimertinib (letzte Suche am 16.04.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Osimertinib (letzte Suche am 16.04.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Osimertinib (letzte Suche am 17.04.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Osimertinib (letzte Suche am 11.07.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 4.1.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
D5164C00001 (ADAURA <sup>c</sup> )	ja	ja	nein	ja [7-9]	ja [10,11]	ja [12-18]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Für die Nutzenbewertung von Osimertinib wird das Vorgehen in der placebokontrollierten Studie ADAURA als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet (siehe Abschnitt I 4.1.2) und die Studie ADAURA eingeschlossen. Der Studienpool stimmt entsprechend mit dem des pU überein.

#### **I 4.1.2 Studiencharakteristika**

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
ADAURA	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre [≥ 20 Jahre in Japan und Taiwan]) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit histologisch bestätigtem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom<sup>b</sup> im Stadium IB, II oder IIIA<sup>c</sup></li> <li>▪ mit EGFR-aktivierender Mutation (Deletion in Exon 19 oder Substitutionsmutation in Exon 21 [L858R])<sup>d</sup></li> <li>▪ nach vollständiger Tumoresektion mit oder ohne anschließende adjuvante platinbasierte Chemotherapie<sup>e</sup></li> <li>▪ WHO-PS 0 oder 1</li> </ul>	Osimertinib (N = 339) Placebo (N = 343)	Screening: bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn  Behandlung: bis zum Rezidiv <sup>f</sup> , nicht akzeptabler Toxizität, oder Entscheidung der Patientinnen / Patient en, maximal 3 Jahre  Beobachtung <sup>g</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Studienende	185 Studienzentren in: Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Hong-Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Türkei, Ungarn, Ukraine, USA, Vietnam  10/2015–01/2023  Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 17.01.2020 (Interimsanalyse DFS)<sup>h</sup></li> <li>▪ 11.04.2022 (Finale DFS-Analyse)<sup>i</sup></li> <li>▪ 27.01.2023 (Finale Analyse Gesamtüberleben)<sup>j</sup></li> </ul>	primär: krankheitsfreies Überleben  sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<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. Die Patienten und Patientinnen sollten vorrangig Adenokarzinome aufweisen.</p> <p>c. Postoperative Klassifizierung in die Stadien IB, II oder IIIA anhand pathologischer Kriterien. Die Einstufung und Auswertung der Studie erfolgte gemäß TNM-Klassifikation für Lungenkrebs der 7. Edition der UICC. Mit Protokoll-Amendment 3 vom 01.08.2019 wurde ergänzt, dass die Patientinnen und Patienten zusätzlich gemäß der 8. Edition der UICC klassifiziert werden.</p> <p>d. Die Mutation kann allein oder in Kombination mit anderen EGFR-Mutationen auftreten, einschließlich der Mutation T790M.</p> <p>e. Behandlungsbeginn frühestens 4 Wochen nach Operation. Bei Patientinnen und Patienten ohne adjuvante Chemotherapie durften zwischen Operation und Randomisierung höchstens 10 Wochen verstreichen, für Patientinnen und Patienten mit adjuvanter Chemotherapie höchstens 26 Wochen.</p> <p>f. Mit Protokoll-Amendment 4 vom 02.07.2020 wurde eingeführt, dass die Patientinnen und Patienten nach einem Rezidiv und bei Vorliegen eines lokal fortgeschrittenen (nicht mehr kurativ behandelbaren) oder metastasierten Stadiums zulassungskonform auf eine unverblindete Gabe von Osimertinib wechseln durften. Gemäß Protokoll-Amendment 5 (25.01.2021) musste mit der Osimertinib-Behandlung vor dem Datenschnitt für die finale Analyse des Gesamtüberlebens begonnen worden sein.</p> <p>g. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>h. Die primäre DFS-Analyse sollte ursprünglich nach 247 Ereignissen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Stadium II-IIIa erfolgen. Nach Empfehlung des IDMC wurde diese vorgezogen. Die Patientinnen und Patienten sowie die behandelnden Ärztinnen und Ärzte verblieben im weiteren Studienverlauf gegenüber der zugeordneten Behandlung verblindet.</p> <p>i. Die finale DFS-Analyse sollte nach 247 Ereignissen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Stadium II-IIIa erfolgen, gemäß ursprünglich geplanter primärer Analyse.</p> <p>j. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens war geplant nach ca. 94 Todesfällen bei Patientinnen und Patienten im Stadium II-IIIa.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; DFS: krankheitsfreies Überleben; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; IDMC: unabhängiges Datenüberwachungskomitee; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; UICC: Union for International Cancer Control; WHO-PS: World Health Organization Performance Status</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
ADAURA	Osimertinib: 80 mg 1-mal täglich, oral	Placebo 1-mal täglich, oral
<p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unterbrechung bei UEs mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> (bei nicht akzeptabler Toxizität auch mit CTCAE-Grad <math>&lt; 3^a</math>); Wiederaufnahme bei voller oder reduzierter Dosis (40 mg/Tag)</li> <li>▪ Unterbrechung bei Symptomen einer ILD, mit Therapieabbruch nach bestätigter Diagnose</li> <li>▪ Abbruch der Behandlung, wenn die Toxizität sich nach 3 Wochen nicht auf Grad <math>\leq 2^b</math> verbessert</li> </ul>		
<p><b>Erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chirurgische Komplettresektion des NSCLC <math>\geq 4</math> Wochen und <math>\leq 10</math> Wochen<sup>c</sup> vor Randomisierung</li> <li>▪ postoperative (adjuvante) platinbasierte Chemotherapie <math>\geq 2</math> Wochen und <math>\leq 10</math> Wochen vor Randomisierung</li> </ul>		
<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ präoperative oder postoperative Strahlentherapie der Lunge</li> <li>▪ präoperative (neoadjuvante) platinbasierte Chemotherapie oder andere Chemotherapien</li> <li>▪ jegliche vorherige Antikrebstherapie (einschließlich Prüftherapien) zur Behandlung des NSCLC, mit Ausnahme der postoperativen adjuvanten platinbasierten Chemotherapie</li> <li>▪ neoadjuvante oder adjuvante EGFR-TKI</li> </ul>		
<p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere Krebstherapien inklusive Strahlentherapie und Prüfpräparate</li> <li>▪ CYP3A4 Induktoren <math>\leq 3</math> Wochen vor der ersten Studienmedikation und während der Studie</li> <li>▪ Arzneimittel, die eine QT-Zeitverlängerung auslösen können, sollten möglichst vermieden werden</li> </ul>		
<p>a. UEs, die unabhängig von der Grunderkrankung und von krankheitsbedingten Prozeduren waren und die gemäß Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes in Zusammenhang mit der Dosierung der Studienmedikation standen.</p> <p>b. Verbesserung auf CTCAE-Grad 1 beim Vorliegen einer QT-Zeitverlängerung</p> <p>c. bei adjuvanter platinbasierter Chemotherapie <math>\leq 26</math> Wochen, wobei die Chemotherapie <math>\leq 8</math> Wochen nach Operation beginnen sollte</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP: Cytochrom P450; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; QT-Zeit: Messgröße bei der Auswertung des Elektrokardiogramms; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Bei der Studie ADAURA handelt es sich um eine abgeschlossene doppelblinde randomisierte multizentrische Studie zum Vergleich von Osimertinib mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa nach vollständiger Tumorresektion eingeschlossen, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufwiesen. Das Vorliegen der EGFR-Mutationen wurde durch ein Zentrallabor mittels Cobas-Test bestimmt. Die Stadieneinteilung zu Studienbeginn erfolgte anhand der Klassifikation der 7. Edition der Union for International

Cancer Control (UICC). Auch wenn die Auswertung der Studie gemäß 7. Edition der UICC erfolgen sollte, sollten alle randomisierten Patientinnen und Patienten zusätzlich nach der 8. Edition der UICC klassifiziert werden. Eine Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie war erlaubt. Die Patientinnen und Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand aufweisen (World Health Organization Performance Status [WHO-PS]  $\leq 1$ ).

Insgesamt wurden 682 Patientinnen und Patienten in die Studie ADAURA eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig den Behandlungsarmen zugeteilt. In den Interventionsarm wurden 339 Patientinnen und Patienten und in den Vergleichsarm 343 Patientinnen und Patienten randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA, klassifiziert nach der 7. Edition der UICC), dem EGFR-Mutationsstatus (Deletion in Exon 19 vs. Substitutionsmutation im Exon 21 [L858R]) und der Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch).

Die Behandlung mit Osimertinib im Interventionsarm erfolgte gemäß Fachinformation [19].

Die Behandlung erfolgte bis zum Auftreten eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität, bis zur Entscheidung der Patientin oder des Patienten oder bis zur regulären Beendigung der Studienbehandlung nach 3 Jahren. Ab Protokoll-Amendment 4 vom 02.07.2020 durften Patientinnen und Patienten nach einem Rezidiv und bei Vorliegen eines fortgeschrittenen (nicht mehr kurativ behandelbaren) oder metastasierten Stadiums auf eine unverblindete Gabe von Osimertinib wechseln.

Der primäre Endpunkt der Studie ADAURA war das krankheitsfreie Überleben (Disease Free Survival [DFS]). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

## **Eignung der Patientenpopulation der Studie ADAURA für Fragestellung 2**

### ***UICC-Klassifikation***

Der Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie ADAURA erfolgte auf Basis der 7. Edition der TNM-Klassifikation nach UICC. Der pU gibt in Modul 4A zur Beschreibung der Patientencharakteristika an, wie sich die Stadieneinteilung der Patientinnen und Patienten gemäß der aktuell gültigen 8. Edition der UICC-Klassifikation darstellt. Nach der Stadieneinteilung gemäß der 8. Edition der UICC-Klassifikation zeigen sich vor allem Verschiebungen innerhalb der Stadien IIA und IIB (siehe auch Tabelle 9). In den übergeordneten Stadien IA, II und IIIA ergeben sich keine relevanten Veränderungen in den Anteilen der Patientinnen und Patienten. Allerdings befinden sich nach der neuen Stadieneinteilung gemäß der 8. Edition der UICC-Klassifikation 3,8 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation in einem Stadium, das außerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebiets liegt oder zu dem keine Angaben vorliegen. Der pU bezieht diese

Patientinnen und Patienten dennoch in seine vorgelegten Analysen der Studie ADAURA ein. Aufgrund des geringen Anteils an Patientinnen und Patienten, die sich außerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebiets befinden, bleibt dies für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

### ***Unsicherheiten für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten ohne vorherige adjuvante Chemotherapie***

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit oder ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Randomisierung musste die Wundheilung nach der Operation zur chirurgischen Kompletresektion des NSCLC vollständig abgeschlossen sein. Patientinnen und Patienten ohne adjuvante Chemotherapie durften frühestens 4 Wochen und spätestens 10 Wochen nach der Operation randomisiert werden. Für Patientinnen und Patienten mit adjuvanter platinbasierter Chemotherapie war gemäß Studienplanung empfohlen, dass diese spätestens 8 Wochen nach der Operation begonnen wurde. Dies entspricht der Empfehlung der S3-Leitlinie, der zufolge eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie innerhalb von 60 Tagen nach Tumorresektion begonnen werden soll. Patientinnen und Patienten mit adjuvanter platinbasierter Chemotherapie durften frühestens 2 Wochen nach der letzten Chemotherapie, spätestens aber 26 Wochen nach der Operation randomisiert werden.

In der Studie ADAURA haben 40 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten, wobei der Anteil sich in Abhängigkeit vom Tumorstadium unterscheidet (im Stadium IB haben ca. Dreiviertel der Patientinnen und Patienten keine adjuvante Chemotherapie erhalten, in den Stadien II und IIIA jeweils ca. ein Viertel [siehe auch Tabelle 9]). Der pU gibt in Modul 4A an, dass die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie nach vollständiger Tumorresektion von der Prüferärztin oder dem Prüferarzt vor Einschluss in die Studie getroffen wurde. Der pU nennt jedoch keine Gründe dafür, weshalb Patientinnen und Patienten keine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben. Es ist somit unklar, ob alle Patientinnen und Patienten, die bisher keine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, der Fragestellung 2 (Chemotherapie nicht geeignet) zuzuordnen sind, oder aber zumindest in Teilen Fragestellung 1, da für sie (medizinisch) eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet wäre, sie diese aber noch nicht bekommen haben bzw. diese aufgrund des Tumorstadiums nicht angezeigt wäre.

Der pU legt in Modul 4A Subgruppenanalysen zum Merkmal vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie (ja/nein) vor (siehe auch ergänzende Darstellung in I Anhang D). Diese Analysen liefern zwar für die Patientengruppe mit vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie Ergebnisse zu Patientinnen und Patienten, die sicher

Fragestellung 2 zuzuordnen sind, können aber die Unsicherheiten, die für die Patientengruppe ohne vorherige adjuvante Chemotherapie bestehen, nicht adressieren.

Insgesamt bleibt auf Basis der vorliegenden Informationen unklar, ob die Patientenpopulation der Studie ADAURA vollständig der Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung zugeordnet werden kann, oder ob auch ein relevanter Anteil Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurde, für die eine adjuvante Chemotherapie geeignet gewesen wäre, diese aber nicht erhalten haben und damit der Fragestellung 1 zuzuordnen wären. Diese Unsicherheit führt jedoch nicht zum Ausschluss der Studie. Es wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse Aussagen zum Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung möglich sind. Gestützt wird dieses Vorgehen durch die weitgehend konsistenten Ergebnisse zwischen den Subgruppen der Patientinnen und Patienten mit vs. ohne vorherige adjuvante Chemotherapie sowie dieser Subgruppen im Vergleich zur Gesamtpopulation (vgl. I Anhang D). Die beschriebenen Unsicherheiten werden in der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (s. Abschnitt I 4.2.2).

#### ***Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit zerebralen Metastasen***

Zum Ausschluss einer zerebralen Metastasierung wurde in der Studie ADAURA sowohl eine Untersuchung mittels MRT als auch eine CT-Untersuchung akzeptiert. Gemäß Leitlinienempfehlung soll eine CT-Untersuchung zum Ausschluss von Hirnmetastasen jedoch nur durchgeführt werden, sofern eine Kontraindikation gegen die MRT-Untersuchung besteht [4]. Die alleinige Untersuchung mittels CT ist nicht geeignet, um Patientinnen und Patienten mit zerebralen Metastasen sicher auszuschließen. Es ist somit möglich, dass Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen in die Studie eingeschlossen wurden, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Der pU legt keine Angaben zum Einsatz von CT- und MRT-Untersuchungen des Schädels vor. Aus dem Supplement der Publikation von Herbst 2023 [18] geht hervor, dass die Verteilung der durchgeführten Untersuchungen in beiden Behandlungsarmen ähnlich war; insgesamt wurden 51 % der Patientinnen und Patienten mittels MRT untersucht, 49 % mittels CT.

#### **Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist, beobachtendes Abwarten festgelegt.

In der Studie ADAURA wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt. Dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet. Dies wird im Folgenden erläutert.



Folgende Untersuchungen wurden zur Bewertung des Krankheitsstatus bzw. der Erkennung von Rezidiven in der Studie ADAURA durchgeführt:

- Bildgebung (primär kontrastverstärkte Computertomografie, in Ausnahmefällen Magnetresonanztomografie) der Brust und des Bauchs einschließlich der Leber und Nebennieren nach 12 und 24 Wochen, anschließend alle 24 Wochen bis zu 5 Jahre und ab Jahr 5 jährlich.
- Körperliche Untersuchung nach 2, 4 und 12 Wochen, anschließend alle 12 Wochen bis Jahr 3, danach alle 24 Wochen bis Jahr 5 und ab Jahr 5 jährlich.

Laut der S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [4] existiert noch kein optimales Nachsorgekonzept für Patientinnen und Patienten mit NSCLC nach vollständiger Tumorresektion. Die Leitlinie empfiehlt eine vierteljährliche Untersuchung in den ersten 2 Jahren, anschließend eine halbjährliche Untersuchung und nach 5 Jahren den Einschluss in ein Lungenkrebs-Screeningprogramm. Die Untersuchung sollte eine dezidierte Anamnese, eine körperliche Untersuchung und geeignete bildgebende Verfahren umfassen. Gemäß der europäischen Leitlinie zur Behandlung des frühen und lokal fortgeschrittenen NSCLC werden in den ersten 2 Jahren halbjährliche und anschließend jährliche Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren empfohlen [20,21].

Trotz der Abweichung in den empfohlenen Zeitabständen der Durchführung der bildgebenden Verfahren von den oben zitierten Leitlinien wird das Untersuchungsregime in der Studie ADAURA insgesamt für die vorliegende Nutzenbewertung als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

### **Datenschnitte**

Für die Studie ADAURA liegen 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 17.01.2020 (DFS-Interimsanalyse)
- 2. Datenschnitt vom 11.04.2022 (finale DFS-Analyse nach 247 DFS-Ereignissen in der Teilpopulation von Patientinnen und Patienten im Stadium II-IIIa, gemäß ursprünglich geplanter primärer Analyse)
- 3. Datenschnitt vom 27.01.2023 (präspezifizierte finale Analyse des Gesamtüberlebens nach ca. 94 Ereignissen bei Patientinnen und Patienten im Stadium II-IIIa)

Der pU legt in Modul 4A für den Endpunkt Rezidive sowie die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen Ergebnisse basierend auf dem 2. Datenschnitt vom 11.04.2022 vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben legt der pU Ergebnisse basierend auf dem 3. Datenschnitt vom 27.01.2023 vor. Dieses Vorgehen ist sachgerecht, da Rezidive ebenso wie die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

und Nebenwirkungen nach dem 2. Datenschnitt (zu dem laut Angabe des pU keine Patientin und kein Patient im Interventionsarm noch unter Behandlung war) nicht mehr erhoben wurden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden entsprechend des Vorgehens des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse zum 3. Datenschnitt vom 27.01.2023 herangezogen. Für alle anderen relevanten Endpunkte werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 11.04.2022 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. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
<b>ADAURA</b>	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende <sup>a</sup>
Morbidität Rezidive	bis zum Rezidiv, Tod oder bis zur geplanten finalen Auswertung <sup>b</sup> , je nachdem, was zuerst auftrat
gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	bis zum Rezidiv, zur letzten Dosis der Studienmedikation oder Studienabbruch, je nachdem, was zuerst auftrat
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis zu 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
a. Das Studienende war für den Zeitpunkt geplant, an dem 94 Ereignisse im Endpunkt Gesamtüberleben in der Patientenpopulation in den Krankheitsstadien II und IIIA erreicht worden waren. b. finale DFS-Analyse nach 247 DFS-Ereignissen in der Teilpopulation von Patientinnen und Patienten im Stadium II-III A DFS: krankheitsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2	

In der Studie ADAURA wird lediglich das Gesamtüberleben bis zum Studienende erhoben.

Die Beobachtungszeiten für die anderen relevanten Endpunkte sind in unterschiedlichem Ausmaß verkürzt. So endete die Beobachtung für den Endpunkt Rezidive mit der finalen DFS-Analyse, geplant nach 247 Rezidiv-Ereignissen in der Teilpopulation von Patientinnen und Patienten im Stadium II-III A. Dieser 2. Datenschnitt wurde am 11.04.2022 durchgeführt (nach

Erreichen von 242 Rezidiv-Ereignissen). Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 28 Tage für UEs) erhoben wurden. 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 werden.

### Charakteristika der Patientinnen und Patienten

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Osimertinib N <sup>a</sup> = 339	Placebo N <sup>a</sup> = 343
<b>ADAURA</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (10)	62 (10)
Geschlecht [w / m], %	68 / 32	72 / 28
Abstammung, n (%)		
weiß	122 (36)	122 (36)
asiatisch	216 (64)	218 (64)
andere	1 (< 1)	2 (< 1)
fehlend	0 (0)	1 (< 1)
UICC 7 Stadium bei Diagnose, n (%)		
IB	107 (32)	108 (31)
IIA	85 (25)	90 (26)
IIB	28 (8)	26 (8)
IIIA	119 (35)	119 (35)
UICC 8 Stadium bei Diagnose, n (%)		
IA2	1 (< 1)	0 (0)
IA3	1 (< 1)	1 (< 1)
IB	101 (30)	98 (29)
IIA	19 (6)	28 (8)
IIB	94 (28)	91 (27)
IIIA	110 (32)	115 (34)
IIIB	11 (3)	7 (2)
IVA	0 (0)	1 (< 1)
unbekannt	2 (< 1)	2 (< 1)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

<b>Studie Charakteristikum Kategorie</b>	<b>Osimertinib N<sup>a</sup> = 339</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 343</b>
vorherige adjuvante Chemotherapie, n (%)	202 <sup>b</sup> (60)	207 (60)
IB <sup>c</sup>	25 (25)	25 (26)
II <sup>c</sup>	78 (69)	83 (70)
IIIA <sup>c</sup>	90 (82)	92 (80)
unbekannt oder andere <sup>c</sup>	9 (3)	7 (2)
Raucherstatus, n (%)		
nie geraucht	231 (68)	257 (75)
aktiver Raucher	4 (1)	3 (< 1)
ehemaliger Raucher	104 (31)	83 (24)
WHO Performance Status, n (%)		
0	215 (63)	218 (64)
1	124 (37)	125 (36)
EGFR-Mutation <sup>d, e</sup> , n (%)		
Exon-19-Deletion	185 (55)	188 (55)
L858R	153 (45)	155 (45)
fehlend	1 (< 1)	0 (0)
Resektionstyp, n (%)		
Lobektomie	328 (97)	322 (94)
Manschettenresektion	1 (< 1)	3 (< 1)
Bilobektomie	7 (2)	8 (2)
Pneumonektomie	3 (< 1)	10 (3)
Therapieabbruch, n (%) <sup>f</sup>	114 (34)	204 (59)
Studienabbruch, n (%) <sup>g</sup>	75 (22)	107 (31)

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.  
 b. In den Ergebnissen wird die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit vorheriger adjuvanter Chemotherapie im Interventionsarm mit 203 Patientinnen und Patienten angegeben.  
 c. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in dem jeweiligen Stadium klassifiziert nach UICC Edition 8.  
 d. Die Patientinnen und Patienten können mehr als eine EGFR-Mutation haben.  
 e. Ergebnisse der in einem Zentrallabor bestätigten Testung auf mutationspositive EGFR-Varianten  
 f. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Wiederauftreten der Erkrankung (10 % vs. 50 %), Therapieabbruch aufgrund von UE (13 % vs. 3 %), Entscheidung der Patientin oder des Patienten (10 % vs. 3 %). 2 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm haben die Therapie nie begonnen. Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts haben 66 % vs. 41 % der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet.  
 g. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Tod (12 % vs. 24 %), Widerruf (7 % vs. 6 %) und andere Gründe (3 % vs. 0 %)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Osimertinib	Placebo
Charakteristikum	N <sup>a</sup> = 339	N <sup>a</sup> = 343
Kategorie		
EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; UICC: Union for International Cancer Control; w: weiblich; WHO: Weltgesundheitsorganisation		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie ADAURA weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 63 bzw. 62 Jahre alt, überwiegend weiblich (68 % bzw. 72 %) und überwiegend asiatischer Abstammung. Einen WHO-PS von 0 wiesen im Interventionsarm 63 % und im Vergleichsarm 64 % der Patientinnen und Patienten auf. Etwa ein Drittel der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten befand sich im Krankheitsstadium IB, etwa 2 Drittel in den Krankheitsstadien II-III A (sowohl nach der 7. als auch der 8. Edition der UICC-Klassifikation). Eine Exon 19 Deletionsmutation lag in beiden Studienarmen mit 55 % etwas häufiger vor als eine L858R-Mutation in Exon 21 mit 45 %.

Eine vorherige adjuvante Chemotherapie hatten in Stadium IB etwa ein Viertel der Patientinnen und Patienten erhalten, im Stadium II und III A jeweils etwa 3 Viertel (69 % bis 82 %).

Die Therapie wurde häufiger im Vergleichsarm abgebrochen (59 %) als im Interventionsarm (34 %). Der Hauptgrund für den vorzeitigen Therapieabbruch waren im Interventionsarm unerwünschte Ereignisse, im Vergleichsarm das Wiederauftreten der Erkrankung.

### Studienverlauf

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

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo

Studie	Osimertinib N = 339	Placebo N = 343
<b>Dauer Studienphase</b>		
<b>Endpunktkategorie / Endpunkt</b>		
<b>ADAURA</b>		
Behandlungsdauer [Monate] <sup>a</sup>		
Median [Min; Max]	35,8 [0; 38]	25,1 [0; 39]
Mittelwert (SD)	28,4 (12,4)	22,7 (13,2)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben <sup>b</sup>		
Median [Min; Max]	61,5 [k. A.]	61,5 [k. A.]
Morbidität		
Rezidive <sup>c</sup>		
Median [Min; Max]	47,2 [k. A.]	49,7 [k. A.]
gesundheitsbezogene Lebensqualität <sup>d</sup>		
Median [Min; Max]	35,8 [0,0; 38,8]	22,1 [0,0; 37,7]
Nebenwirkungen <sup>a, e</sup>		
Median [Min; Max]	36,8 [0,2; 38,9]	26,1 [1,0; 40,0]
a. Die Angaben beziehen sich auf die Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (Osimertinib: N = 337, Placebo: N = 343). b. Berechnet auf Basis der beobachteten Zeit bis zur Zensurierung aller nicht verstorbenen Patientinnen und Patienten. c. Berechnet auf Basis der beobachteten Zeit bis zur Zensurierung aller Patientinnen und Patienten ohne Ereignis. d. Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Datum der letzten Bewertung des SF-36v2 Fragebogens, dem Tod oder dem Datum des Datenschnitts. Bei fehlender Erhebung zu Studienbeginn oder im Studienverlauf erfolgte eine Zensurierung an Tag 1. e. Definiert als Zeitraum ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum frühesten der folgenden Zeitpunkte: Datenschnitt, 28 Tage nach Abbruch der Studienbehandlung, Datum des Beginns einer nachfolgenden Krebstherapie oder Datum des Todes. Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

In der Studie ADAURA war die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm mit ca. 36 Monaten etwa 11 Monate länger als im Vergleichsarm (ca. 25 Monate).

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist zum Zeitpunkt der finalen Analyse zum Gesamtüberleben (3. Datenschnitt vom 27.01.2023) zwischen den beiden Behandlungsarmen mit 61,5 Monaten identisch.

Die vom pU angegebene mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Rezidive beträgt im Interventionsarm 47,2 Monate und im Vergleichsarm 49,7 Monate. Im Vergleich zum Endpunkt Gesamtüberleben ist die Beobachtungsdauer verkürzt, da die Beobachtung für

diesen Endpunkt zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (11.04.2022) endete (siehe auch Abschnitt I 4.2.1).

Aufgrund der zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich entsprechend die medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte der Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, da diese Endpunkte nur bis zur letzten Dosis der Studienmedikation (bzw. für UEs bis 28 Tage danach) beobachtet werden sollten. Im Vergleich zum Gesamtüberleben ist die Beobachtungsdauer dieser Endpunkte mit ca. 36 Monaten im Interventionsarm bzw. ca. 24 Monaten im Vergleichsarm systematisch verkürzt.

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien<sup>a</sup> ( $\geq 1\%$  der Patientinnen und Patienten in  $\geq 1$  Behandlungsarm) in der gesamten Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (Studie ADAURA) (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Osimertinib N = 339	Placebo N = 343
<b>ADAURA</b>		
Patientinnen und Patienten mit Rezidiv <sup>b</sup>		
Datenschnitt: 27.01.2023	k. A.	k. A.
Datenschnitt: 11.04.2022	93 (27,4)	205 (59,8)
Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie (Datenschnitt: 27.01.2023)	76 (22,4 <sup>c</sup> )	184 (53,6 <sup>c</sup> )
1. Folgetherapie		
EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren	53 (15,6 <sup>c</sup> )	154 (44,9 <sup>c</sup> )
Afatinib	3 (0,9 <sup>c</sup> )	25 (7,3 <sup>c</sup> )
Erlotinib	6 (1,8 <sup>c</sup> )	21 (6,1 <sup>c</sup> )
Gefitinib	11 (3,2 <sup>c</sup> )	53 (15,5 <sup>c</sup> )
Icotinib-Hydrochlorid	2 (0,6 <sup>c</sup> )	13 (3,8 <sup>c</sup> )
Osimertinib	31 (9,1 <sup>c</sup> )	50 (14,6 <sup>c</sup> )
Folsäure-Analoga	10 (2,9 <sup>c</sup> )	8 (2,3 <sup>c</sup> )
Pemetrexed	10 (2,9 <sup>c</sup> )	8 (2,3 <sup>c</sup> )
Radiotherapie	28 (8,3 <sup>c</sup> )	47 (13,7 <sup>c</sup> )
platinhaltige Verbindungen	17 (5,0 <sup>c</sup> )	18 (5,2 <sup>c</sup> )
Carboplatin	13 (3,8 <sup>c</sup> )	10 (2,9 <sup>c</sup> )
Cisplatin	3 (0,9 <sup>c</sup> )	7 (2,0 <sup>c</sup> )
Taxane	5 (1,5 <sup>c</sup> )	7 (2,0 <sup>c</sup> )
Paclitaxel	4 (1,2 <sup>c</sup> )	5 (1,5 <sup>c</sup> )
VEGF/VEGFR-Inhibitoren	5 (1,5 <sup>c</sup> )	7 (2,0 <sup>c</sup> )
Bevacizumab	5 (1,5 <sup>c</sup> )	7 (2,0 <sup>c</sup> )
jegliche Folgetherapie <sup>d</sup>		
EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren	58 (17,1 <sup>c</sup> )	162 (47,2 <sup>c</sup> )
Afatinib	7 (2,1 <sup>c</sup> )	30 (8,7 <sup>c</sup> )
Erlotinib	6 (1,8 <sup>c</sup> )	24 (7,0 <sup>c</sup> )
Gefitinib	13 (3,8 <sup>c</sup> )	55 (16,0 <sup>c</sup> )
Icotinib-Hydrochlorid	2 (0,6 <sup>c</sup> )	15 (4,4 <sup>c</sup> )
Osimertinib	31 (9,1 <sup>c</sup> )	79 (23,0 <sup>c</sup> )
Folsäure-Analoga	13 (3,8 <sup>c</sup> )	27 (7,9 <sup>c</sup> )
Pemetrexed	13 (3,8 <sup>c</sup> )	27 (7,9 <sup>c</sup> )
Radiotherapie	30 (8,9 <sup>c</sup> )	53 (15,5 <sup>c</sup> )
andere Proteinkinase-Inhibitoren	1 (0,3 <sup>c</sup> )	4 (1,2 <sup>c</sup> )
PD-1/PDL-1-Inhibitoren	4 (1,2 <sup>c</sup> )	6 (1,7 <sup>c</sup> )



Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien<sup>a</sup> (≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) in der gesamten Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (Studie ADAURA) (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Osimertinib N = 339	Placebo N = 343
platinhaltige Verbindungen	20 (5,9 <sup>c</sup> )	43 (12,5 <sup>c</sup> )
Carboplatin	16 (4,7 <sup>c</sup> )	31 (9,0 <sup>c</sup> )
Cisplatin	3 (0,9 <sup>c</sup> )	10 (2,9 <sup>c</sup> )
Pyrimidin-Analoga	4 (1,2 <sup>c</sup> )	9 (2,6 <sup>c</sup> )
Gemcitabin	1 (0,3 <sup>c</sup> )	4 (1,2 <sup>c</sup> )
Gimeracil; Oteracil; Tegafur	2 (0,6 <sup>c</sup> )	4 (1,2 <sup>c</sup> )
Taxane	8 (2,4 <sup>c</sup> )	20 (5,8 <sup>c</sup> )
Docetaxel	3 (0,9 <sup>c</sup> )	9 (2,6 <sup>c</sup> )
Paclitaxel	6 (1,8 <sup>c</sup> )	13 (3,8 <sup>c</sup> )
VEGF/VEGFR-Inhibitoren	5 (1,5 <sup>c</sup> )	18 (5,2 <sup>c</sup> )
Bevacizumab	5 (1,5 <sup>c</sup> )	17 (5,0 <sup>c</sup> )
Vinka-Alkaloide und Analoga	1 (0,3 <sup>c</sup> )	6 (1,7 <sup>c</sup> )
Vinorelbin	1 (0,3 <sup>c</sup> )	5 (1,5 <sup>c</sup> )

a. Antineoplastische Folgetherapien ab dem Zeitpunkt der letzten Dosis der Studienmedikation bis Studienabbruch; ohne antineoplastische Therapien mit Startdatum nach Studienende.  
 b. Die Angaben beziehen sich auf Rezidive ohne Berücksichtigung von Todesfällen. Rezidive wurden nach dem finalen DFS-Datenschnitt vom 11.04.2022 nicht weiter erhoben.  
 c. eigene Berechnung; bezogen auf die Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten  
 d. umfasst alle Folgetherapien bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 27.01.2023.  
 EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie;  
 N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death-1-Rezeptor;  
 PDL-1: Programmed Cell Death-Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor

In der Studie ADAURA waren nach Wiederauftreten der Erkrankung Folgetherapien ohne Einschränkungen erlaubt. Ab Protokoll-Amendment 4 vom 02.07.2020 durften Patientinnen und Patienten nach einem Rezidiv und bei Vorliegen eines fortgeschrittenen (nicht mehr kurativ behandelbaren) oder metastasierten Stadiums auf eine unverblindete Gabe von Osimertinib wechseln.

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben (27.01.2023) haben 22 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 54 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mindestens 1 antineoplastische Folgetherapie erhalten. In beiden Behandlungsarmen stellte ein EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) die häufigste 1. Folgetherapie dar, im Interventionsarm darunter vor allem Osimertinib (9,1 %), im Vergleichsarm Gefitinib (15,5 %) und Osimertinib (14,6 %).

Zur Bewertung, ob die in der Studie ADAURA dokumentierten antineoplastischen Folgetherapien auf eine adäquate Folgebehandlung der Patientinnen und Patienten schließen lassen, sind die Angaben zum Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rezidiv unabdingbar. Diese liegen zum Zeitpunkt der finalen Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben nicht vor, da Rezidive nur bis zum finalen DFS-Datenschnitt erhoben wurden (siehe auch Abschnitt I 4.1.2). Zur Bewertung werden daher zusätzlich die dokumentierten Folgetherapien zur finalen DFS-Analyse (Datenschnitt 11.04.2022) herangezogen (siehe I Anhang E).

Maßgeblich für die Bewertung der verabreichten Folgetherapien nach Rezidiv sind die Leitlinienempfehlungen für das fortgeschrittene Therapiestadium des NSCLC. Gemäß S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [4] sowie der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie [5] sollen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Vorliegen einer typischen aktivierenden EGFR-Mutation und ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status) 0 bis 2, in der Erstlinientherapie einen EGFR-TKI erhalten. Patientinnen und Patienten mit Exon 19 deletierten Tumoren sollen in der Erstlinientherapie bevorzugt Osimertinib erhalten [4].

In der Studie ADAURA hatten zum Zeitpunkt der finalen DFS-Analyse 211 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Ereignis im Endpunkt Rezidiv, wobei 6 Patientinnen und Patienten ohne ein vorheriges Rezidiv verstorben waren. Damit hatten 205 (60 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm potenziell einen Bedarf einer Folgetherapie. Der pU legt keine genauen Angaben dazu vor, in welchem Tumorstadium sich die Patientinnen und Patienten nach Rezidiv befanden. Innerhalb des Vergleichsarms hatten 107 Patientinnen und Patienten ein Fernrezidiv, weitere 20 Patientinnen und Patienten hatten ein lokoregionäres Rezidiv und ein Fernrezidiv (siehe auch Tabelle 15). Weiterhin ist anzumerken, dass laut aktuellen Leitlinien für Patientinnen und Patienten in fortgeschrittenen Stadien des NSCLC molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, BRAF V600 Mutationen, ALK-Fusionen, ROS1-Fusionen, RET-Fusionen und NTRK1-3-Fusionen) eingeleitet werden sollen [4]. Aus den Studienunterlagen der Studie ADAURA geht hervor, dass eine Re-Biopsie nach Rezidiv lediglich optional durchgeführt wurde. Ergebnisse hierzu liegen nicht vor.

Eine antineoplastische Folgetherapie (Radiotherapie und systemische Folgetherapien) erhielten zum Zeitpunkt der finalen DFS-Analyse 172 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und damit 84 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv in diesem Arm. Angaben zu durchgeführten onkologischen Folgeoperationen liegen nicht vor. Eine 1. systemische Folgetherapie mit einem zugelassenen TKI (Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib) erhielten lediglich 114 (56 %) Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im

Vergleichsarm (siehe I Anhang E). Darunter war der Einsatz von Osimertinib als Folgetherapie gering. So erhielten lediglich 36 (18 %) der 205 rezidivierenden Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm als 1. systemische Folgetherapie Osimertinib. Der pU liefert keine weiteren Informationen dazu, warum der Anteil mit einer Osimertinib-Folgetherapie in einem solch niedrigen Bereich liegt, obwohl entsprechend der Protokolländerung vom 02.07.2020 allen Patientinnen und Patienten mit Rezidiv und bei Vorliegen eines fortgeschrittenen (nicht mehr kurativ behandelbaren) oder metastasierten Stadiums eine Behandlung mit Osimertinib zur Verfügung gestellt werden sollte. Wie sich diese Anteile zum 3. Datenschnitt darstellen, ist aufgrund der erhebungsbedingt fehlenden Angaben zu Patientinnen und Patienten mit Rezidiv zu diesem Datenschnitt unklar.

Entsprechend der oben zitierten Empfehlungen der Leitlinien ist davon auszugehen, dass für nahezu alle Patientinnen und Patienten mit Rezidiv, speziell für Patientinnen und Patienten mit einem Fernrezidiv, im Vergleichsarm eine Folgetherapie unter Verwendung eines TKI angezeigt gewesen wäre. Für Patientinnen und Patienten mit Exon 19 deletierten Tumoren, die 55 % der Gesamtpopulation ausmachen, wäre eine Folgetherapie bevorzugt mit Osimertinib angezeigt. Auf Basis der vorliegenden Angaben wird davon ausgegangen, dass die im Vergleichsarm verabreichten Folgetherapien nur unzureichend den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten des Rezidivs abbilden.

In der Gesamtschau werden die beschriebenen Mängel der verabreichten Folgetherapien in der Studie ADAURA als schwerwiegend eingeschätzt. Die gravierenden Mängel bezüglich der eingesetzten Folgetherapien werden für den Endpunkt Gesamtüberleben bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials und bei der Bestimmung des Ausmaßes berücksichtigt (siehe I 4.2.2 und Abschnitt I 4.2.1).

**Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)**

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ADAURA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ADAURA als niedrig eingestuft.

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

Der pU gibt an, dass die beobachteten klinischen Effekte der Studie ADAURA aufgrund der hinreichenden Vergleichbarkeit ausgewählter Patientencharakteristika der Studienpopulation mit Patientinnen und Patienten in Deutschland auch in der deutschen Zielpopulation in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten.

Hinsichtlich der Verteilung der Krankheitsstadien nach der 8. Edition der UICC-Klassifikation beschreibt der pU, dass diese mit etwa einem Drittel je Stadium (IB vs. II vs. IIIA) dem deutschen Versorgungskontext entspricht. Der pU verweist ferner darauf, dass die Anteile an Patientinnen und Patienten, die je Stadium eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, der Quote, die im deutschen Versorgungsalltag beobachtet wird, ähnlich sei. Er bezieht sich auf eine retrospektive Beobachtungsstudie, die ergeben habe, dass der Anteil deutscher Patientinnen und Patienten im Stadium IB-III A mit einer adjuvanten systemischen Therapie nach Tumoresektion bei 51,9 % lag. Bezogen auf alle Patientinnen und Patienten in Deutschland in dem jeweiligen Krankheitsstadium erhalten nach Angabe des pU demnach 17,1 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IB, 59,6 % der Patientinnen und Patienten in Stadium IIA, 60,9 % der Patientinnen und Patienten in Stadium IIB und 66,7 % der Patientinnen und Patienten in Stadium IIIA eine adjuvante Chemotherapie.

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

## **I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

### **I 4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte**

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Rezidive
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand des Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
  - SUEs

- schwere UEs (Common Terminology-Criteria-for-Adverse-Events-[CTCAE]Grad  $\geq 3$ )
- Abbruch wegen UEs
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse [SOC], UEs)
- interstitielle Lungenerkrankung (ILD) und Pneumonitis (bevorzugter Begriff [PT]-Sammlung des pU, SUEs)
- kardiale Ereignisse (standardisierte MedDRA-Abfrage [SMQ] Herzinsuffizienz und SMQ Kardiomyopathie, schwere UEs)
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Rezidive <sup>a</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs <sup>b</sup>	Schwere UEs <sup>b, c</sup>	Abbruch wegen UEs <sup>b</sup>	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	ILD und Pneumonitis <sup>d</sup> (PTs, SUEs)	Kardiale Ereignisse <sup>e</sup> (schwere UEs <sup>f</sup> )	Weitere spezifische UEs <sup>c, f</sup>
ADAURA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. Dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse lokales / regionäres Rezidiv, Fernrezidiv mit ZNS-Rezidiven und Tod aus jeglichem Grund.  
 b. Progressionsbezogene Ereignisse wurden gemäß Studienprotokoll nicht als UEs erhoben.  
 c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$ .  
 d. PT-Sammlung des pU (enthaltene PTs: interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, akute interstitielle Pneumonitis, Alveolitis, diffuse alveoläre Schädigung, idiopathische Lungenfibrose, Lungenerkrankung, pulmonale Toxizität und Lungenfibrose).  
 e. operationalisiert über die SMQ Herzinsuffizienz und die SMQ Kardiomyopathie  
 f. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Diarrhö (PT, UEs), Mundulzeration (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Paronychie (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung;  
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse;  
 SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem

### Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet setzt sich aus einer Phase des krankheitsfreien Überlebens bis zum Auftreten eines Rezidivs und dem anschließenden Stadium des fortgeschrittenen und / oder metastasierten NSCLC zusammen.

Ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben wird nicht nur durch die initiale Studienbehandlung, sondern auch durch die nach dem Fortschreiten bzw. Rezidivieren einer Erkrankung eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien beeinflusst [22,23]. Damit ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben sinnvoll interpretiert werden kann, ist daher – besonders in der adjuvanten Therapiesituation – eine adäquate leitliniengerechte Folgebehandlung der Patientinnen und Patienten nach dem Fortschreiten bzw. Wiederauftreten der Erkrankung notwendig.

Wie in Abschnitt I 4.1.2 beschrieben, werden für die Studie ADAURA gravierende Mängel bezüglich der im Vergleichsarm eingesetzten Folgetherapien gesehen. Aufgrund der Größe des Effekts beim Endpunkt Gesamtüberleben wird dieser dennoch als eingeschränkt interpretierbar eingeschätzt, wenn auch das Ausmaß aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten als nicht quantifizierbar.

## **Rezidive**

### ***Operationalisierung***

Der Endpunkt Rezidive ist ein kombinierter Endpunkt und umfasst die Komponenten Tod (ohne vorheriges Rezidiv), lokales oder regionäres Rezidiv und das Fernrezidiv.

Für den Endpunkt Rezidive werden die Ergebnisse der Operationalisierungen als Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv (Rezidivrate) sowie als krankheitsfreies Überleben dargestellt. Bei den im vorliegenden Krankheitsstadium betrachteten Patientinnen und Patienten handelt es sich um eine Patientengruppe, die mit einem kurativen Therapieansatz behandelt wurde. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet in dieser Situation, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war.

### ***Verkürzte Nachbeobachtung***

Zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitts vom 11.04.2022 betrug die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Rezidive etwa 47 Monate im Interventionsarm bzw. 50 Monate im Vergleichsarm (siehe Tabelle 10). Aufgrund der geplanten vorzeitigen Beendigung der Erhebung des Endpunkts Rezidive, nämlich zum Zeitpunkt der finalen DFS-Analyse, die nach 247 Ereignissen in der Teilpopulation im Stadium II-IIIa geplant war (2. Datenschnitt vom 11.04.2022), bildet die Beobachtungsdauer nicht den gesamten Studienverlauf ab. Daraus ergibt sich eine Unsicherheit, inwieweit die für diesen Endpunkt beobachteten Effekte auf den gesamten Studienzeitraum übertragbar sind.

Insbesondere für den Interventionsarm, in dem die mediane Behandlungsdauer mit Osimertinib 36 Monate beträgt, stellt sich die Frage, inwieweit auch nach Absetzen der Behandlung Rezidive tatsächlich verhindert werden und nicht nur verzögert auftreten. Aus der Kaplan-Meier-Kurve zum krankheitsfreien Überleben im Interventionsarm (siehe Abbildung 2) geht hervor, dass sich nach 36 Monaten kein Plateau zeigt (was darauf hindeuten würde, dass nach diesem Zeitraum keine oder zumindest kaum weitere Ereignisse auftreten), sondern bei den noch unter Beobachtung stehenden Patientinnen und Patienten im Interventionsarm sogar etwas vermehrt Ereignisse auftreten. Aus den Angaben im Studienbericht geht jedoch hervor, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm noch mindestens 1 Jahr nach geplantem Therapieende für den Endpunkt Rezidive nachbeobachtet wurde. Vor diesem Hintergrund wird der beobachtete Effekt in der vorliegenden Datenkonstellation als interpretierbar betrachtet. Insgesamt wird die beschriebene

Unsicherheit aufgrund der fehlenden Weiterbeobachtung bei der Aussagesicherheit des Endpunkts berücksichtigt, sodass allein aus diesem Grund maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore***

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden über den SF-36v2 erfasst. Der pU legt in Modul 4A Auswertungen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung des körperlichen Summenscores (PCS) und psychischen Summenscores (MCS) vor. Eine Bestätigung der Verschlechterung zur darauffolgenden Visite war nicht notwendig. Als Verschlechterung galt eine Abnahme um  $\geq 9,423$  Punkte (PCS) bzw.  $\geq 9,618$  Punkte (MCS). Dies entspricht jeweils einer Verschlechterung um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite (normierte Skala mit einem Minimum von ca. 7 [PCS] bzw. 6 [MCS] und einem Maximum von jeweils ca. 70). Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [24] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientin bzw. den Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens  $15\%$  der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau  $15\%$  der Skalenspannweite). Dementsprechend können für die Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunkte des SF-36v2 die oben genannten Responderanalysen herangezogen werden.

#### **I 4.2.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.



Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Rezidive <sup>a</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Schwere UEs <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	ILD und Pneumonitis (PTs, SUEs) <sup>c</sup>	Kardiale Ereignisse <sup>d</sup> (schwere UEs <sup>b</sup> )	Weitere spezifische UEs <sup>b, e</sup>
ADAURA	N	H <sup>f</sup>	N	H <sup>g</sup>	H <sup>h</sup>	H <sup>h</sup>	N <sup>i</sup>	H <sup>h</sup>	H <sup>h</sup>	H <sup>h</sup>	H <sup>h</sup>
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse lokales / regionäres Rezidiv, Fernrezidiv mit ZNS-Rezidiven und Tod aus jeglichem Grund</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. PT-Sammlung des pU (enthaltene PTs: interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, akute interstitielle Pneumonitis, Alveolitis, diffuse alveoläre Schädigung, idiopathische Lungenfibrose, Lungenerkrankung, pulmonale Toxizität und Lungenfibrose).</p> <p>d. operationalisiert über die SMQ Herzinsuffizienz und die SMQ Kardiomyopathie</p> <p>e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Diarrhö (PT, UEs), Mundulzeration (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Paronychie (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs).</p> <p>f. aufgrund von Unsicherheiten beim Einsatz von adäquaten Folgetherapien</p> <p>g. stark abnehmende und stark differenzielle Rückläufe und Zensierung von Patientinnen und Patienten mit Ereignis, wenn zuvor mindestens 2 Studienvisiten fehlten</p> <p>h. deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen; potenziell informative Zensierungen</p> <p>i. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Fließtext).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis, ZNS: Zentralnervensystem</p>											

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird als hoch eingestuft. Maßgeblich für das hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sind große Unsicherheiten bei den verabreichten Folgetherapien im Vergleichsarm (siehe Folgetherapien im Abschnitt I 4.1.2).

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial des Endpunkts Rezidive wird als niedrig eingestuft. Zwar sind der Auflistung der wichtigen Protokollabweichungen auffällige

Unterschiede für die Kategorie „Mangelnde Einhaltung des Untersuchungsplans mit Auswirkungen auf die Erhebung von Rezidiven“ (31,0 % im Interventionsarm vs. 21,9 % im Vergleichsarm) zu entnehmen. Im Studienbericht wird beschrieben, dass es sich hierbei zum einen um wenige Tage verschobene Visiten handelt und zum anderen um vollständig verpasste Visiten. Letzteres war der Hauptgrund für die beschriebenen Protokollabweichungen während der COVID-19-Pandemie (11,2 % vs. 5,8 %). Für den Endpunkt Rezidive wird dennoch von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen, da die vorliegenden Informationen keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung geben. Darüber hinaus gibt der pU an, dass Patientinnen und Patienten, die nach mindestens 2 fehlenden Studienvisiten ein Wiederauftreten der Erkrankung aufwiesen oder starben, zum Zeitpunkt der letzten Bewertung vor den fehlenden Studienvisiten zensiert wurden. Aus den vorliegenden Angaben geht hervor, dass solche Zensierungen nur für 2 (0,6 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 5 (1,5 %) Patientinnen und Patienten im Kontrollarm erfolgten.

Für die Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs, dazu siehe unten) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist dies in stark abnehmenden und differenziellen Rückläufen der Fragebogen begründet. Darüber hinaus wurden im Interventionsarm mehrere Patientinnen und Patienten mit einer auswertbaren Visite oder Tod nach mindestens 2 verpassten Visiten zensiert. Dies traf auf ca. 6 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und ca. 10 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zu. Für die Ergebnisse zu Nebenwirkungen ist der Grund für das hohe Verzerrungspotenzial jeweils die unvollständige Beobachtung aus potenziell informativen Gründen. Die geplante Beobachtung bis Behandlungsende (plus 28 Tage) bei diesen Endpunkten führte zu deutlichen Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen (36,8 vs. 26,1 Monate). Die Beobachtungszeit wird somit durch die Therapieabbruchgründe (maßgeblich durch das Wiederauftreten der Erkrankung oder UEs) gesteuert, welche sich zwischen den Studienarmen deutlich unterscheiden. Im Interventionsarm brachen insgesamt 34 % der Patientinnen und Patienten und im Vergleichsarm 59 % die Behandlung ab. Bei 10 % bzw. 50 % der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch war der Grund für den Abbruch ein Rezidiv und bei 13 % bzw. 3 % ein UE.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten

können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

### **Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit**

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse reduziert. Dies ist durch die in Abschnitt I 4.1.2 beschriebenen Unsicherheiten bei der Zuordnung der Patientinnen und Patienten aus der Studienpopulation zu Fragestellung 2 bedingt. Für den Endpunkt Rezidive ist die Aussagesicherheit darüber hinaus aufgrund der in Abschnitt I 4.2.1 beschriebenen vorzeitigen Beendigung der Erhebung des Endpunkts reduziert.

Insgesamt können aufgrund dieser Unsicherheiten für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

### **I 4.2.3 Ergebnisse**

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Osimertinib mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa nach vollständiger Tumorresektion mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitutionsmutation (L858R) des EGFR, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der Endpunkte in der Studie ADAURA sind in I Anhang B dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs finden sich in I Anhang C.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	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 (%)	
<b>Endpunktkategorie (Datenschnitt)</b>					
<b>Endpunkt</b>					
<b>ADAURA</b>					
<b>Mortalität (27.01.2023)</b>					
Gesamtüberleben	339	n. e. 42 (12,4)	343	n. e. 82 (23,9)	0,49 [0,34; 0,70]; < 0,001 <sup>a</sup>
<b>Morbidität (11.04.2022)</b>					
Rezidive					
Rezidivrate <sup>b</sup>	339	94 (27,7)	343	211 (61,5)	RR: 0,45 [0,37; 0,54]; < 0,001 <sup>c</sup>
lokal / regionär	339	42 (12,4)	343	78 (22,7)	
Fernrezidiv	339	45 (13,3)	343	107 (31,2)	
ZNS-Rezidive	339	20 (5,9)	343	38 (11,1)	
lokal / regionär und Fernrezidiv	339	6 (1,8)	343	20 (5,8)	
Tod	339	1 (0,3)	343	6 (1,7)	0,27 [0,21; 0,34]; < 0,001 <sup>a</sup>
krankheitsfreies Überleben <sup>d</sup>	339	65,8 [61,7; n. b.] 94 (27,7)	343	28,1 [22,1; 35,0] 211 (61,5)	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (11.04. 2022)</b>					
SF-36v2 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung					
körperlicher Summenscore (PCS) <sup>e</sup>	339	n. e. 57 (16,8)	343	n. e. 53 (15,5)	0,99 [0,68; 1,44]; 0,944 <sup>f</sup>
psychischer Summenscore (MCS) <sup>g</sup>	339	n. e. 98 (28,9)	343	n. e. 89 (25,9)	1,01 [0,76; 1,35]; 0,928 <sup>f</sup>

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie (Datenschnitt) Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
<b>Nebenwirkungen (11.04.2022)</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	337	0,4 [0,3; 0,5] 330 (97,9)	343	1,0 [0,7; 1,0] 309 (90,1)	–
SUEs	337	n. e. 68 (20,2)	343	n. e. 47 (13,7)	1,28 [0,88; 1,84]; 0,193 <sup>f</sup>
schwere UEs <sup>h</sup>	337	n. e. 79 (23,4)	343	n. e. 48 (14,0)	1,55 [1,09; 2,19]; 0,014 <sup>f</sup>
Abbruch wegen UEs	337	n. e. 43 (12,8)	343	n. e. 9 (2,6)	3,44 [1,99; 5,93]; < 0,001 <sup>f</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	337	2,7 [1,8; 4,8] 249 (73,9)	343	n. e. 130 (37,9)	2,71 [2,21; 3,33]; < 0,001 <sup>f</sup>
ILD und Pneumonitis <sup>i</sup> (PTs, SUEs)	337	n. e. 2 (0,6)	343	n. e. 0 (0,0)	k. A.; 0,198 <sup>f</sup>
kardiale Ereignisse <sup>j</sup> (schwere UEs <sup>h</sup> )	337	n. e. 4 (1,2)	343	n. e. 1 (0,3)	2,98 [0,51; 17,30]; 0,224 <sup>f</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	337	1,9 [1,1; 2,5] 243 (72,1)	343	25,0 [19,2; n. b.] 157 (45,8)	2,23 [1,82; 2,72]; < 0,001 <sup>f</sup>
darin enthalten:					
Diarrhö (PT, UEs)	337	n. e. 159 (47,2)	343	n. e. 70 (20,4)	2,64 [2,04; 3,43]; < 0,001 <sup>f</sup>
Mundulzeration (PT, UEs)	337	n. e. 39 (11,6)	343	n. e. 10 (2,9)	3,35 [1,91; 5,87]; < 0,001 <sup>f</sup>
Stomatitis (PT, UEs)	337	n. e. 59 (17,5)	343	n. e. 15 (4,4)	3,55 [2,25; 5,60]; < 0,001 <sup>f</sup>
Paronychie (PT, UEs)	337	n. e. 92 (27,3)	343	n. e. 5 (1,5)	6,84 [4,59; 10,19]; < 0,001 <sup>f</sup>
Appetit vermindert (PT, UEs)	337	n. e. 48 (14,2)	343	n. e. 13 (3,8)	3,26 [1,97; 5,39]; < 0,001 <sup>f</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs <sup>h</sup> )	337	n. e. 21 (6,2)	343	n. e. 3 (0,9)	4,27 [1,91; 9,54]; < 0,001 <sup>f</sup>
Untersuchungen (SOC, schwere UEs <sup>h</sup> )	337	n. e. 14 (4,2)	343	n. e. 4 (1,2)	2,62 [1,03; 6,64]; 0,042 <sup>f</sup>

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	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 (%)	
<b>Endpunktkategorie (Datenschnitt)</b> <b>Endpunkt</b>					HR [95 %-KI]; p-Wert
a. Effektschätzung und 95 %-KI mittels U- und V-Statistiken aus stratifiziertem Log-Rank-Test; p-Wert via stratifiziertem Log-Rank-Test; Stratifizierungsvariablen: Stadium (IB vs. II vs. IIIA), EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletion vs. Exon-21-Substitutionsmutation [L858R], entweder allein oder in Kombination mit anderen EGFR-Mutationen) und Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch). b. Anteil an Patientinnen und Patienten, Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt. c. Effektschätzung, 95 %-KI und p-Wert mittels Log-Binomial-Modell. d. operationalisiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum 1. Auftreten eines Ereignisses, Einzelkomponenten siehe Rezidivrate e. Eine Abnahme [des Scores PCS] um $\geq 9,4$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der normierten Skala: ca. 7 bis ca. 70). f. Effektschätzung und 95 %-KI mittels U- und V-Statistiken aus unstratifiziertem Log-Rank-Test; p-Wert via unstratifiziertem Log-Rank-Test. g. Eine Abnahme [des Scores MCS] um $\geq 9,6$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der normierten Skala: ca. 6 bis ca. 70). h. operationalisiert als CTCAE-Grad $\geq 3$ i. PT-Sammlung des pU. Im Interventionsarm traten bei 1 Patientin oder Patient eine interstitielle Lungenerkrankung und bei 1 Patientin oder Patient eine Pneumonitis auf. j. operationalisiert über die SMQ Herzinsuffizienz und die SMQ Kardiomyopathie CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; PCS: Physical Component Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem					

Wie in Abschnitt 14.1.2 beschrieben, bestehen Unsicherheiten, die sich auf die Ergebnissicherheit auswirken. Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für den Endpunkt

Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

## **Morbidität**

### ***Rezidive***

Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib gegenüber Placebo. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore***

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden über den SF-36v2 erfasst.

Für den Endpunkt körperlicher Summenscore (PCS), gemessen anhand des SF-36v2, zeigt sich in der Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt psychischer Summenscore (MCS), gemessen anhand des SF-36v2, zeigt sich in der Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### ***Schwere UEs und Abbruch wegen UEs***

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

### **Spezifische UEs**

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)*

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib gegenüber Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

#### *ILD und Pneumonitis (PTs, SUEs) und kardiale Ereignisse (schwere UEs)*

Für die Endpunkte ILD und Pneumonitis (PTs, SUEs) und kardiale Ereignisse (schwere UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs, darin enthalten: Diarrhö [PT, UEs], Mundulzeration [PT, UEs], Stomatitis [PT, UEs]), Paronychie (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs)*

Für die spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs, darin enthalten: Diarrhö [PT, UEs], Mundulzeration [PT, UEs], Stomatitis [PT, UEs]), Paronychie (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs) und Untersuchungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib gegenüber Placebo. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten.

#### **14.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA, nach UICC8)

Die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung ausgewählten Subgruppenmerkmale Alter und Geschlecht waren a priori definiert, allerdings nur für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben. Das Subgruppenmerkmal Krankheitsstadium war ebenfalls prädefiniert, allerdings nur nach UICC Edition 7. Im Dossier legt der pU Subgruppenanalysen zu allen Endpunkten der vorliegenden Nutzenbewertung vor.



Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

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. Subgruppenergebnisse, bei denen sich das Ausmaß zwischen den Subgruppen nicht unterscheidet, werden nicht dargestellt.

Unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik zeigen sich keine Effektmodifikationen für die betrachteten Subgruppenmerkmale.

### **I 4.3 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 [24].

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.

#### **I 4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt I 4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität und den Nebenwirkungen**

Für die Endpunkte Rezidive und Abbruch wegen UEs geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Der Endpunkt Rezidive wird als schwerwiegend / schwer angesehen. Zum einen kann ein Wiederauftreten der Krebserkrankung lebensbedrohend sein, bzw. zeigt ein Rezidiv, dass der Versuch der Heilung einer potenziell lebensbedrohenden Erkrankung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Zum anderen geht das Ereignis Tod jeglicher Ursache als Komponente in den Endpunkt Rezidive ein.

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da keine Angaben zum Schweregrad der UEs vorliegen, welche zu einem Abbruch der Therapie führten.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Osimertinib vs. Placebo Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,49 [0,34; 0,70]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar <sup>c</sup>
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
Rezidive Rezidivrate	Ereignisanteil (%): 27,7 vs. 61,5 RR: 0,45 [0,37; 0,54]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>o</sub> < 0,75; Risiko ≥ 5 %
krankheitsfreies Überleben	65,8 vs. 28,1 HR: 0,27 [0,21; 0,34]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
SF-36v2		
körperlicher Summenscore (PCS)	n. e. vs. n. e. HR: 0,99 [0,68; 1,44]; p = 0,944	geringerer Zusatznutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore (MCS)	n. e. vs. n. e. HR: 1,01 [0,76; 1,35]; p = 0,928	geringerer Zusatznutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib vs. beobachtendes Abwarten (mehrsseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> <b>Effektmodifikator</b> <b>Subgruppe</b>	<b>Osimertinib vs. Placebo</b> <b>Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate)</b> <b>Effektschätzung [95 %-KI];</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,28 [0,88; 1,84]; p = 0,193	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,55 [1,09; 2,19] HR: 0,65 [0,46; 0,92] <sup>d</sup> ; p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 3,44 [1,99; 5,93] HR: 0,29 [0,17; 0,50] <sup>d</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	2,7 vs. n. e. HR: 2,71 [2,21; 3,33] HR: 0,37 [0,30; 0,45] <sup>d</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
ILD und Pneumonitis (PTs, SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: k. A.; p = 0,198	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
kardiale Ereignisse (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,98 [0,51; 17,30]; p = 0,224	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> <b>Effektmodifikator</b> <b>Subgruppe</b>	<b>Osimertinib vs. Placebo</b> <b>Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate)</b> <b>Effektschätzung [95 %-KI];</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)  darin enthalten: Diarrhö (PT, UEs)  Mundulzeration (PT, UEs)  Stomatitis (PT, UEs)	1,9 vs. 25,0 HR: 2,23 [1,82; 2,72] HR: 0,45 [0,37; 0,55] <sup>d</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt  n. e. vs. n. e. HR: 2,64 [2,04; 3,43] HR: 0,38 [0,29; 0,49] <sup>d</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt  n. e. vs. n. e. HR: 3,35 [1,91; 5,87] HR: 0,30 [0,17; 0,52] <sup>d</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt  n. e. vs. n. e. HR: 3,55 [2,25; 5,60] HR: 0,28 [0,18; 0,44] <sup>d</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Paronychie (PT, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 6,84 [4,59; 10,19] HR: 0,15 [0,09; 0,22] <sup>d</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Appetit vermindert (PT, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,26 [1,97; 5,39] HR: 0,31 [0,19; 0,51] <sup>d</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,27 [1,91; 9,54] HR: 0,23 [0,10; 0,52] <sup>d</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75; Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> <b>Effektmodifikator</b> <b>Subgruppe</b>	<b>Osimertinib vs. Placebo</b> <b>Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate)</b> <b>Effektschätzung [95 %-KI];</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
Untersuchungen (SOC, schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,62 [1,03; 6,64] HR: 0,38 [0,15; 0,97] <sup>d</sup> ; p = 0,042 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (<math>KI_o</math>).</p> <p>c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1.2 und I 4.2.2</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; <math>KI_o</math>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MCS: Mental Component Summary; n. e.: nicht erreicht; PCS: Physical Component Summary; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

### I 4.3.2 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 beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>	
Mortalität Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>	
Morbidität schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Rezidive: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</li> <li>▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▪ Untersuchungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</li> </ul>
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs, darin enthalten: Diarrhö [UEs], Mundulzeration [UEs], Stomatitis [UEs]): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ Paronychie (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ Appetit vermindert (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich für Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes.

Auf der Seite der positiven Effekte ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen sowie für den Endpunkt Rezidive ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Demgegenüber stehen für zahlreiche Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit unterschiedlichem, teils erheblichem Ausmaß.

Die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen stellen die positiven Effekte in den Endpunkten Gesamtüberleben und Rezidive nicht gänzlich infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa nach vollständiger Tumorresektion mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitutionsmutation (L858R) des EGFR, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für diese Patientinnen und Patienten einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

## **I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung**

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



Tabelle 18: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB bis IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist	Patientenindividuelle Therapie <sup>b, c</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und</li> <li>▪ postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und</li> <li>▫ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium)</li> </ul> </li> </ul> unter Berücksichtigung des Tumorstadiums	Zusatznutzen nicht belegt
2	adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB bis IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist	Beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen <sup>d</sup>

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese wurde für die Stadien IB bis IIIA nach UICC 8 bestimmt  
 b. Die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet, insbesondere innerhalb des Stadiums IIIA, wird als sehr heterogen eingeschätzt. Nach R0 Resektion besteht für Patientinnen und Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 und IIIA2 zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Therapieoption der postoperativen Mediastinalbestrahlung. Die Indikation sollte laut aktuellen Leitlinien individuell geprüft, aber nicht routinemäßig gestellt werden. Aufgrund der unklaren Datenlage wird die adjuvante Chemotherapie mit anschließender Strahlentherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.  
 c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.  
 d. In die Studie ADAURA wurden nur 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  $\geq 2$  übertragen werden können.  
 EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union for International Cancer Control

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

## I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie) [online]. 2021 [Zugriff: 04.09.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5177/2021-12-16\\_AM-RL-XII\\_Osimertinib\\_D-701\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5177/2021-12-16_AM-RL-XII_Osimertinib_D-701_BAnz.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie) [online]. 2021 [Zugriff: 04.09.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8110/2021-12-16\\_AM-RL-XII\\_Osimertinib\\_D-701\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8110/2021-12-16_AM-RL-XII_Osimertinib_D-701_TrG.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. [Zugriff: 04.09.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [online]. 2024 [Zugriff: 04.09.2024]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version\\_3/LL\\_Lungenkarzinom\\_Langversion\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf).
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Leitlinien; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. 2022 [Zugriff: 04.09.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@raw/pdf/20240109-135643.pdf?download=1&filename=lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-061 - Osimertinib zur Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) [unveröffentlicht]. 2023.

7. AstraZeneca. A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Multi-centre, Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA); study D5164C00001; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
8. AstraZeneca. A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Multi-centre, Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA); study D5164C00001; Clinical Study Report Addendum 1 [unveröffentlicht]. 2022.
9. AstraZeneca. A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Multi-centre, Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA); study D5164C00001; Clinical Study Report Addendum 2; Final Overall Survival Analysis [unveröffentlicht]. 2023.
10. AstraZeneca. A Phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled multi-centre, study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus Placebo, in patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive stage IB-IIIA non-small cell lung carcinoma, following complete tumour resection with or without adjuvant chemotherapy (ADAURA) [online]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-000662-65](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000662-65).
11. AstraZeneca. AZD9291 Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy. (ADAURA) [online]. 2024 [Zugriff: 05.09.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT025111106>.
12. Wu YL, Herbst RS, Mann H et al. ADAURA: Phase III, Double-blind, Randomized Study of Osimertinib Versus Placebo in EGFR Mutation-positive Early-stage NSCLC After Complete Surgical Resection. Clin Lung Cancer 2018; 19(4): e533-e536. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.04.004>.
13. Wu YL, Tsuboi M, He J et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2020; 383(18): 1711-1723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071>.
14. Wu YL, John T, Grohe C et al. Postoperative Chemotherapy Use and Outcomes From ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy for Resected EGFR-Mutated NSCLC. J Thorac Oncol 2022; 17(3): 423-433. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.10.014>.

15. Tsuboi M, Herbst RS, John T et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med* 2023; 389(2): 137-147. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304594>.
16. Majem M, Goldman JW, John T et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Who Received Adjuvant Osimertinib in the Phase III ADAURA Trial. *Clin Cancer Res* 2022; 28(11): 2286-2296. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3530>.
17. John T, Grohe C, Goldman JW et al. Three-Year Safety, Tolerability, and Health-Related Quality of Life Outcomes of Adjuvant Osimertinib in Patients With Resected Stage IB to IIIA EGFR-Mutated NSCLC: Updated Analysis From the Phase 3 ADAURA Trial. *J Thorac Oncol* 2023; 18(9): 1209-1221. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.05.015>.
18. Herbst RS, Wu YL, John T et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(10): 1830-1840. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02186>.
19. AstraZeneca. TAGRISSO 40 mg Filmtabletten; TAGRISSO 80 mg Filmtabletten [online]. 2024 [Zugriff: 06.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
20. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl\_4): iv1-iv21. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222>.
21. Remon J, Soria JC, Peters S, [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org) EGCEa. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol* 2021; 32(12): 1637-1642. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1994>.
22. Mohyuddin GR, Koehn K, Abdallah AO et al. Reporting of Postprotocol Therapies and Attrition in Multiple Myeloma Randomized Clinical Trials: A Systematic Review. *JAMA Netw Open* 2021; 4(4): e218084. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8084>.
23. Korn EL, Freidlin B, Abrams JS. Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. *J Clin Oncol* 2011; 29(17): 2439-2442. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.6056>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 04.09.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(osimertinib OR AZD-9291) [Other terms]

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(osimertinib* OR AZD9291 OR AZD-9291 OR (AZD 9291))

## I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten

### I Anhang B.1 Gesamtüberleben

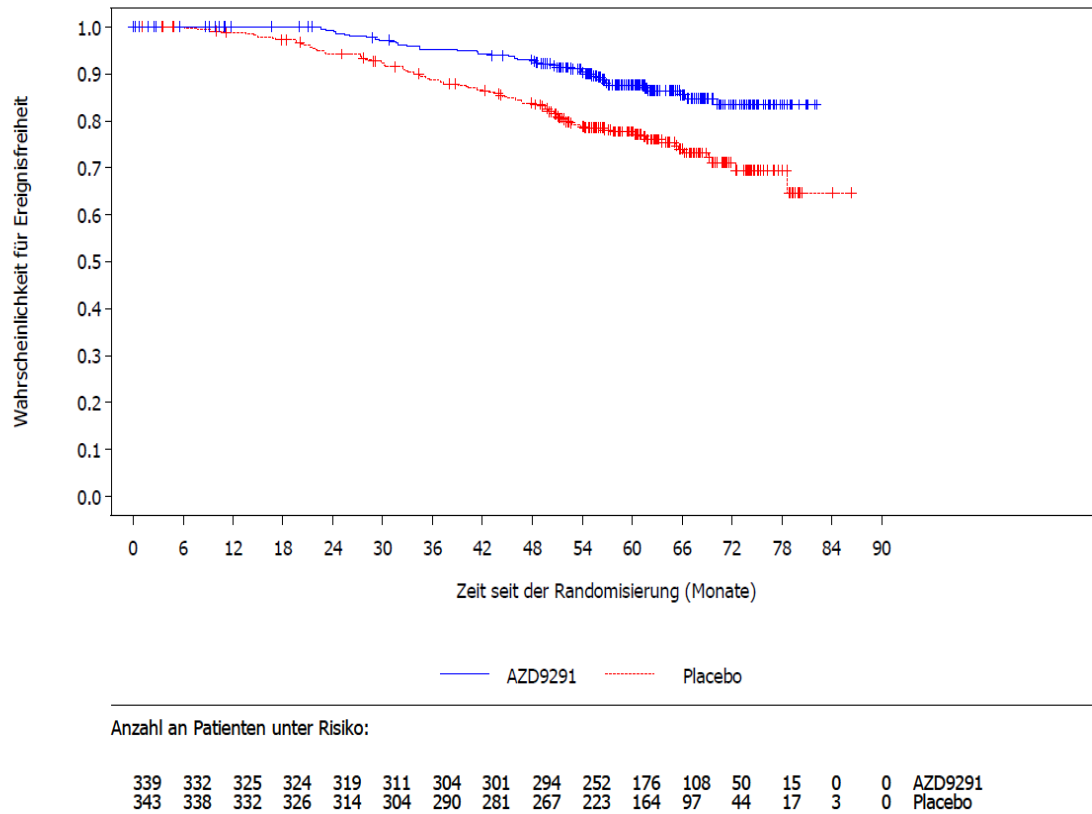


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben

## I Anhang B.2 Rezidive

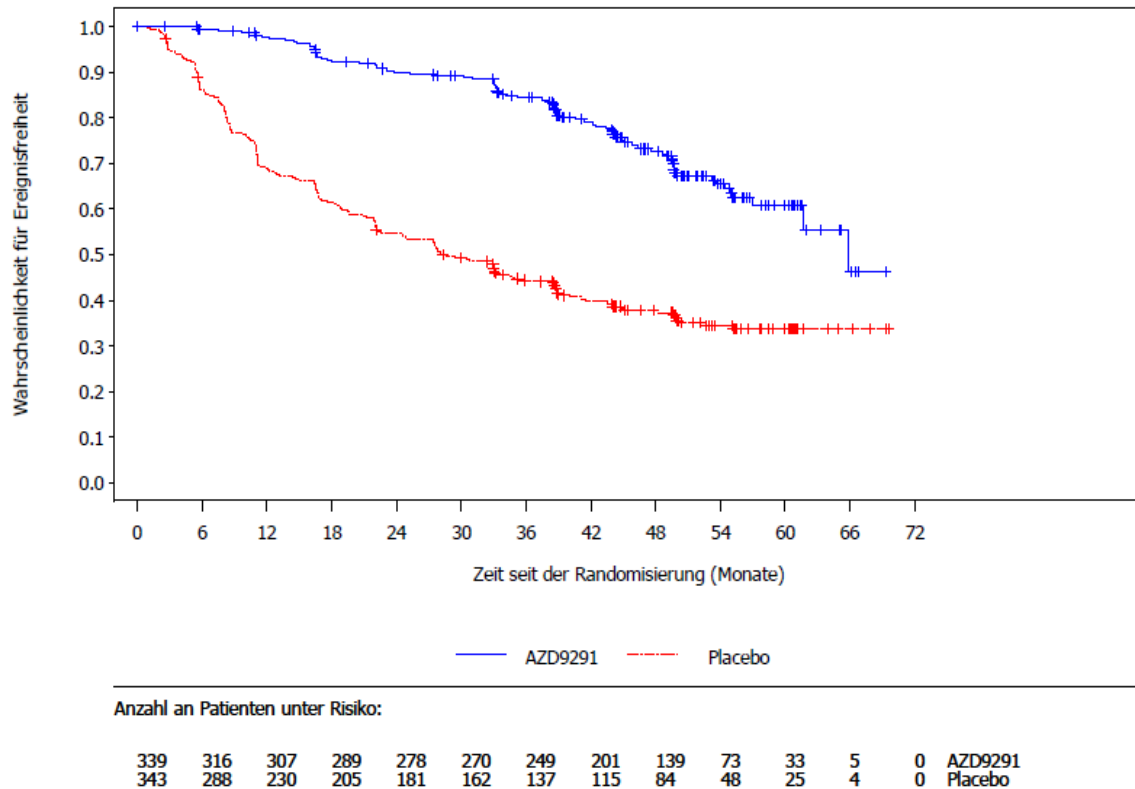


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben

### I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)

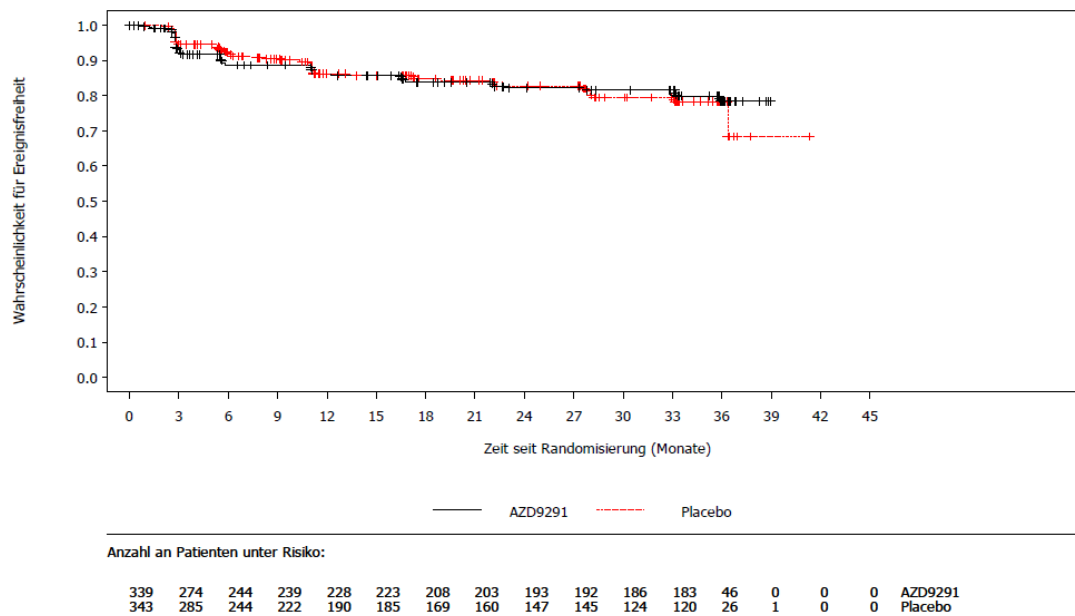


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der körperlichen Gesundheit (PCS) des SF-36v2 (Reduktion um  $\geq 9,423$  Punkte)

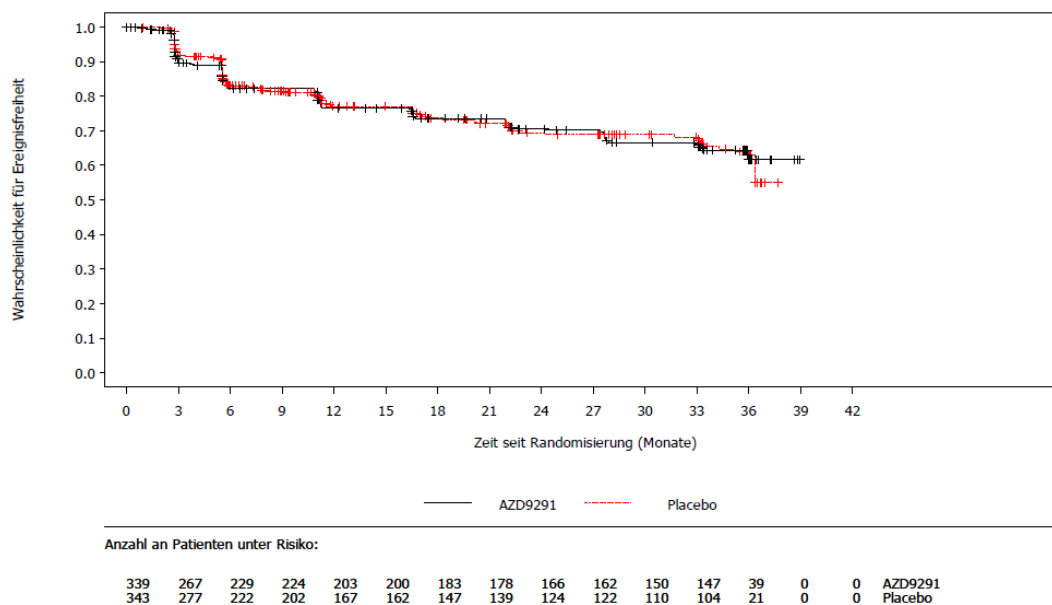


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der psychischen Gesundheit (MCS) des SF-36v2 (Reduktion um  $\geq 9,618$  Punkte)



### I Anhang B.4 SUEs

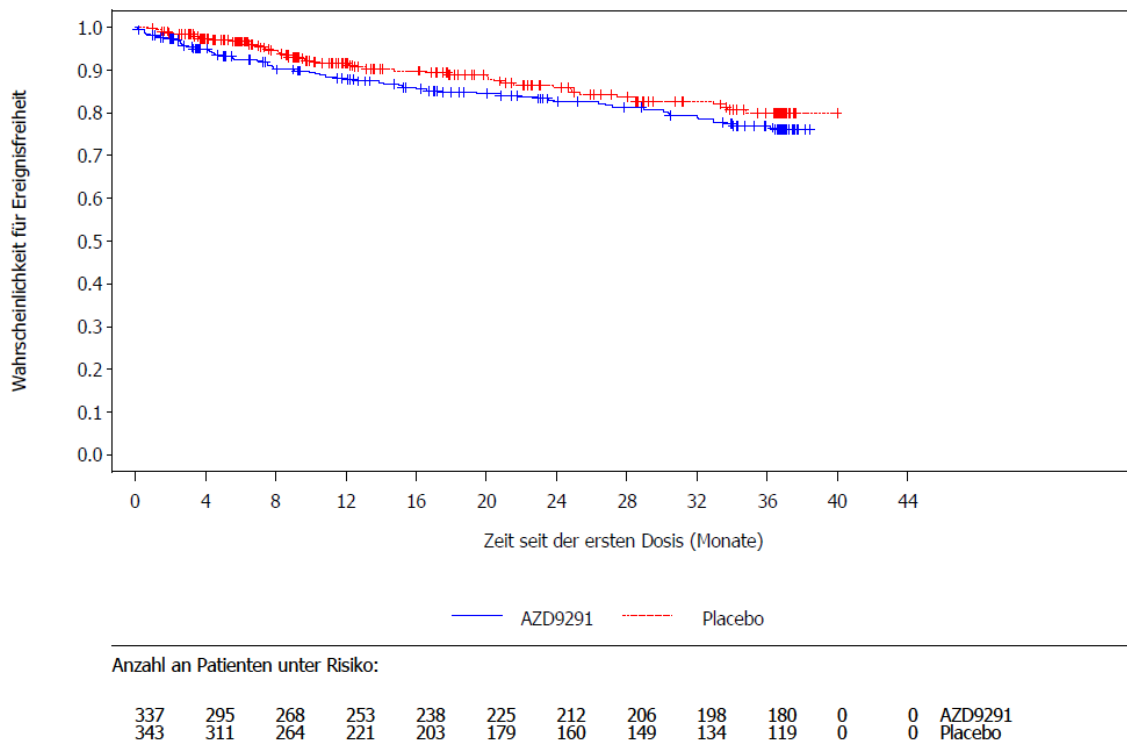


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs

**I Anhang B.5 schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )**

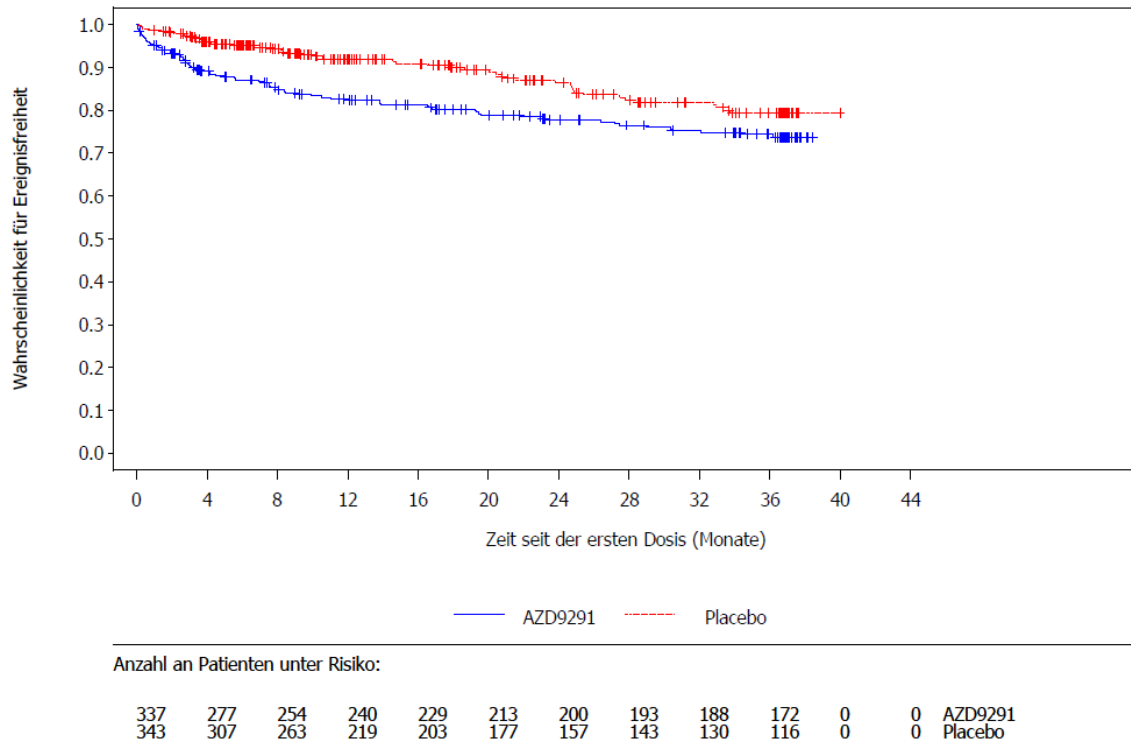
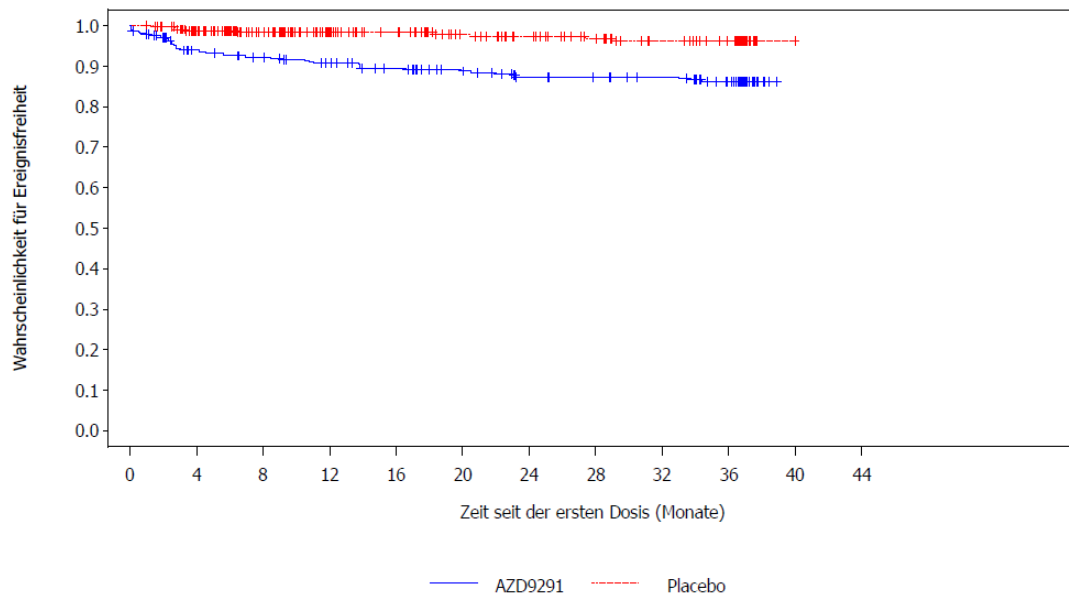


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

### I Anhang B.6 Abbruch wegen UEs



Anzahl an Patienten unter Risiko:

337	302	292	280	269	257	245	242	238	222	0	0	AZD9291
343	317	277	234	218	193	178	167	152	141	0	0	Placebo

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs

**I Anhang B.7 Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)**

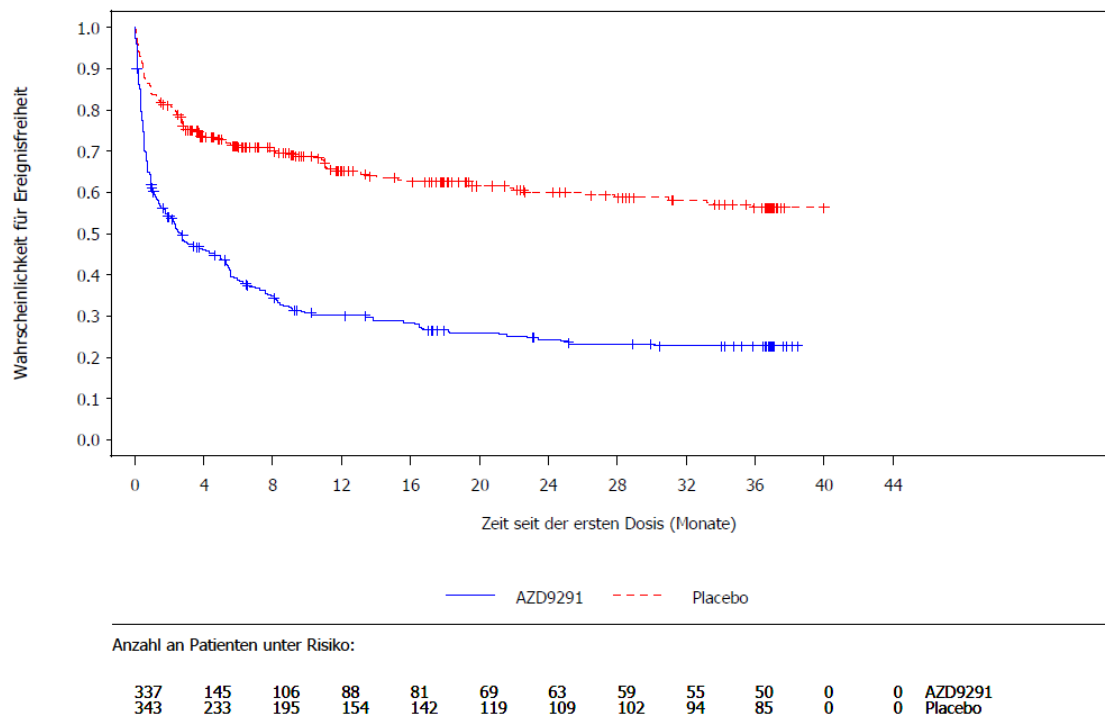


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)

### I Anhang B.8 ILD und Pneumonitis (PTs, SUEs)

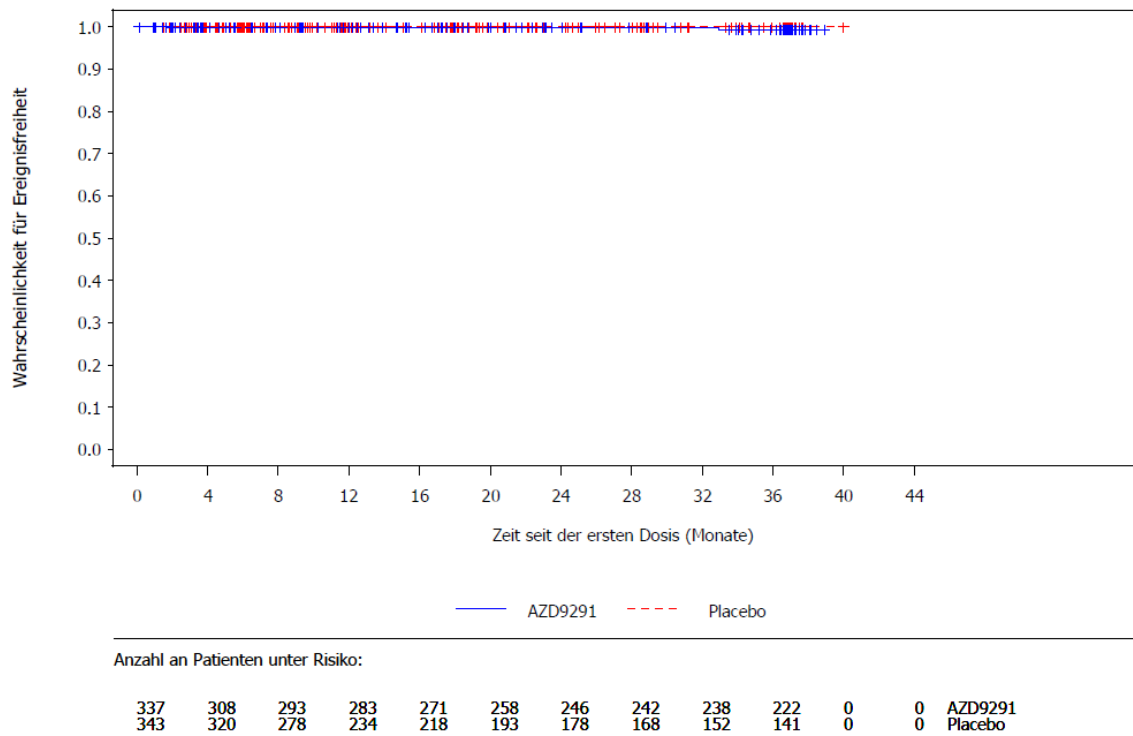


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt ILD und Pneumonitis (PTs, SUEs)

### I Anhang B.9 Kardiale Ereignisse (schwere UEs)

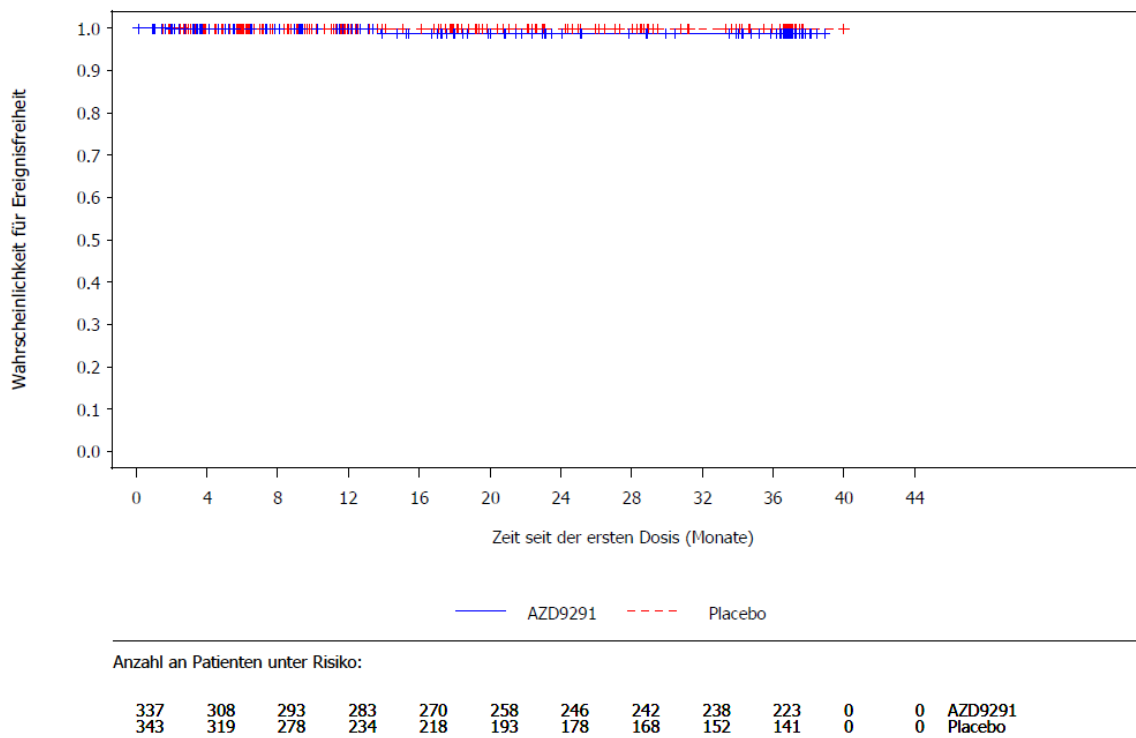


Abbildung 10: Kaplan Meier-Kurven für den Endpunkt Kardiale Ereignisse (schwere UEs)

**I Anhang B.10 Weitere spezifische UEs**

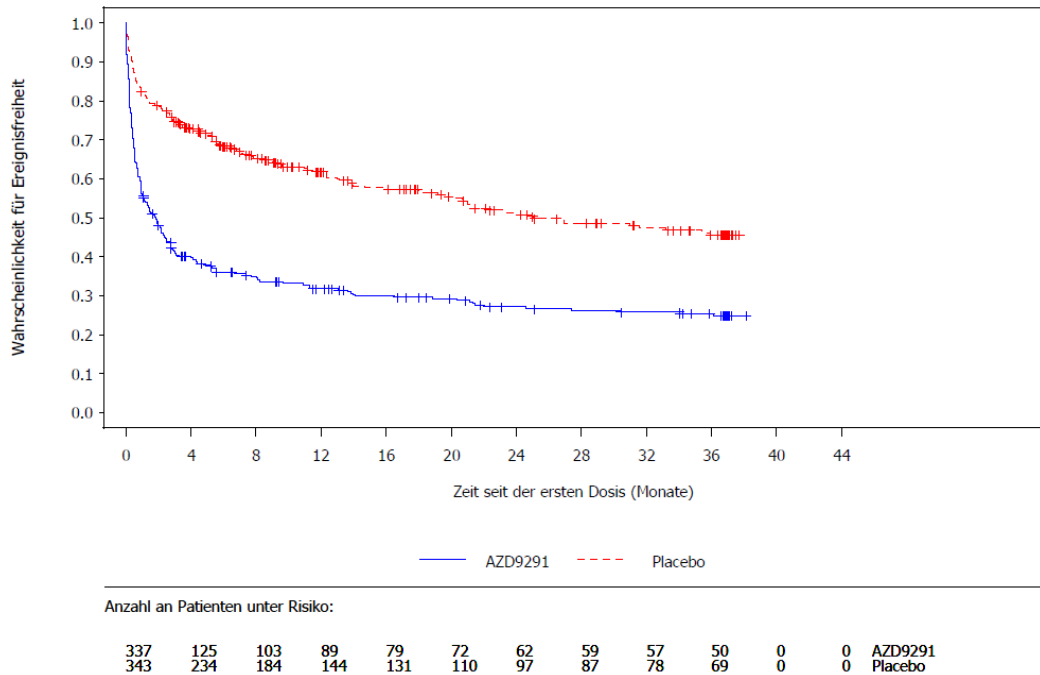


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)

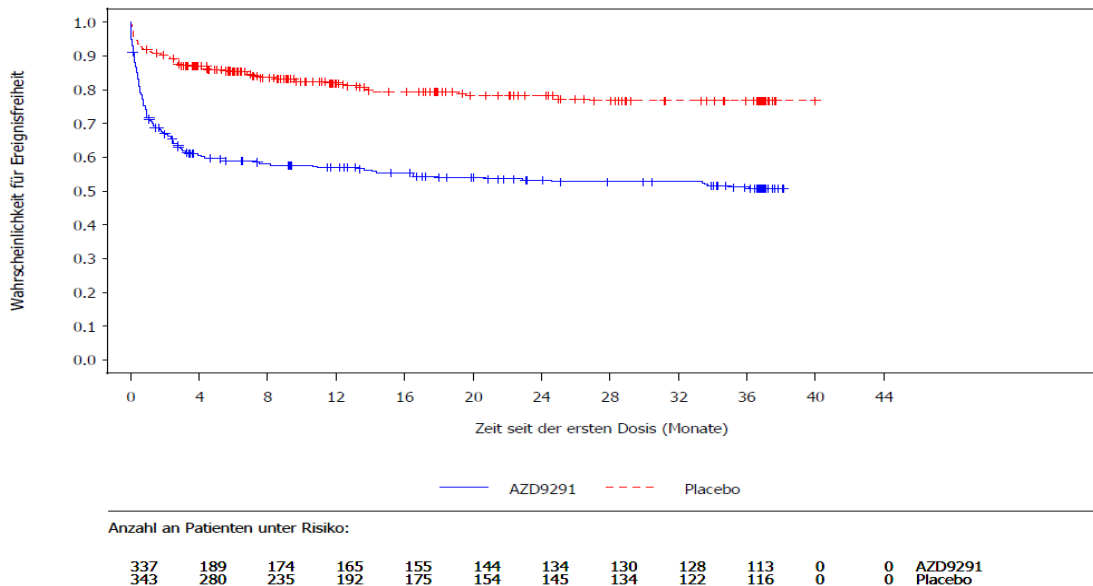


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (PT, UEs)

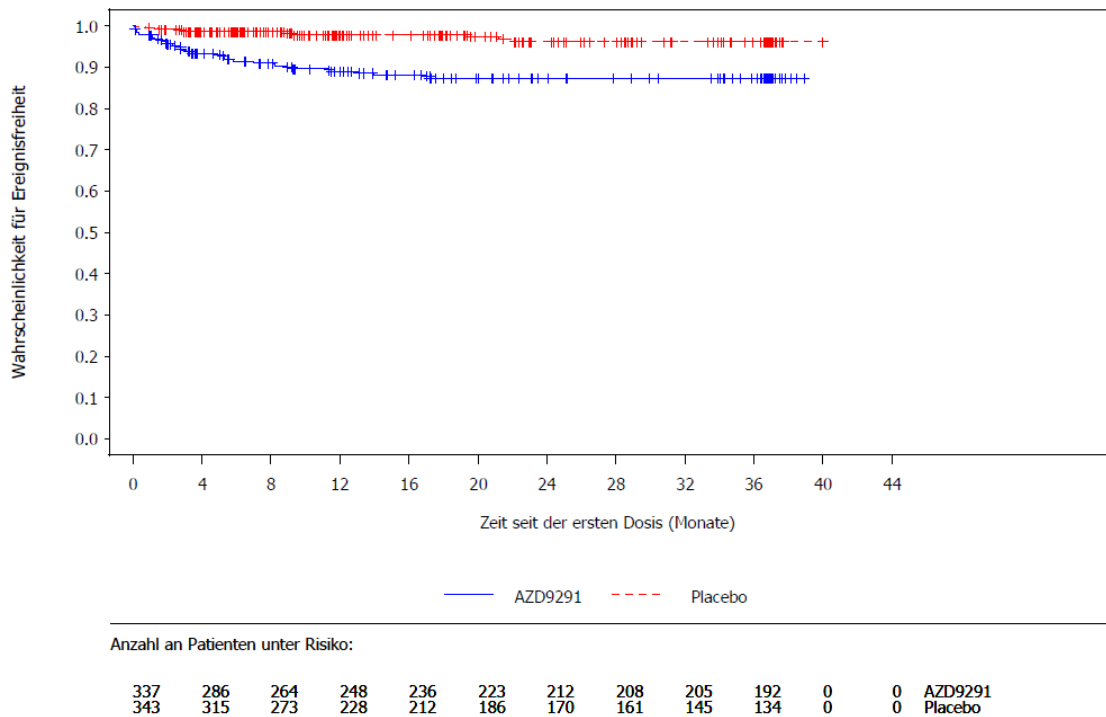


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Mundulzeration (PT, UEs)

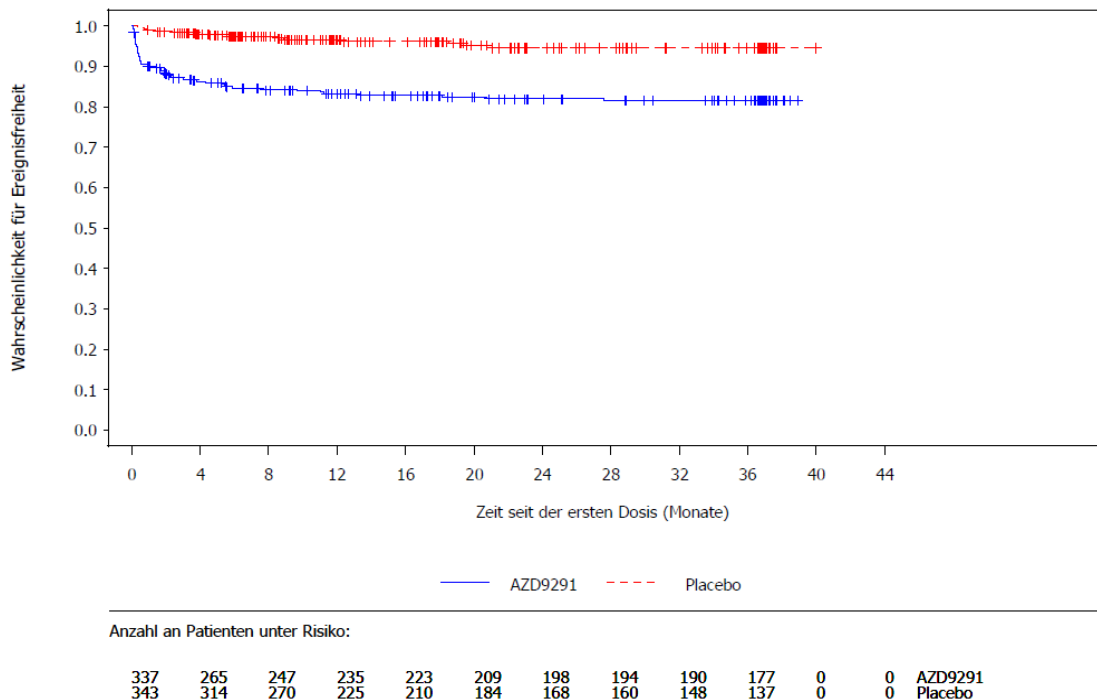


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Stomatitis (PT, UEs)



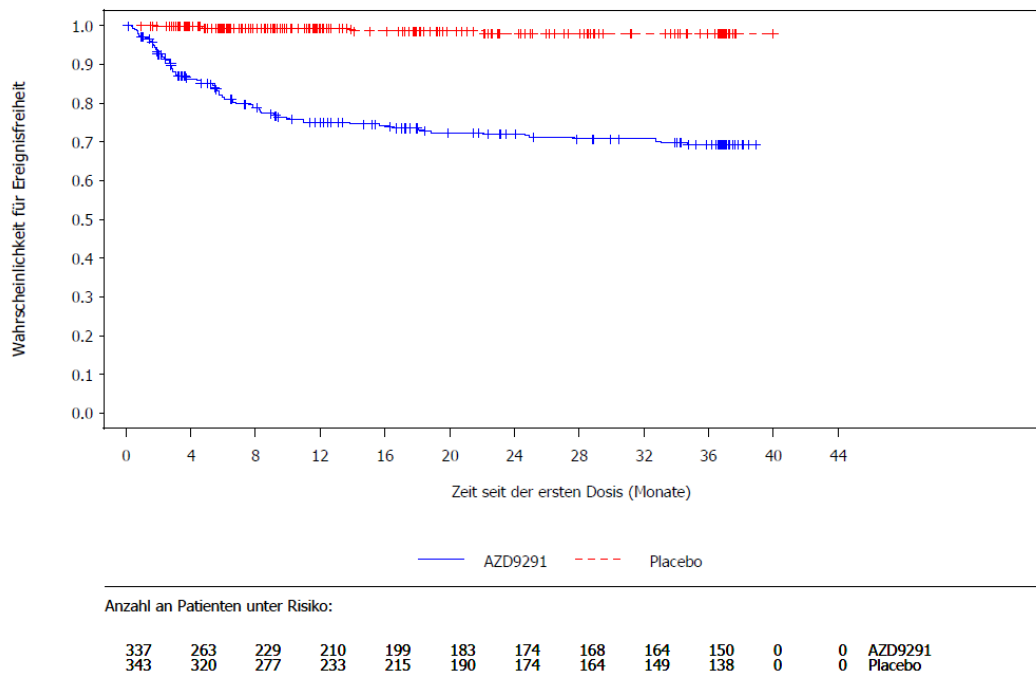


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Paronychie (PT, UEs)

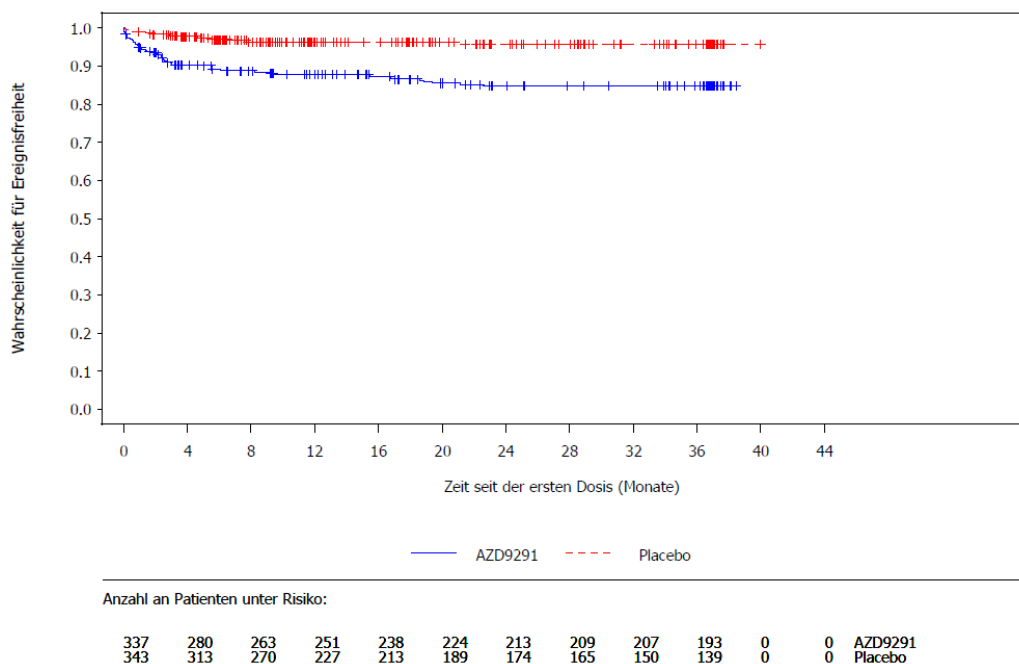


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetit vermindert (PT, UEs)

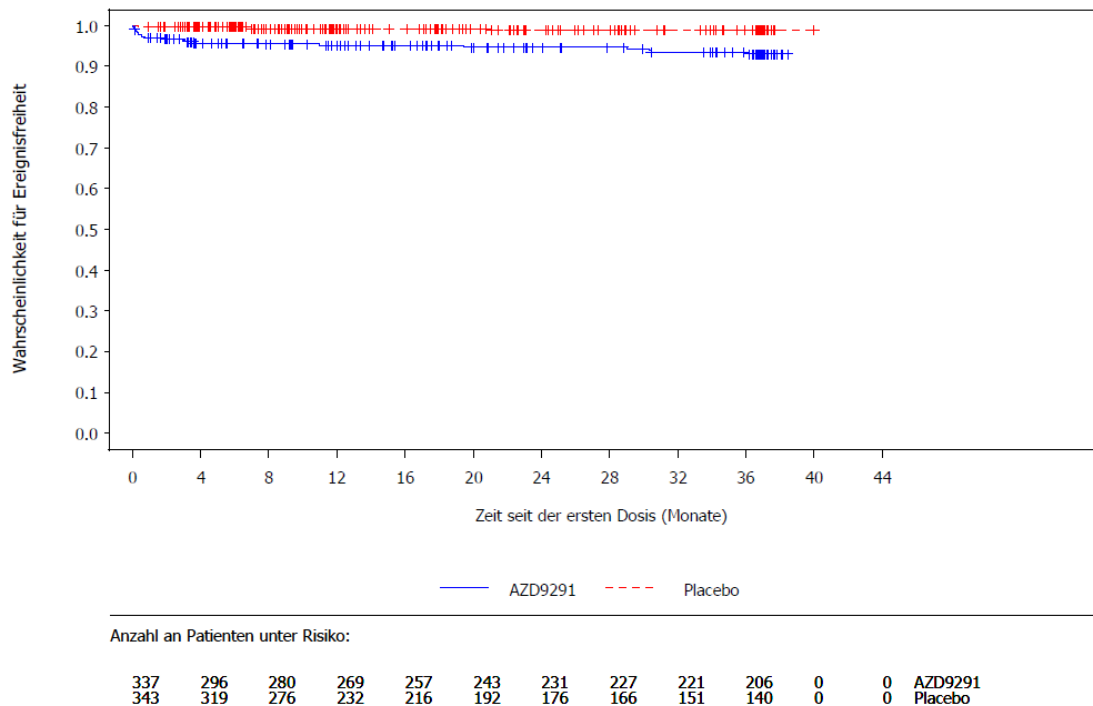


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)

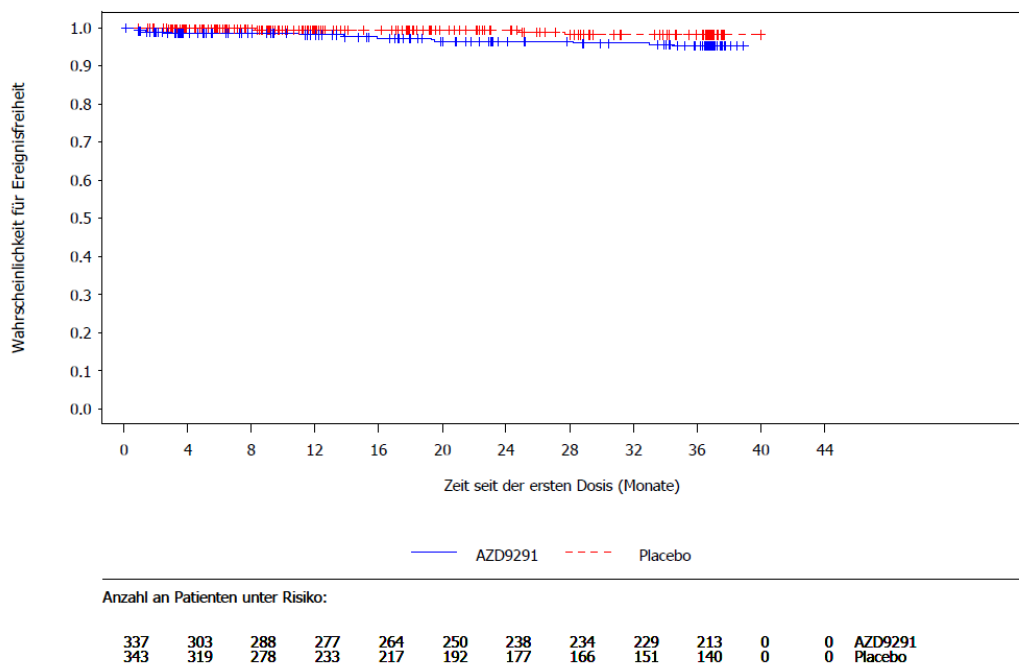


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs)

## I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 19: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie (Datenschnitt)  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 337	Placebo N = 343
<b>ADAURA (11.04.2022)</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	330 (97,9)	309 (90,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	109 (32,3)	79 (23,0)
Asthenie	18 (5,3)	17 (5,0)
Brustkorbbeschwerden	10 (3,0)	8 (2,3)
Ermüderung	32 (9,5)	17 (5,0)
Fieber	17 (5,0)	10 (2,9)
Oedem peripher	10 (3,0)	8 (2,3)
Schleimhautentzündung	10 (3,0)	1 (0,3)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	9 (2,7)	14 (4,1)
Augenerkrankungen	66 (19,6)	42 (12,2)
Sehen verschwommen	12 (3,6)	3 (0,9)
Trockenes Auge	20 (5,9)	12 (3,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	146 (43,3)	121 (35,3)
Dyspnoe	13 (3,9)	16 (4,7)
Epistaxis	21 (6,2)	5 (1,5)
Husten	66 (19,6)	61 (17,8)
Nasenschleimhaut trocken	11 (3,3)	0 (0)
Rhinorrhoe	11 (3,3)	6 (1,7)
Schmerzen im Oropharynx	13 (3,9)	16 (4,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	20 (5,9)	14 (4,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	249 (73,9)	130 (37,9)
Alopezie	21 (6,2)	8 (2,3)
Ausschlag	33 (9,8)	12 (3,5)
Ausschlag makulo-papuloes	23 (6,8)	14 (4,1)
Ausschlag papuloes	17 (5,0)	3 (0,9)
Dermatitis akneiform	41 (12,2)	16 (4,7)
Erythem	11 (3,3)	6 (1,7)
Hautfissuren	19 (5,6)	0 (0)
Nagelerkrankung	22 (6,5)	3 (0,9)
Onychoklasie	15 (4,5)	2 (0,6)
Pruritus	70 (20,8)	30 (8,7)
Trockene Haut	84 (24,9)	23 (6,7)

Tabelle 19: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie (Datenschnitt)  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 337	Placebo N = 343
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	42 (12,5)	34 (9,9)
Haematurie	4 (1,2)	14 (4,1)
Proteinurie	14 (4,2)	4 (1,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	77 (22,8)	12 (3,5)
Anaemie	28 (8,3)	7 (2,0)
Leukopenie	20 (5,9)	6 (1,7)
Neutropenie	21 (6,2)	1 (0,3)
Thrombozytopenie	27 (8,0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	243 (72,1)	157 (45,8)
Abdominalschmerz	20 (5,9)	5 (1,5)
Aphthoeses Ulkus	12 (3,6)	1 (0,3)
Bauch aufgetrieben	15 (4,5)	7 (2,0)
Diarrhoe	159 (47,2)	70 (20,4)
Dyspepsie	15 (4,5)	5 (1,5)
Erbrechen	30 (8,9)	16 (4,7)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	18 (5,3)	14 (4,1)
Haemorrhoiden	10 (3,0)	4 (1,2)
Mundtrockenheit	16 (4,7)	5 (1,5)
Mundulzeration	39 (11,6)	10 (2,9)
Obstipation	21 (6,2)	18 (5,2)
Schmerzen Oberbauch	16 (4,7)	15 (4,4)
Stomatitis	59 (17,5)	15 (4,4)
Uebelkeit	34 (10,1)	20 (5,8)
Zahnschmerzen	8 (2,4)	18 (5,2)
Erkrankungen des Nervensystems	92 (27,3)	92 (26,8)
Dysgeusie	11 (3,3)	1 (0,3)
Hypoaesthesie	14 (4,2)	11 (3,2)
Kopfschmerzen	26 (7,7)	34 (9,9)
Schwindelgefuehl	29 (8,6)	26 (7,6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	26 (7,7)	21 (6,1)
Vertigo	11 (3,3)	7 (2,0)
Gefaesserkrankungen	31 (9,2)	28 (8,2)
Hypertonie	15 (4,5)	19 (5,5)

Tabelle 19: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie (Datenschnitt)  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 337	Placebo N = 343
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	13 (3,9)	14 (4,1)
Herzerkrankungen	42 (12,5)	28 (8,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	227 (67,4)	152 (44,3)
Bakterielle Harnwegsinfektion	10 (3,0)	5 (1,5)
Bronchitis	12 (3,6)	18 (5,2)
Gastroenteritis	10 (3,0)	2 (0,6)
Grippe	22 (6,5)	15 (4,4)
Harnwegsinfektion	25 (7,4)	16 (4,7)
Infektion der oberen Atemwege	53 (15,7)	37 (10,8)
Konjunktivitis	18 (5,3)	10 (2,9)
Nasopharyngitis	50 (14,8)	36 (10,5)
Paronychie	92 (27,3)	5 (1,5)
Pharyngitis	16 (4,7)	12 (3,5)
Pneumonie	16 (4,7)	11 (3,2)
Virale Infektion der oberen Atemwege	13 (3,9)	10 (2,9)
Zystitis	10 (3,0)	6 (1,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	9 (2,7)	17 (5,0)
Psychiatrische Erkrankungen	29 (8,6)	27 (7,9)
Schlaflosigkeit	18 (5,3)	17 (5,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	101 (30,0)	107 (31,2)
Arthralgie	23 (6,8)	37 (10,8)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	5 (1,5)	10 (2,9)
Muskelspasmen	26 (7,7)	5 (1,5)
Myalgie	9 (2,7)	11 (3,2)
Rueckenschmerzen	26 (7,7)	26 (7,6)
Schmerz in einer Extremitaet	16 (4,7)	11 (3,2)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	95 (28,2)	45 (13,1)
Appetit vermindert	48 (14,2)	13 (3,8)
Hyperglykaemie	15 (4,5)	7 (2,0)

Tabelle 19: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie (Datenschnitt)  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 337	Placebo N = 343
Untersuchungen	148 (43,9)	85 (24,8)
Alaninaminotransferase erhöht	22 (6,5)	26 (7,6)
Aspartataminotransferase erhöht	23 (6,8)	27 (7,9)
Auswurfraction verkleinert	15 (4,5)	9 (2,6)
Blutharnstoff erhöht	10 (3,0)	1 (0,3)
Elektrokardiogramm QT verlaengert	30 (8,9)	8 (2,3)
Gewicht erniedrigt	35 (10,4)	9 (2,6)
Kreatinin im Blut erhöht	31 (9,2)	7 (2,0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	11 (3,3)	5 (1,5)
Leukozytenzahl erniedrigt	25 (7,4)	1 (0,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	26 (7,7)	3 (0,9)
Thrombozytenzahl vermindert	21 (6,2)	2 (0,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	46 (13,6)	35 (10,2)

a. Ereignisse, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.  
 b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

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

Tabelle 20: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo

Studie (Datenschnitt)  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 337	Placebo N = 343
<b>ADAURA (11.04.2022)</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	79 (23,4)	48 (14,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (6,2)	3 (0,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	17 (5,0)	7 (2,0)
Untersuchungen	14 (4,2)	4 (1,2)
a. Ereignisse, die bei $\geq 10$ Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen 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		

Tabelle 21: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo

Studie (Datenschnitt)  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 337	Placebo N = 343
<b>ADAURA (11.04.2022)</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	68 (20,2)	47 (13,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (3,6)	4 (1,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (4,7)	7 (2,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (3,3)	6 (1,7)
a. Ereignisse, die bei $\geq 10$ Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen 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		



Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo  
 (mehrseitige Tabelle)

Studie (Datenschnitt)  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 337	Placebo N = 343
<b>ADAURA (11.04.2022)</b>		
<b>Gesamtrate Abbruch wegen UEs</b>	43 (12,8)	9 (2,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (0,6)	0 (0)
Endokarditis	1 (0,3)	0 (0)
Pneumonie	1 (0,3)	0 (0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (0,9)	3 (0,9)
Blasenkrebs Stadium 0, mit Karzinoma in situ	1 (0,3)	0 (0)
Brustkrebs	0 (0)	1 (0,3)
Chronische lymphatische Leukämie	1 (0,3)	0 (0)
Invasives duktales Mammakarzinom	0 (0)	1 (0,3)
Prostatakrebs	1 (0,3)	1 (0,3)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,3)	0 (0)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (0,3)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (0,9)	0 (0)
Appetit vermindert	3 (0,9)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Depression	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,6)	0 (0)
Dysgeusie	1 (0,3)	0 (0)
Periphere Neuropathie	1 (0,3)	0 (0)
Augenerkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Katarakt	1 (0,3)	0 (0)
Herzerkrankungen	5 (1,5)	0 (0)
Supraventrikuläre Arrhythmie	1 (0,3)	0 (0)
Vorhofflimmern	1 (0,3)	0 (0)
Herzinsuffizienz	1 (0,3)	0 (0)
Kardiomyopathie	1 (0,3)	0 (0)
Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0)
Vaskuläre Erkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Tiefe Venenthrombose	1 (0,3)	0 (0)

Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie (Datenschnitt)  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 337	Placebo N = 343
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	11 (3,3)	1 (0,3)
Interstitielle Lungenerkrankung	8 (2,4)	0 (0)
Pneumonitis	1 (0,3)	0 (0)
Lungenembolie	1 (0,3)	1 (0,3)
Atemstillstand	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (1,2)	0 (0)
Abdominalschmerz	1 (0,3)	0 (0)
Diarrhö	3 (0,9)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (2,1)	0 (0)
Alopezie	1 (0,3)	0 (0)
Dermatitis akneiform	2 (0,6)	0 (0)
Erythem	2 (0,6)	0 (0)
Nagelfurchung	1 (0,3)	0 (0)
Pruritus	3 (0,9)	0 (0)
Ausschlag makulopapulös	1 (0,3)	0 (0)
Skelettmuskulatur- und Bindegeweberkrankungen	0 (0)	1 (0,3)
Arthritis	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,6)	0 (0)
Akute Nierenschädigung	2 (0,6)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (0,9)	0 (0)
Brustschmerzen	1 (0,3)	0 (0)
Ermüdung	2 (0,6)	0 (0)
Untersuchungen	5 (1,5)	4 (1,2)
Auswurfraction verkleinert	2 (0,6)	3 (0,9)
Elektrokardiogramm QT verlängert	4 (1,2)	1 (0,3)
Elektrokardiogramm T-Wellen-Inversion	1 (0,3)	0 (0)
a. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
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		

## I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zum Subgruppenmerkmal vorherige adjuvante Chemotherapie

Tabelle 23: Subgruppen (ergänzende Darstellung des Merkmals adjuvante Chemotherapie) (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Merkmal Endpunktkategorie (Datenschnitt) Endpunkt Subgruppe	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>ADAURA</b>						
<b>Adjuvante Chemotherapie</b>						
<b>Mortalität (27.01.2023)</b>						
<b>Gesamtüberleben</b>						
ja	203	n. e. 26 (12,8)	207	n. e. 48 (23,2)	0,49 [0,30; 0,79]	0,003
nein	136	n. e. 16 (11,8)	136	n. e. 34 (25,0)	0,47 [0,25; 0,83]	0,009
Gesamt					Interaktion:	0,890
<b>Morbidität (11.04.2022)</b>						
<b>Rezidive</b>						
Rezidivrate <sup>b</sup>						
ja	203	62 (30,5)	207	140 (67,6)	RR: 0,45 [0,36; 0,56]	< 0,001
nein	136	32 (23,5)	136	71 (52,2)	RR: 0,45 [0,31; 0,63]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,993
krankheitsfreies Überleben						
ja	203	65,8 [54,4; n. b.] 62 (30,5)	207	24,6 [18,4; 32,9] 140 (67,6)	0,29 [0,21; 0,39]	< 0,001
nein	136	n. e. 32 (23,5)	136	41,6 [27,6; n. b.] 71 (52,2)	0,36 [0,24; 0,55]	< 0,001
Gesamt					Interaktion	0,390

Tabelle 23: Subgruppen (ergänzende Darstellung des Merkmals adjuvante Chemotherapie) (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Merkmal Endpunktkategorie (Datenschnitt) Endpunkt Subgruppe	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (11.04.2022)</b>						
<b>SF-36v2– Zeit bis zur 1. Verschlechterung</b>						
körperlicher Summenscore (PCS) <sup>c</sup>						
ja	203	n. e. 30 (14,8)	207	n. e. 37 (17,9)	0,70 [0,43; 1,13]	0,146
nein	136	n. e. 27 (19,9)	136	n. e. 16 (11,8)	1,69 [0,92; 3,20]	0,091
Gesamt					Interaktion:	0,026
psychischer Summenscore (MCS) <sup>d</sup>						
ja	203	n. e. 57 (28,1)	207	n. e. 48 (23,2)	1,07 [0,73; 1,58]	0,731
nein	136	n. e. 41 (30,1)	136	n. e. 41 (30,1)	0,95 [0,62; 1,47]	0,820
Gesamt					Interaktion:	0,690
<b>Nebenwirkungen (11.04.2022)</b>						
<b>SUEs</b>						
ja	203	n. e. 38 (18,7)	207	n. e. 33 (15,9)	0,95 [0,60; 1,53]	0,847
nein	134	n. e. 30 (22,4)	136	n. e. 14 (10,3)	2,08 [1,12; 4,04]	0,019
Gesamt					Interaktion:	0,0497
<b>Schwere UEs<sup>e</sup></b>						
ja	203	n. e. 44 (21,7)	207	n. e. 30 (14,5)	1,34 [0,84; 2,15]	0,216
nein	134	n. e. 35 (26,1)	136	n. e. 18 (13,2)	1,96 [1,12; 3,53]	0,017
Gesamt					Interaktion:	0,309
<b>Abbruch wegen UEs</b>						
ja	203	n. e. 25 (12,3)	207	n. e. 6 (2,9)	3,72 [1,63; 10,04]	0,001
nein	134	n. e. 18 (13,4)	136	n. e. 3 (2,2)	5,87 [1,99; 25,10]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,548

Tabelle 23: Subgruppen (ergänzende Darstellung des Merkmals adjuvante Chemotherapie) (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Merkmal	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Endpunktkategorie (Datenschnitt)						
Endpunkt						
Subgruppe		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		

a. Effekt (HR für alle Endpunkte außer Rezidivrate; RR für den Endpunkt Rezidivrate), KI und p-Wert: Regressionsmodell (unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell für alle Endpunkte außer Rezidivrate; Log-Binomial-Modell für den Endpunkt Rezidivrate) mit entsprechendem Interaktionsterm. KI: Profile-Likelihood-Schätzung basierend auf diesem Modell. Subgruppenspezifischer p-Wert: Genaue Methodik basierend auf diesem Modell unklar. Interaktions-p-Wert: Likelihood-Quotienten-Test basierend auf diesem Modell.

b. Rezidivrate setzt sich zusammen aus lokal / regionär, Fernrezidiv, lokal / regionär und Fernrezidiv und Tod.

c. Eine Abnahme [des Scores PCS] um  $\geq 9,4$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der normierten Skala: ca. 7 bis ca. 70).

d. Eine Abnahme [des Scores MCS] um  $\geq 9,6$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der normierten Skala: ca. 6 bis ca. 70).

e. operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PCS: Physical Component Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

### I Anhang D.1 Ergänzende Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten für das Subgruppenmerkmal vorherige adjuvante Chemotherapie

Dargestellt werden nur Kaplan-Meier-Kurven zu Endpunkten mit statistisch signifikanten Interaktionen. Zu den anderen Endpunkten legt der pU keine Kaplan-Meier-Kurven vor.

**I Anhang D.1.1 SF-36v2 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung**

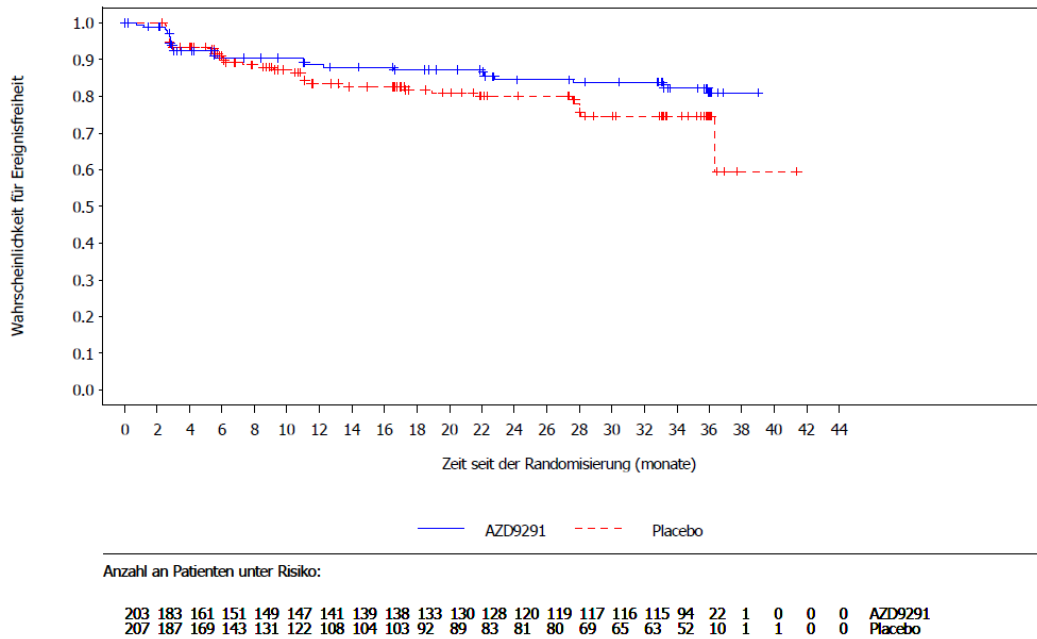


Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der körperlichen Gesundheit (PCS) des SF-36v2 (Reduktion um  $\geq 9,423$  Punkte) bei Patientinnen und Patienten mit adjuvanter Chemotherapie

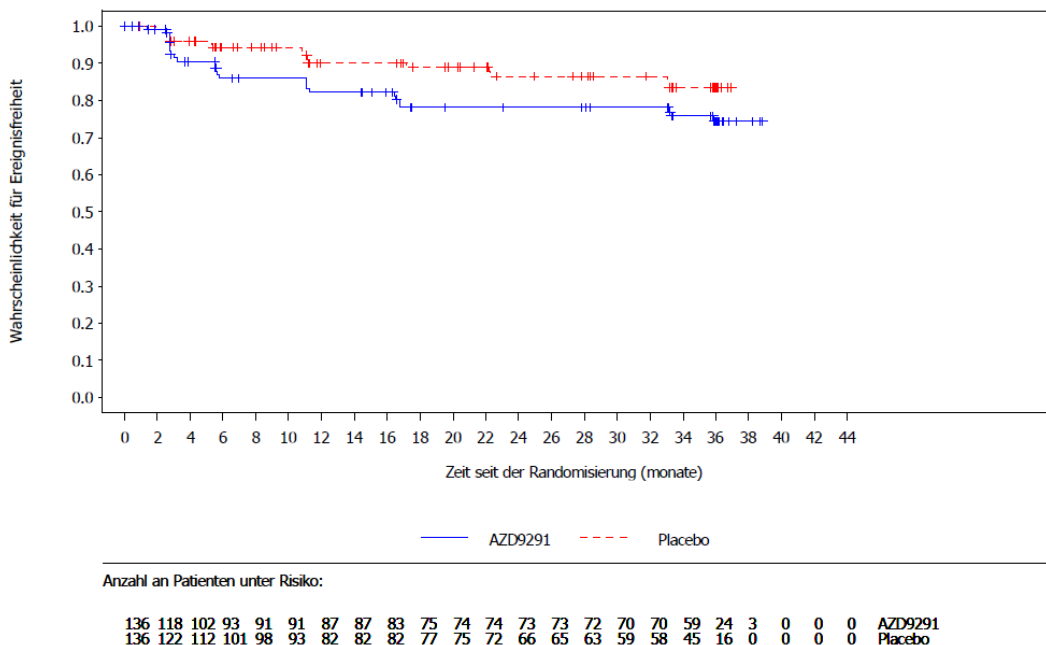


Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der körperlichen Gesundheit (PCS) des SF-36v2 (Reduktion um  $\geq 9,423$  Punkte) bei Patientinnen und Patienten ohne adjuvante Chemotherapie

### I Anhang D.1.2 SUEs

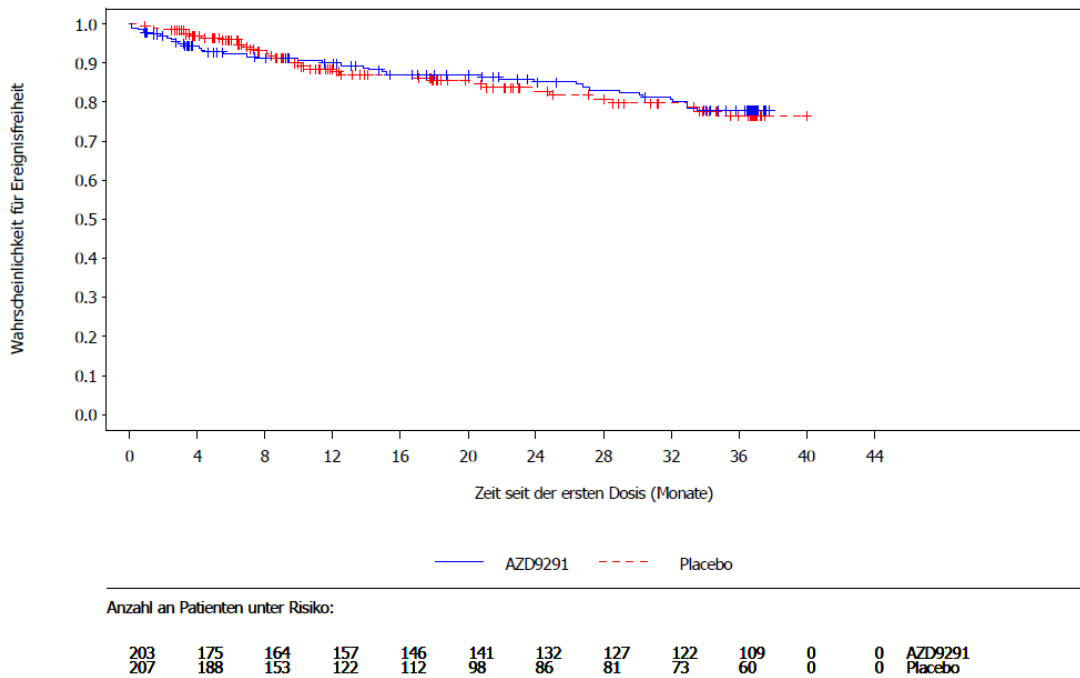


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs bei Patientinnen und Patienten mit adjuvanter Chemotherapie

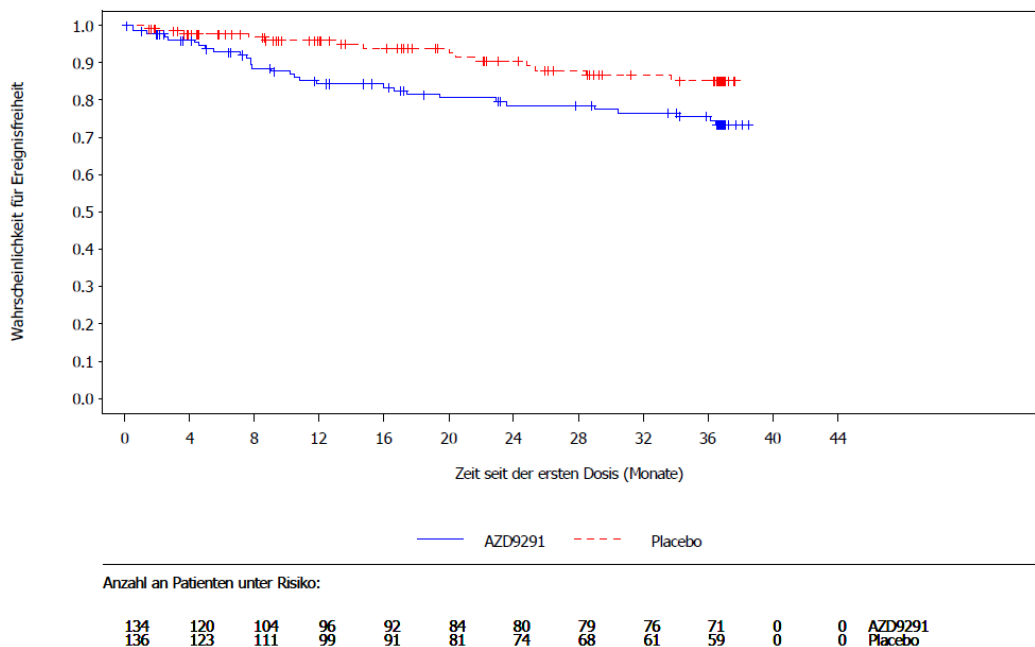


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs bei Patientinnen und Patienten ohne adjuvante Chemotherapie

**I Anhang E Antineoplastische Folgetherapien (Datenschnitt: 11.04.2022)**

Tabelle 24: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien<sup>a</sup> (≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) in der gesamten Studienpopulation (Datenschnitt: 11.04.2022) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (Studie ADAURA) (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Osimertinib N = 339	Placebo N = 343
<b>ADAURA</b>		
Patientinnen und Patienten mit Rezidiv <sup>b</sup>	93 (27,4)	205 (59,8)
Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie	64 (18,9)	172 (50,1)
<b>1. Folgetherapie</b>		
EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren	35 (10,3)	126 (36,7)
Afatinib	2 (0,6)	11 (3,2)
Afatinib dimaleat	2 (0,6)	7 (2,0)
Erlotinib	3 (0,9)	11 (3,2)
Erlotinib hydrochlorid	1 (0,3)	7 (2,0)
Gefitinib	9 (2,7)	42 (12,2)
Icotinib-Hydrochlorid	2 (0,6)	10 (2,9)
Osimertinib	8 (2,4)	27 (7,9)
Osimertinib mesilat	7 (2,1)	9 (2,6)
Folsäure-Analoga	6 (1,8)	6 (1,7)
Pemetrexed	6 (1,8)	5 (1,5)
Monoklonale Antikörper	3 (0,9)	5 (1,5)
Bevacizumab	3 (0,9)	5 (1,5)
platinhaltige Verbindungen	12 (3,5)	12 (3,5)
Carboplatin	8 (2,4)	6 (1,7)
Cisplatin	3 (0,9)	5 (1,5)
Taxane	3 (0,9)	6 (1,7)
Paclitaxel	3 (0,9)	4 (1,2)
nicht kodiert <sup>c</sup>	17 (5,0)	31 (9,0)



Tabelle 24: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien<sup>a</sup> ( $\geq 1$  % der Patientinnen und Patienten in  $\geq 1$  Behandlungsarm) in der gesamten Studienpopulation (Datenschnitt: 11.04.2022) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (Studie ADAURA) (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Osimertinib N = 339	Placebo N = 343
jegliche Folgetherapie		
EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren	45 (13,3)	149 (43,4)
Afatinib	3 (0,9)	15 (4,4)
Afatinib dimaleat	5 (1,5)	8 (2,3)
Erlotinib	4 (1,2)	13 (3,8)
Erlotinib hydrochlorid	2 (0,6)	10 (2,9)
Gefitinib	11 (3,2)	54 (15,7)
Icotinib-Hydrochlorid	2 (0,6)	12 (3,5)
Osimertinib	9 (2,7)	45 (13,1)
Osimertinib mesilat	10 (2,9)	21 (6,1)
Folsäure-Analoga	11 (3,2)	20 (5,8)
Pemetrexed	9 (2,7)	15 (4,4)
Pemetrexed dinatrium	1 (0,3)	4 (1,2)
Monoklonale Antikörper	7 (2,1)	16 (4,7)
Bevacizumab	5 (1,5)	14 (4,1)
Nicht kodiert <sup>c</sup>	25 (7,4)	50 (14,6)
platinhaltige Verbindungen	16 (4,7)	33 (9,6)
Carboplatin	12 (3,5)	23 (6,7)
Cisplatin	3 (0,9)	8 (2,3)
Pyrimidin-Analoga	4 (1,2)	8 (2,3)
Taxane	5 (1,5)	17 (5,0)
Docetaxel	3 (0,9)	8 (2,3)
Paclitaxel	3 (0,9)	10 (2,9)
a. Antineoplastische Folgetherapien ab dem Zeitpunkt der letzten Dosis der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 11.04.2022 bzw. bis Studienabbruch. b. Die Angaben beziehen sich auf Rezidive ohne Berücksichtigung von Todesfällen. c. es liegen keine Angaben dazu vor, ob nicht kodierte Folgetherapien Radiotherapien enthalten EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

## **I Anhang F    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 Tumorproben für die adjuvante Therapie und in Tumor- oder Plasmaproben bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung) mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden.*

*Die empfohlene Dosierung beträgt 80 mg Osimertinib einmal täglich. Patienten, die adjuvant behandelt werden, sollten die Therapie bis zum Auftreten eines Rezidivs oder inakzeptabler Toxizität erhalten. Eine Behandlungsdauer von mehr als 3 Jahren wurde nicht untersucht. Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Lungenkarzinom sollten die Therapie bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität erhalten. Falls eine TAGRISSO-Dosis ausgelassen wird, sollte die Einnahme nachgeholt werden, es sei denn, bis zur nächsten Dosis bleiben weniger als 12 Stunden. 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.*

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

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

*Eine schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease, 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 Atemwegssymptomen (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 abgesetzt und eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung eingeleitet werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit*

*TAGRISSO sollte nur nach sorgfältiger, individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für den Patienten in Betracht*

*Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN) im Zusammenhang mit einer TAGRISSO-Behandlung sind mit den Häufigkeitskategorien selten bzw. nicht bekannt berichtet worden. Vor Behandlungsbeginn sollten die Patienten über Anzeichen und Symptome für SJS und TEN unterrichtet werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf SJS oder TEN hindeuten, sollte die TAGRISSO-Therapie sofort unterbrochen werden. TAGRISSO sollte sofort abgesetzt werden, wenn SJS oder TEN diagnostiziert 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 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (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.*

*Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine aplastische Anämie hindeuten, sollte eine engmaschige Monitorierung des Patienten und eine Unterbrechung oder ein Absetzen von Osimertinib in Betracht gezogen werden.*

*Für ältere Patienten (>65 Jahre) oder für Patienten mit geringem Körpergewicht (<50 kg) ist das Risiko möglicherweise erhöht, ein unerwünschtes Ereignis von Grad 3 oder höher zu entwickeln. Bei diesen Patienten wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.*

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

*Für TAGRISSO bestehen keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen, die über die Hinweise in der EPAR-Produktinformation hinausgehen.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.7
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.7
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.8
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.18</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.8
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.14

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
KOF	Körperoberfläche
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
UICC	Union for International Cancer Control

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

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

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Osimertinib [1]. Demnach ist Osimertinib als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB bis IIIA angezeigt, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Fragestellungen:

- adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB bis IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist (Fragestellung 1)
- adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB bis IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist (Fragestellung 2)

Der pU benennt abweichend von der Einteilung nach Fragestellung des G-BA die Fragestellung 1 (vom pU in Modul 3 A als Teilpopulation 2 bezeichnet) und die Fragestellung 2 (vom pU in Modul 3 A als Teilpopulation 1 bezeichnet). Im Folgenden wird die Einteilung des G-BA verwendet.

Den Angaben des G-BA zufolge wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Stadien IB bis IIIA nach Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage bestimmt. Für die Angabe zur Zielpopulation greift der pU auf den Beschluss zu Osimertinib aus dem Jahr 2021 [2] zurück (siehe Abschnitt II 1.3.1), dem ebenfalls die Stadieneinteilung nach der Klassifikation der UICC, 8. Auflage zugrunde liegt.



## **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU beschreibt einen erheblichen therapeutischen Bedarf an zielgerichteten Behandlungsoptionen bei aktivierenden EGFR-Mutationen, die u. a. zu einer Vermeidung von Rezidiven führen und sich positiv auf das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten auswirken.

## **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU liefert zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zunächst eine Herleitung über mehrere Schritte mit aktualisierten Daten, die sich methodisch an seinem Vorgehen im Verfahren zu Osimertinib im selben Anwendungsgebiet vor Befristung aus dem Jahr 2021 orientiert [3,4]. Zu dieser Herleitung führt der pU jedoch aus, dass er die von ihm neu ermittelten Patientenzahlen aufgrund von Limitationen als unterschätzt ansieht und diese daher nicht herangezogen werden.

Daher zieht der pU die Patientenzahlen aus dem Beschluss des G-BA zu Osimertinib aus dem Jahr 2021 [2,5] heran und argumentiert, dass sich aus seiner Sicht kein Anpassungsbedarf der Patientenzahlen gegenüber diesem Beschluss ergebe. Gemäß der Berechnung aus dem Beschluss [2], die den zugehörigen Tragenden Gründen [5] zu entnehmen ist, befinden sich ca. 640 bis 930 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von Osimertinib. Eine Aufteilung dieser Spanne in Abhängigkeit davon, ob eine platinbasierte Chemotherapie infrage kommt oder nicht oder bereits stattgefunden hat (vergleiche die Fragestellungen 1 und 2), erfolgt im früheren Beschluss nicht [2]. Der pU geht davon aus, dass die Anzahl von 640 bis 930 Patientinnen und Patienten der für die Fragestellung 2 (nach der Einteilung des G-BA) relevanten Population entspricht.

Der pU nimmt an, dass Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante Chemotherapie infrage kommt, diese auch erhalten. Daher kommt laut pU für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 eine Therapie mit Osimertinib nur in Einzelfällen (Angabe des pU: < 10 Patientinnen und Patienten) oder gar nicht infrage.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU, bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation die Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Osimertinib aus dem Jahr 2021 [2] zugrunde zu legen, ist vor dem Hintergrund des deckungsgleichen Anwendungsgebietes zunächst nachvollziehbar. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass in den dazugehörigen Tragenden Gründen des G-BA [5] die Angaben zur GKV-Zielpopulation (640 bis 930 Patientinnen und Patienten im Beschluss [2]) als unsicher bezeichnet wurden. Diese Unsicherheit ist demnach auch für das vorliegende Verfahren anzunehmen. In der zugehörigen Dossierbewertung [3]

wurde z. B. darauf hingewiesen, dass die Anteilswerte zu den UICC-Stadien, zur Tumorresektion, zur R0-Resektion und der 30-Tage-Letalität, die jeweils aus einem Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) [6] entnommen wurden, sich nicht ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit NSCLC beziehen und zum Teil Angaben zu Stadien miteingeflossen sind, die außerhalb des Anwendungsgebietes von Osimertinib liegen.

Nicht nachvollziehbar ist jedoch die Annahme des pU, dass alle Patientinnen und Patienten mit Eignung für die adjuvante Chemotherapie diese auch erhalten, und die daraus resultierende Zuweisung der gesamten GKV-Zielpopulation zu der Fragestellung 2 sowie die Nichtberücksichtigung von potenziellen Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1. Denn gemäß der Fachinformation kann Osimertinib unabhängig davon verabreicht werden, ob für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine adjuvante Chemotherapie infrage kommt oder nicht [1], sodass Osimertinib grundsätzlich auch für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 infrage kommt. Dies deckt sich auch mit dem Vorgehen des G-BA im früheren Beschluss zu Osimertinib, in dem die insgesamt berechnete Anzahl von ca. 640 bis 930 Patientinnen und Patienten nicht auf die beiden Populationen der Fragestellungen aufgeteilt wurden, sondern jeweils genannt wurde [2]. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Dossiervorlage diejenigen in der GKV-Zielpopulation zu bestimmen sind, für die eine Behandlung mit Osimertinib im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Zulassung infrage kommt.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Die Entwicklung der Inzidenz für die Jahre bis 2029 schätzt der pU anhand der Veröffentlichungen „Krebs in Deutschland“ für die Jahre 2015/2016 [7], 2017/2018 [8] und 2019/2020 [9] des RKI. Auf Basis einer linearen Regression erwartet der pU bis zum Jahr 2029 eine im Vergleich zum Jahr 2024 (57 594) etwas verringerte Fallzahl der Inzidenz von 57 324 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom.

Hierbei ist zu beachten, dass dabei auch Daten der 14. Ausgabe des Berichtes „Krebs in Deutschland“ [9] des RKI einfließen, welche – wie das RKI selbst anmerkt – durch den aus Krankenhausstatistiken und von einzelnen Registern berichteten Rückgang von diagnostizierten Krebserkrankungen im 1. Jahr der Covid-19-Pandemie beeinflusst sind. Vor

diesem Hintergrund ist unsicher, ob sich der vom pU angenommene Rückgang der Inzidenz auch in den Jahren ab 2020 fortsetzt.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Osimertinib	erwachsene Patientinnen und Patienten nach vollständiger Tumorresektion mit NSCLC im Stadium IB bis IIIA nach, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, davon	–	Das Vorgehen des pU, bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten auf die Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Osimertinib aus dem Jahr 2021 zurückzugreifen, ist zunächst nachvollziehbar. Dabei ist zu beachten, dass die Angaben zur GKV-Zielpopulation im Beschluss [2] als unsicher bezeichnet wurden.
	diejenigen, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist (Fragestellung 1)	< 10 bzw. nicht zutreffend	Nicht nachvollziehbar ist jedoch die vom pU getroffene Zuweisung der gesamten GKV-Zielpopulation zu der Fragestellung 2. Insbesondere da Osimertinib gemäß Fachinformation [1] losgelöst von der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine platinbasierten Chemotherapie eingesetzt werden kann, sodass Osimertinib grundsätzlich auch für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 infrage kommt.
	diejenigen nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist (Fragestellung 2)	640–930	
a. Angaben des pU EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB bis IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist (Fragestellung 1):

patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB)  
und
- postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von
  - Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin  
und
  - Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium)

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums

- adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB bis IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist (Fragestellung 2):
  - beobachtendes Abwarten

Für die vorliegende zweckmäßige Vergleichstherapie sind gemäß G-BA die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen. Außerdem wird mit Bezug auf die Patientengruppe der Fragestellung 1 auf die Empfehlungen in den vorliegenden Leitlinien zu adjuvanten Therapieoptionen verwiesen, die in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium erfolgen.

Der pU gibt an, dass für beobachtendes Abwarten die Kosten nicht bezifferbar sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu beobachtendem Abwarten in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

## II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Osimertinib entsprechen der Fachinformation [1]. Demnach wird Osimertinib 1-mal täglich verabreicht. Der pU gibt gemäß Fachinformation an, dass die Behandlungsdauer für die adjuvante Behandlung bis zum Auftreten eines Rezidivs oder inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden kann und eine Behandlungsdauer von mehr als 3 Jahren nicht untersucht wurde [1]. Daher legt er rechnerisch eine Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Jahr zugrunde.

Für die Kombinationstherapie Cisplatin + Vinorelbin geht der pU basierend auf den Therapieprotokollen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) [10] zur präferierten Variante von Cisplatin + Vinorelbin von einem Behandlungsmodus von 2-mal alle 3 Wochen jeweils für beide Wirkstoffe aus. Zudem ist laut pU den Fachinformationen [11,12] keine maximale Behandlungsdauer angegeben, sodass er rechnerisch für die Behandlungsdauer 365 Tage pro Jahr annimmt und insgesamt 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr zugrunde legt. Dazu lässt sich der Fachinformation von Vinorelbin [12] entnehmen, dass sich die Häufigkeit der Behandlung an den Behandlungsprotokollen orientieren soll, die sich in der jeweiligen Therapie der Erkrankung als wirksam erwiesen haben und sich die Behandlungsdauer nach dem gewählten Therapieschema richtet. Aus diesem Grund wird für einen Abgleich für die adjuvante Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet die S3-Leitlinie Lungenkarzinom [13] herangezogen, die im Allgemeinen eine begrenzte Behandlungsdauer von 4 Zyklen für eine cisplatinbasierte Kombinationstherapie für die adjuvante Behandlung des NSCLC vorsieht. Zudem lässt sich den DGHO-Therapieprotokollen, mit Bezug auf die Empfehlungen zur adjuvanten Chemotherapie, für Cisplatin + Vinorelbin ebenfalls eine begrenzte Behandlungsdauer mit einer Anzahl von insgesamt 4 Zyklen entnehmen [10].

Für die Kombinationstherapie Cisplatin + Paclitaxel geht der pU basierend auf der Fachinformation von Paclitaxel (siehe Angaben zur Behandlung von fortgeschrittenen NSCLC) [14] von einem Behandlungsmodus von 1-mal alle 3 Wochen jeweils für beide Wirkstoffe aus. Da die Fachinformation [14] keine Angaben zur maximalen Dauer der Behandlung enthält, legt er rechnerisch für die Behandlungsdauer 365 Tage pro Jahr zugrunde und weist insgesamt eine Anzahl von 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr aus [14]. Wie oben für Fragestellung 1 beschrieben (siehe Kapitel II 2), erfolgen die Empfehlungen in den vorliegenden Leitlinien zu adjuvanten Therapieoptionen, also dem Therapiebereich, um den es in der vorliegenden Bewertung geht, in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium. Gemäß der S3-Leitlinie Lungenkarzinom [13] wird für die adjuvante Behandlung sowohl bei Patientinnen und Patienten im Stadium II in gutem Allgemeinzustand als auch bei Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA1 und IIIA2 (bei fehlender Kontraindikation) eine cisplatinhaltige Kombinationschemotherapie über explizit 4 Zyklen empfohlen. Unter der Annahme einer solchen begrenzten Behandlungsdauer im Rahmen der adjuvanten Behandlung mit Cisplatin

+ Paclitaxel würde sich entsprechend eine geringere Behandlungsdauer ergeben als vom pU angesetzt.

## **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Osimertinib entsprechen der Fachinformation [1]. Demnach beträgt die empfohlene Dosierung 1-mal täglich 80 mg Osimertinib.

Der Verbrauch von Cisplatin, Vinorelbin und Paclitaxel richtet sich laut pU nach der Körperoberfläche (KOF). Die KOF von 1,91 m<sup>2</sup> berechnet der pU mittels der DuBois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 172,5 cm gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [15]. Dies ist nachvollziehbar.

Für die Kombinationstherapie Cisplatin + Vinorelbin setzt der pU mit Verweis auf die DGHO-Therapieprotokolle [10] für Cisplatin einen Verbrauch von 50 mg/m<sup>2</sup> KOF und für Vinorelbin von 25 mg/m<sup>2</sup> KOF an. Dies ist anhand der Quelle bezogen auf die präferierte Variante der Kombinationstherapie Cisplatin + Vinorelbin nachvollziehbar. Dies deckt sich mit der in der Fachinformation von Vinorelbin [12] angegebenen unteren Grenze für die Dosierung der Kombinationstherapie. Zusätzlich ist eine obere Grenze von 30 mg/m<sup>2</sup> KOF zu entnehmen.

Für die Kombinationstherapie Cisplatin + Paclitaxel setzt der pU mit Verweis auf die Fachinformation von Paclitaxel [14] für Cisplatin einen Verbrauch von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF und für Paclitaxel von 175 mg/m<sup>2</sup> KOF an. Dies lässt sich anhand der Angaben zur Behandlung von fortgeschrittenem NSCLC in der genannten Quelle [14] nachvollziehen.

## **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Osimertinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2024 wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2024 wieder. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

Für die Kombination Cisplatin + Vinorelbin veranschlagt der pU für Vinorelbin ein Präparat mit der Packungsgröße 1 Stück. Unter der Annahme des pU (rechnerische Behandlungsdauer 365 Tage mit 17,4 Zyklen pro Jahr; siehe Abschnitt II 2.1) steht eine wirtschaftlichere und zweckmäßigere Packungsgröße (10 Stück) zur Verfügung. Ausgehend von einer begrenzten Behandlungsdauer von 4 Zyklen (siehe Abschnitt II 2.1) ist die vom pU ausgewiesene Packungsgröße (1 Stück) wiederum aufgrund des packungsbezogenen Verwurfs sowohl wirtschaftlicher als auch zweckmäßiger.

Für die Kombination Cisplatin + Paclitaxel steht für Cisplatin in der vom pU angesetzten Stückelung (1-mal 100 mg, 1-mal 50 mg, 1-mal 10 mg) eine wirtschaftlichere Kombination – aufgrund eines wirtschaftlicheren 50 mg Präparates – zur Verfügung.

#### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für Osimertinib fallen laut pU keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar.

Für Cisplatin berücksichtigt der pU Kosten für die Hydrierung mit Natriumchloridlösung (0,9 %) und für die forcierte Diurese mit Mannitol. Dies ist größtenteils nachvollziehbar. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformation [11] die Anwendung mit Mannitol erfolgen sollte, wenn die Harnausscheidung nach der Hydrierung bei weniger als 100 ml bis 200 ml pro Stunde liegt. Die Anwendung mit Mannitol ist hingegen erforderlich, wenn die Cisplatinosis bei über 60 mg/m<sup>2</sup> KOF liegt. Zudem bleiben weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (beispielsweise die Überwachung verschiedener Parameter bzw. Organfunktionen) vom pU unberücksichtigt, die gemäß der Fachinformation [11] jedoch anzusetzen wären.

Für Paclitaxel berücksichtigt der pU Kosten für die Prämedikation gemäß Fachinformation [14]. Dies ist nachvollziehbar.

Für Vinorelbin fallen laut pU keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Gemäß der Fachinformation [12] können jedoch Kosten für die engmaschige hämatologische Kontrolle anfallen.

Der pU veranschlagt für die Wirkstoffe bzw. Therapieregime der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Kosten für die Infusion. Gemäß den Fachinformationen [11,12,14] fallen jedoch für alle Wirkstoffe bzw. Therapieregime der zweckmäßigen Vergleichstherapie Kosten im Rahmen der Infusionstherapie an.

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit Zytostatika Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [16,17].

Losgelöst davon ist darauf hinzuweisen, dass ausgehend von einer begrenzten Behandlungsdauer von 4 Zyklen (siehe Abschnitt II 2.1) in der adjuvanten Behandlung des NSCLC sowohl die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen als auch die Kosten gemäß Hilfstaxe niedriger ausfallen können.

#### **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

### **Zu bewertende Therapie**

Der pU ermittelt für Osimertinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 66 095,17 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (mit Ausnahme von Vinorelbin) und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen.

Für die 2 Therapieregime weist der pU in Modul 3 A die Jahrestherapiekosten basierend auf den Arzneimittelkosten pro Jahr und den Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Jahr aus. Die Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr weist der pU gesondert aus. Eine Angabe zu den Jahrestherapiekosten inklusive der Kosten gemäß Hilfstaxe auf Basis einer eigenen Berechnung durch Addition der einzelnen Kostenarten ist Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6 zu entnehmen.

Unter der Annahme der vom pU veranschlagten Behandlungsschemata (siehe Abschnitt II 2.1) ist Folgendes zu beachten:

- Für die Kombinationstherapie Cisplatin + Vinorelbin sind die Arzneimittelkosten pro Jahr in der Größenordnung plausibel, obwohl für Vinorelbin eine wirtschaftlichere und zweckmäßigere Packungsgröße zur Verfügung steht (siehe Abschnitt II 2.3). Es fallen weiteren Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
- Für die Kombinationstherapie Cisplatin + Paclitaxel sind die Arzneimittelkosten pro Jahr in der Größenordnung plausibel, obwohl für Cisplatin eine wirtschaftlichere Kombination zur Verfügung steht (siehe Abschnitt II 2.3). Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.

Losgelöst davon ist insgesamt darauf hinzuweisen, dass ausgehend von einer begrenzten Behandlungsdauer von 4 Zyklen der cisplatinbasierten Kombinationstherapie (siehe Abschnitt II 2.1) in der adjuvanten Behandlung des NSCLC niedrigere Jahrestherapiekosten entstehen können.

Für beobachtendes Abwarten gibt der pU korrekt an, dass die Kosten nicht bezifferbar sind.



## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Osimertinib	erwachsene Patientinnen und Patienten nach vollständiger Tumorresektion mit NSCLC im Stadium IB bis IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen	66 095,17	0	0	66 095,17	Die Angaben des pU sind plausibel.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Fragestellung 1)</b>							
patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:	erwachsene Patientinnen und Patienten nach vollständiger Tumoresektion mit NSCLC im Stadium IB bis IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist (Fragestellung 1)	nicht bezifferbar				Die Angaben des pU sind plausibel.	
beobachtendem Abwarten <sup>b</sup>							
postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von:						Unter Annahme der vom pU veranschlagten Behandlungsschemata sind die Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.  Losgelöst davon ist darauf hinzuweisen, dass ausgehend von einer begrenzten Behandlungsdauer von 4 Zyklen in der adjuvanten Behandlung des NSCLC niedrigere Jahrestherapiekosten entstehen können.	
Cisplatin + Vinorelbin							
Cisplatin + Paclitaxel <sup>d</sup>	18 903,19	544,15–637,19	3480,00	22 927,34 <sup>c</sup> – 23 020,38 <sup>c</sup>			
unter Berücksichtigung des Tumorstadiums							

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Fragestellung 2)</b>						
beobachtendes Abwarten	erwachsene Patientinnen und Patienten nach vollständiger Tumoresektion mit NSCLC im Stadium IB bis IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist (Fragestellung 2)	nicht bezifferbar				Die Angaben des pU sind plausibel.
a. Angaben des pU b. nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB c. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU (Addition aus Arzneimittelkosten, zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe) d. nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU nennt Kontraindikationen, Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen als Aspekte mit möglichem Einfluss auf den Versorgungsanteil von Osimertinib. Zudem geht der pU davon aus, dass die Versorgung mit Osimertinib überwiegend im ambulanten Sektor erfolgt.

Eine Quantifizierung von Versorgungsanteilen nimmt der pU jedoch nicht vor.

### II 3 Literatur

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

1. AstraZeneca. TAGRISSO 40 mg Filmtabletten; TAGRISSO 80 mg Filmtabletten [online]. 2024 [Zugriff: 12.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie) [online]. 2021 [Zugriff: 10.09.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5177/2021-12-16\\_AM-RL-XII\\_Osimertinib\\_D-701\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5177/2021-12-16_AM-RL-XII_Osimertinib_D-701_BAnz.pdf).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-86\\_osimertinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-86_osimertinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
4. AstraZeneca. Osimertinib (TAGRISSO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 06.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/713/#dossier>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie) [online]. 2021 [Zugriff: 10.09.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8110/2021-12-16\\_AM-RL-XII\\_Osimertinib\\_D-701\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8110/2021-12-16_AM-RL-XII_Osimertinib_D-701_TrG.pdf).
6. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Senologie. Kennzahlenauswertung 2020; Jahresbericht der zertifizierten Brustkrebszentren; Auditjahr 2019 / Kennzahlenjahr 2018 [online]. 2020 [Zugriff: 10.09.2024]. URL: [https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/Brustkrebszentren/qualitaetsindikatoren\\_brustkrebs\\_2020-A1\\_200720.pdf&cid=86026](https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/Brustkrebszentren/qualitaetsindikatoren_brustkrebs_2020-A1_200720.pdf&cid=86026).
7. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019.
8. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.

9. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - medikamentöse Tumorthherapie [online]. 2023 [Zugriff: 05.08.2024]. URL: [https://www.onkopedia.com/de/login\\_form?came\\_from=/de/onkopedia/addendums/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc-medikamentoes-tumorthherapie](https://www.onkopedia.com/de/login_form?came_from=/de/onkopedia/addendums/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc-medikamentoes-tumorthherapie).
11. Accord Healthcare. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: April 2023]. 2023.
12. Pharma Resources. Fachinformation Vinorelbin PhaRes 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: März 2023]. 2023.
13. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0 - März 2024 - AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2024.
14. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm [Stand: September 2020]. 2020.
15. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_D-873\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf).
17. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).