

Osimertinib (NSCLC, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-77

Version: 1.1

Stand: 19.12.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1874

DOI: 10.60584/A24-77_V1.1

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Osimertinib (NSCLC, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.07.2024

Interne Projektnummer

A24-77

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A24-77_V1.1

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (NSCLC, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A24-77_V1.1.

Schlagwörter

Osimertinib, Pemetrexed, Karzinom – nicht kleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT04035486

Keywords

Osimertinib, Pemetrexed, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT04035486

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

- Charlotte Zeitler
- Katharina Hirsch
- Simone Johner
- Maximilian Kind
- Petra Kohlepp
- Philip Kranz
- Felix Schwarz
- Dorothea Sow

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
1.5	Änderungen im Vergleich zu Version 1.0 3
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Osimertinib ist angezeigt in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

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 (in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.07.2024 übermittelt.

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).

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

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
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 [1]). 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 Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

1.5 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 19.12.2024 ersetzt die Version 1.0 der Dossierbewertung vom 29.10.2024. Folgende Änderung ist in der Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- Im Kapitel I 1 und im Abschnitt I 3.2 wurde eine fehlerhafte Angabe zur in der Studie FLAURA-2 erfolgten Re-Biopsie korrigiert.

Die Änderung hat keine Auswirkung auf das Fazit der 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.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.8
I 2 Fragestellung.....	I.17
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.19
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.19
I 3.2 Studiencharakteristika	I.19
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.36
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.36
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.40
I 4.3 Ergebnisse	I.42
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.51
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.56
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.56
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.63
I 6 Literatur	I.66
I Anhang A Suchstrategien.....	I.69
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben	I.70
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.71
I Anhang D Forest Plots zu eigenen Berechnungen von Subgruppenanalysen	I.80
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.81

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie	I.8
Tabelle 3: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie– Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.16
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie	I.17
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib	I.19
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib	I.20
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib	I.22
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib	I.26
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib	I.27
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib	I.30
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 2 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib	I.32
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib	I.35
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib	I.37
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib	I.41
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib	I.43
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib ..	I.45
Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib	I.52

Tabelle 18: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib.....	I.53
Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib	I.57
Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib	I.63
Tabelle 21: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie– Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.65
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib	I.71
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib	I.75
Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib.....	I.76
Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib	I.77

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie FLAURA-2, 2. Datenschnitt (03.04.2023).....	I.70
Abbildung 2: Eigene Berechnung der Subgruppenanalyse für den Endpunkt SUEs.....	I.80

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EORTC QLQ-LC13	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ILD	interstitielle Lungenerkrankung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PFS	progressionsfreies Überleben
PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfrage
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
UE	unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
VAS	visuelle Analogskala
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
WHO-PS	World Health Organization – Performance Status
ZNS	zentrales Nervensystem

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 (in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.07.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (im Folgenden Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c}
Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen; Erstlinienbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19) oder ▪ Osimertinib
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Osimertinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, Exon 20, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma Isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht, da aus Sicht des pU ausschließlich Osimertinib die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Er begründet dies mit einem bevorzugten Einsatz von Osimertinib gegenüber Afatinib auch bei Patientinnen und Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation Deletion im Exon 19. Dies bleibt für die Nutzenbewertung allerdings ohne Konsequenz, da Osimertinib ebenfalls von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfasst ist und der pU Evidenz gegenüber dieser Option vorlegt. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie FLAURA-2 eingeschlossen.

Die Studie FLAURA-2 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie gegenüber Osimertinib. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC der Stadien IIIB bis IV oder rezidivierendem NSCLC, mit nicht plattenepithelialer Histologie und einer nachgewiesenen Mutation im EGFR-Gen als Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutation. Darüber hinaus durften die Patientinnen und Patienten nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie infrage kommen und sollten sich in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem World Health Organization – Performance Status (WHO-PS) von 0 oder 1, befinden. Die Patientinnen und Patienten durften noch keine vorherige Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben. Adjuvante oder neoadjuvante Therapien waren erlaubt, wenn diese mindestens 12 Monate vor Auftreten eines Rezidivs abgeschlossen waren. Eine Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) war grundsätzlich ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 557 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie (N = 279) oder Osimertinib (N = 278) zugeteilt. Die Auswahl der Platin-Komponente (Cisplatin oder Carboplatin) erfolgte vor der Randomisierung durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt.

Die Behandlung mit Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Interventionsarm und Osimertinib im Vergleichsarm erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation. Abweichend von der Empfehlung der Fachinformation war eine Fortsetzung der Studienbehandlung mit Osimertinib auch nach Krankheitsprogression möglich, wenn nach

Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers weiterhin ein klinischer Nutzen bestand und keine Abbruchkriterien vorlagen.

Der primäre Endpunkt der Studie FLAURA-2 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Datenschnitte

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für alle relevanten Endpunkte die Ergebnisse zum präspezifizierten 2. Datenschnitt vom 03.04.2023 herangezogen.

Folgetherapien

In der Studie FLAURA-2 waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen möglich. Auf Basis der vorliegenden Angaben kann davon ausgegangen werden, dass die Folgetherapien nach einer Krankheitsprogression in der Studie FLAURA-2 für einen relevanten Teil der Patientinnen und Patienten nicht adäquat waren:

- Eine Weiterbehandlung mit Osimertinib über den Krankheitsprogress hinaus erfolgte für ca. 85 % der Patientinnen und Patienten mit einem Krankheitsprogress und wird weder von der Fachinformation noch von den Leitlinien empfohlen. Eine solche Weiterbehandlung führt potenziell dazu, dass eine leitliniengerechte Folgebehandlung erst verzögert begonnen wird.
- Es fehlen Angaben dazu, warum etwa 40 % der Patientinnen und Patienten mit Progression keine Folgetherapie erhalten haben. Gemäß Leitlinie sollte bei Patientinnen und Patienten ohne therapierbare genetische Alterationen im Anschluss an eine Therapie mit Osimertinib analog zur Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten ohne Mutation vorgegangen und eine Chemoimmuntherapie angeboten werden. Dies ist insbesondere für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm relevant, die – im Gegensatz zum Interventionsarm – noch keine Chemotherapie erhalten haben. Mit hoher Wahrscheinlichkeit erhielten Patientinnen und Patienten ohne Folgetherapie stattdessen eine nicht empfohlene Weiterbehandlung mit Osimertinib (siehe oben).
- Ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten erhielt im Rahmen einer Folgetherapie eine Behandlung mit einem EGFR-TKI, was nicht den Empfehlungen der Leitlinie entspricht. Eine Re-Biopsie zur Testung auf Resistenzmutationen (was entsprechend der Leitlinie zur weiteren Therapiewahl empfohlen wird) war in der Studie FLAURA-2 zudem nur optional vorgesehen. Bei wie vielen Patientinnen und Patienten dies erfolgt ist, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor.

Die beschriebenen Mängel bei den eingesetzten Folgetherapien werden bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie FLAURA-2 als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial aus den Mängeln bei den eingesetzten Folgetherapien. Für die Ergebnisse zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial maßgeblich aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und aufgrund von im Studienverlauf stark sinkenden, zwischen den Therapiearmen differenziellen Rückläufen von Fragebogen als hoch eingestuft.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs) ist das Verzerrungspotenzial hoch, da aufgrund des unverblindeten Studiendesigns eine subjektive Entscheidung zum Therapieabbruch vorliegt. Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Für die nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs ist das Verzerrungspotenzial darüber hinaus aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung erhöht.

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30])

Für die Endpunkte Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen,

wird die SMD betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 [EORTC QLQ-LC13])

Für den Endpunkt Husten zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal ZNS-Metastasen zu Baseline vor. Für Patientinnen und Patienten mit ZNS-Metastasen zu Baseline ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Für Patientinnen und Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Baseline ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte Hämoptyse, Dysphagie, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (Brust), Dyspnoe, periphere Neuropathie und Alopezie zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Schmerzen (andere Körperteile) zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt wunder Mund zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die statistische Mittelwertdifferenz (SMD) betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt nicht

vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels Patient Global Impression of Severity [PGIS])

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels PGIS) zeigt sich in der Auswertung auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analogskala [VAS] des EQ-5D)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich in der Auswertung auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte körperliche Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion und globaler Gesundheitsstatus zeigt sich in der Auswertung auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte Rollenfunktion und emotionale Funktion zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten

< 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

PRO-CTCAE

Für den Endpunkt Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) liegen im Dossier keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) und interstitielle Lungenerkrankung [ILD] und Pneumonitis (schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) und ILD und Pneumonitis (schwere UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Kardiale Effekte (schwere UEs)

Für den Endpunkt kardiale Effekte (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

Weitere spezifische UEs

Für die Endpunkte Appetit vermindert (UEs), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs) und Untersuchungen (SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich ein positiver und mehrere negative Effekte für Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

Für den Endpunkt Husten zeigt sich bei Patientinnen und Patienten mit ZNS-Metastasen zu Baseline ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

Demgegenüber ergibt sich für den Endpunkt Schmerzen (andere Körperteile) bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Außerdem liegen für zahlreiche Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit unterschiedlichem, teils erheblichem Ausmaß vor.

Die negativen Effekte von teils erheblichem Ausmaß überwiegen den positiven Effekt mit geringem Ausmaß deutlich. Zusammenfassend gibt es daher für die Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie gegenüber Osimertinib.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie.

Tabelle 3: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie– Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen; Erstlinienbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19) oder ▪ Osimertinib 	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Osimertinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, Exon 20, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p> <p>d. In die Studie FLAURA-2 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 ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma Isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1; WHO-PS: World Health Organization – Performance Status</p>		

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

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie (im Folgenden Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c}
Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen; Erstlinienbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19) oder ▪ Osimertinib
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Osimertinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, Exon 20, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma Isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des mesenchymal epithelial Transitionsfaktor-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht, da aus Sicht des pU ausschließlich Osimertinib die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Er begründet dies mit einem bevorzugten Einsatz von Osimertinib gegenüber Afatinib auch bei Patientinnen und Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation Deletion im Exon 19. Dies bleibt für die Nutzenbewertung allerdings ohne Konsequenz, da Osimertinib ebenfalls von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfasst ist und der pU Evidenz gegenüber dieser Option vorlegt (siehe Abschnitt I 3.1). Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Osimertinib (Stand zum 16.05.2024)
- bibliografische Recherche zu Osimertinib (letzte Suche am 16.05.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Osimertinib (letzte Suche am 16.05.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Osimertinib (letzte Suche am 16.05.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Osimertinib (letzte Suche am 08.08.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
D5169C00001 (FLAURA-2 ^d)	ja	ja	nein	ja [2]	ja [3,4]	ja [5-7]
a. Cisplatin / Carboplatin b. Studie, für die der pU Sponsor war c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
FLAURA-2 ^c	RCT, offen, parallel	<p>erwachsene^d Patientinnen und Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ neu diagnostiziertem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, oder rezidivierendem NSCLC^e mit EGFR-Mutation (Ex19del und / oder L858R) ▪ ohne vorherige Behandlung für die fortgeschrittene Erkrankung^f ▪ WHO-PS 0 oder 1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Osimertinib + Pemetrexed + Cisplatin / Carboplatin (N = 279) ▪ Osimertinib (N = 278) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 28 Tage ▪ Behandlung: bis zur Krankheitsprogression (RECIST 1.1)^g, nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüffärztin / des Prüffarztes oder der Patientin / des Patienten ▪ Beobachtung^h: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder finaler Analyse des Gesamtüberlebensⁱ 	<p>151 Zentren in Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, China, Frankreich, Indien, Japan, Kanada, Korea, Peru, Philippinen, Russland, Slowakei, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich, Vietnam</p> <p>15.05.2020–laufend</p> <p>Datenschnitte: 22.09.2021^j 03.04.2023^k 08.01.2024^l</p>	<p>primär: PFS</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
<p>a. Cisplatin / Carboplatin</p> <p>b. 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>c. Die Studie FLAURA-2 wurde in 2 separaten Teilen durchgeführt: Teil 1 – Sicherheits-Run-In Phase; gefolgt von Teil 2 – randomisierte, offene, sponsorverblindete Phase III-Studie. Die Angaben der vorliegenden Dossierbewertung beziehen sich ausschließlich auf die randomisierte Studienphase.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten aus Japan mussten mindestens 20 Jahre alt sein.</p> <p>e. pathologisch bestätigtes, nicht plattenepitheliales NSCLC (NSCLC mit gemischter Histologie war erlaubt)</p> <p>f. Vorherige adjuvante und neoadjuvante Therapien oder definitive Strahlen(chemo)therapien waren erlaubt, wenn die Behandlung mindestens 12 Monate vor dem Wiederauftreten der Krankheit abgeschlossen war. Ausnahme war eine adjuvante Behandlung mit einem EGFR-TKI, diese war ausgeschlossen.</p> <p>g. Eine Fortsetzung der Studienbehandlung mit Osimertinib war auch nach Krankheitsprogression möglich, wenn nach Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand und keine Abbruchkriterien vorlagen.</p> <p>h. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>i. finale Analyse des Gesamtüberlebens nach Erreichen von etwa 334 Todesereignissen geplant</p> <p>j. präspezifizierte Interims-Futility-Analyse nach Erreichen von etwa 83 Ereignissen im primären Endpunkt PFS</p> <p>k. präspezifizierte Interimsanalyse nach Erreichen von etwa 278 Ereignissen im primären Endpunkt PFS und mindestens 16 Monaten Follow-up, nachdem die letzte Patientin oder der letzte Patient die Studie begonnen hat</p> <p>l. laut Angabe des pU von der EMA angeforderter Datenschnitt zum Gesamtüberleben</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; Ex19del: Exon-19-Deletion; L858R: Aminosäuresubstitution an Position 858 im Exon 21 des EGFR, von einem Leucin zu einem Arginin; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO-PS: World Health Organization – Performance Status</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
FLAURA-2	<p><u>Zyklen 1–4 (jeweils 21-Tage-Zyklus):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Osimertinib 80 mg p. o., 1-mal täglich ▪ an Tag 1 jedes Zyklus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v ▫ Cisplatin 75 mg/m² KOF i. v. oder Carboplatin 5 mg/ml/min (AUC 5) i. v.^{b, c} <p><u>gefolgt von einer Erhaltungstherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Osimertinib 80 mg p. o., 1x täglich ▪ Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v, alle 3 Wochen <p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen und -verzögerungen bei Auftreten von schweren UEs (CTCAE ≥ 3) und / oder inakzeptabler Toxizität erlaubt ▪ Behandlungsunterbrechung für maximal 3 Wochen erlaubt ▪ Wiederaufnahme der Behandlung bei Verbesserung auf CTCAE ≤ 1 mit der Startdosis oder Dosisreduktion, eine Re-eskalation nach Dosisanpassung war nicht erlaubt ▪ Osimertinib: 1 Dosisreduktion auf 40 mg erlaubt ▪ Pemetrexed: 1. Dosisreduktion auf 375 mg/m², 2. Dosisreduktion auf 250 mg/m² ▪ Cisplatin: 1. Dosisreduktion auf 56 mg/m², 2. Dosisreduktion auf 38 mg/m² ▪ Carboplatin: 1. Dosisreduktion auf 3,75 mg/ml/min, 2. Dosisreduktion auf 2,5 mg/ml/min ▪ Weitere Dosisreduktionen waren nicht erlaubt und führten zum Abbruch des jeweiligen Wirkstoffs. ▪ Bei Abbruch eines Wirkstoffs / mehrerer Wirkstoffe konnte die Behandlung mit den verbleibenden Studienmedikationen fortgesetzt werden. <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Krebstherapien zur Behandlung des fortgeschrittenen, nicht kurativ operierbaren oder strahlentherapeutisch behandelbaren NSCLC ▪ adjuvante und neoadjuvante Therapien oder definitive Strahlen(chemo)therapien, mit oder ohne Behandlungen einschließlich Immuntherapie, biologische Therapie, Prüfpräparate, welche weniger als 12 Monate vor Auftreten von Rezidiven abgeschlossen waren ▪ EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren ▪ Strahlentherapie von ≥ 30 % des Knochenmarks, oder Weitfeld-Strahlentherapie innerhalb 4 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung 	Osimertinib 80 mg p. o., 1-mal täglich

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pemetrexed: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Folsäure oder Multivitaminpräparat mit Folsäure (350–1000 µg täglich) p. o., während der gesamten Behandlungsdauer, sowie mindestens 5 Dosen in den 7 Tagen vor Behandlungsbeginn, und für weitere 21 Tage nach Gabe der letzten Dosis ▫ Vitamin-B₁₂-Injektion (1000 µg) i. m. in der Woche vor Behandlungsbeginn, und danach 1-mal alle 3 Zyklen ▫ Kortikosteroide (äquivalent zu 4 mg Dexamethason) p. o., 2-mal täglich, 1 Tag vor bis 1 Tag nach Pemetrexed-Gabe ▪ Cisplatin: Hydrierung unmittelbar vor und nach der Behandlung ▪ antiemetische Therapie entsprechend lokaler Standards <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Krebsmedikationen (inkl. immunonkologische Therapien), Prüfpräparate, nicht palliative Strahlentherapien ▪ starke CYP3A4-Induktoren: 3 Wochen vor Behandlungsbeginn bis 3 Wochen nach der letzten Osimertinib-Dosis (außer zur Behandlung von UEs) ▪ NSAR: 2 Tage bevor bis 2 Tage nach Pemetrexed-Gabe (NSAR mit langer Halbwertszeit: 5 Tage vor bis 2 Tage nach Pemetrexed-Gabe) ▪ G-CSF: prophylaktische Anwendung während Zyklus 1 	
	<p>a. Cisplatin / Carboplatin b. Die Auswahl der Platinkomponente wurde von der Prüferin / dem Prüfer vor der Randomisierung vorgenommen. c. Patientinnen und Patienten des Interventionsarms, die ausschließlich die Behandlung mit der Platin-komponente abbrechen, konnten nach Entscheidung der Prüferin / des Prüfers für die verbleibende Zeit der Platin-Kombinationszyklen (maximal 4 Zyklen) mit der alternativen Platinkomponente weiterbehandelt werden.</p> <p>AUC: Area under the Curve; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP: Cytochrom P450; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; p. o.: peroral; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Studiendesign

Die Studie FLAURA-2 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie gegenüber Osimertinib. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC der Stadien IIIB bis IV oder rezidivierendem NSCLC (gemäß Version 8 des International Association for the Study of Lung Cancer [IASLC] Staging Manual in Thoracic Oncology), mit nicht plattenepithelialer Histologie und einer nachgewiesenen Mutation im EGFR-Gen als Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutation. Der Nachweis der EGFR-Mutation erfolgte entweder durch einen lokalen Gewebetest oder durch

ein Zentrallabor mittels Cobas-Tests. Darüber hinaus durften die Patientinnen und Patienten nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie infrage kommen und sollten sich in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem World Health Organization Performance Status (WHO-PS) von 0 oder 1, befinden. Die Patientinnen und Patienten durften noch keine vorherige Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben. Adjuvante oder neoadjuvante Therapien waren erlaubt, wenn diese mindestens 12 Monate vor Auftreten eines Rezidivs abgeschlossen waren. Eine Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) war grundsätzlich ausgeschlossen. Damit sind alle Patientinnen und Patienten, die gemäß S3-Leitlinie [8] im Stadium II des NSCLC mit aktivierender EGFR-Mutation (nur Exon-19-Deletion und Exon-21-L858R-Substitutionsmutation) nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib erhalten haben, von der Studie ausgeschlossen. Es ist unklar, wie sich diese Einschränkung der Vortherapie in der Studie FLAURA-2 auf die aktuelle Situation im Versorgungsalltag übertragen lässt. Für die Nutzenbewertung bleibt dies jedoch ohne Konsequenz.

Insgesamt wurden 557 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie (N = 279) oder Osimertinib (N = 278) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Abstammung (chinesisch / asiatisch vs. nicht chinesisch / asiatisch vs. nicht asiatisch), WHO-PS (0 vs. 1) und Verfahren der Gewebetestung (zentral vs. lokal). Die Auswahl der Platin-Komponente (Cisplatin oder Carboplatin) erfolgte vor der Randomisierung durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt.

Die Behandlung mit Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Interventionsarm und Osimertinib im Vergleichsarm erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation [9-11]. Abweichend von der Empfehlung der Fachinformation war eine Fortsetzung der Studienbehandlung mit Osimertinib auch nach Krankheitsprogression möglich, wenn nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand und keine Abbruchkriterien vorlagen (siehe Ausführungen im Abschnitt zu Folgetherapien unten).

Der primäre Endpunkt der Studie FLAURA-2 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Datenschnitte

Bei der Studie FLAURA-2 handelt es sich um eine noch laufende Studie. Bisher liegen 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (22.09.2021): präspezifizierte Interims-Futility-Analyse nach Erreichen von etwa 83 Ereignissen im primären Endpunkt PFS

- 2. Datenschnitt (03.04.2023): primärer PFS-Datenschnitt; präspezifizierte Interimsanalyse nach Erreichen von etwa 278 Ereignissen im primären Endpunkt PFS und mindestens 16 Monaten Follow-up, nachdem die letzte Patientin oder der letzte Patient die Studie begonnen hat
- 3. Datenschnitt (08.01.2024): Gemäß Angaben des pU in Modul 4 A wurde dieser Datenschnitt mit Auswertungen zum Gesamtüberleben von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zur Unterstützung des Zulassungsverfahrens angefordert.

Der pU stellt in Modul 4 A für alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Endpunkte Auswertungen zum 2. Datenschnitt dar, mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben. Zu diesem Endpunkt stellt der pU in Modul 4 A Auswertungen zum 3. Datenschnitt dar. Ergebnisse zu diesem Endpunkt für den 2. Datenschnitt liegen ausschließlich in Modul 5 vor.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Zum einen lässt sich anhand der vom pU vorgelegten Informationen nicht überprüfen, ob der 3. Datenschnitt, wie vom pU angegeben, auf Anforderung der EMA erstellt wurde und damit für die Nutzenbewertung geeignet ist. Zum anderen sind die in Modul 4 A dargestellten Auswertungen zum 3. Datenschnitt unvollständig. Zum 3. Datenschnitt liegen ausschließlich Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor, allerdings sind diese auch unabhängig von der grundsätzlichen Eignung des 3. Datenschnitts aufgrund fehlender Informationen zu Folgetherapien nicht interpretierbar. Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Morbidität und Nebenwirkungen fehlen für den 3. Datenschnitt gänzlich. Für die Endpunkte zur Morbidität ist dies von untergeordneter Bedeutung, da für diese Endpunkte keine Nachbeobachtung über den 2. Datenschnitt hinaus geplant war. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen war hingegen eine Beobachtung bis 28 Tage nach Ende der Behandlung mit der Studienmedikation vorgesehen (siehe Tabelle 8). Gemäß den Angaben in Modul 4 A wurden zum 2. Datenschnitt noch etwa 50 % der Patientinnen und Patienten mit der Studienmedikation behandelt und somit für die Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen weiterbeobachtet. Dementsprechend können zwischen dem 2. und 3. Datenschnitt potenziell noch im relevanten Umfang Ereignisse in den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen hinzukommen.

Insgesamt werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung (abweichend vom Vorgehen des pU) ausschließlich die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 03.04.2023 herangezogen, da dieser Datenschnitt präspezifiziert war und nur hierfür vollständige Auswertungen vorliegen.

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 + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
FLAURA-2	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder dem Zeitpunkt der finalen Analyse des Gesamtüberlebens
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, PGIS)	bis zur 2. Krankheitsprogression (PFS2) oder dem primären PFS-Datenschnitt ^b , je nachdem, was früher eintritt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	bis zur 2. Krankheitsprogression (PFS2) oder dem primären PFS-Datenschnitt ^b , je nachdem, was früher eintritt
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (außer PRO-CTCAE)	bis 28 Tage nach Ende der Studienbehandlung oder dem Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie ^c
PRO-CTCAE	bis zur 2. Krankheitsprogression (PFS2) oder dem primären PFS-Datenschnitt ^b , je nachdem, was früher eintritt
<p>a. Cisplatin / Carboplatin b. 2. Datenschnitt vom 03.04.2023 c. SUEs, die als mit der Studienbehandlung in Verbindung stehend eingeschätzt wurden, wurden bis zum Studienende erfasst.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PFS: progressionsfreies Überleben; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Für die Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität war eine Nachbeobachtung bis zur 2. Krankheitsprogression oder dem primären PFS-Datenschnitt (2. Datenschnitt vom 03.04.2023) geplant. Somit sind die Beobachtungszeiten zwar verkürzt und decken nicht den gesamten Studienzeitraum ab, allerdings ist positiv anzumerken, dass die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte zumindest bis zur 2. Krankheitsprogression oder dem primären PFS-Datenschnitt fortgeführt wurde.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 28 Tage) erhoben wurden. Ausschließlich schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), die als mit der Studienbehandlung in Verbindung stehend eingeschätzt wurden, sollten bis zum Studienende erfasst werden.

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

Patientencharakteristika

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 + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie N ^b = 279	Osimertinib N ^b = 278
FLAURA-2		
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (10)	61 (11)
Geschlecht [w / m], %	62 / 38	61 / 39
Abstammung, n (%)		
asiatisch / chinesisches	71 (26)	69 (25)
asiatisch / nicht chinesisches	107 (38)	107 (38)
nicht asiatisch	101 (36)	102 (37)
WHO-PS, n (%)		
0	104 (37)	102 (37)
1	174 (62)	176 (63)
2	1 (< 1)	0 (0)
Krankheitsstadium bei Diagnose ^c , n (%)		
IIIB	9 (3)	4 (1)
IIIC	4 (1)	3 (1)
IVA	98 (35)	104 (37)
IVB	168 (60)	167 (60)
Patientinnen und Patienten mit Metastasen, n (%)		
ZNS	116 (42)	110 (40)
Leber	43 (15)	66 (24)
Lunge / Pleura	196 (70)	216 (78)
Lymphknoten	160 (57)	170 (61)
Knochen und Bewegungsapparat	132 (47)	142 (51)
extrathorakal	147 (53)	149 (54)
andere	64 (23)	58 (21)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie N ^b = 279	Osimertinib N ^b = 278
histologischer Typ, n (%)		
Adenokarzinom ^d	275 (99)	275 (99)
Karzinom, adenosquamös	2 (< 1)	0 (0)
andere	2 (< 1)	3 (1)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und erster Dosis [Monate], MW (SD)	3,6 (12,0)	3,6 (16,2)
EGFR-Mutation zum Zeitpunkt der Randomisierung, n (%) ^e		
Ex19del	169 (61)	168 (60)
L858R	106 (38)	107 (38)
Ex19del und L858R	3 (1)	1 (<1)
EGFRm unbekannt / nicht nachgewiesen	1 (< 1)	2 (< 1)
Raucherstatus, n (%)		
nie geraucht	188 (67)	181 (65)
Raucher	91 (33)	97 (35)
aktive Raucher	4 (1)	4 (1)
ehemalige Raucher	87 (31)	93 (34)
Therapieabbruch, n (%) ^{f, g, h}	122 (44)	152 (55)
Studienabbruch, n (%) ⁱ	82 (29)	87 (31)
<p>a. Cisplatin / Carboplatin</p> <p>b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>c. Einteilung nach UICC Edition 8</p> <p>d. stellt eine Kombination aus den folgenden Adenokarzinom-Kategorien dar: NOS, azinär, papillär, bronchiolo-alveolär und solide Adenokarzinome mit Schleimbildung</p> <p>e. Die Testung des EGFR-Mutationstyps basierte auf zentralen oder lokalen Gewebetests.</p> <p>f. Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Kontrollarm, die mindestens 1 Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (276 vs. 275 Patientinnen und Patienten). Für 1 Patientin oder 1 Patienten erfolgte die Randomisierung in den Interventionsarm, es erfolgte jedoch nur eine Behandlung mit Osimertinib.</p> <p>g. Abbruch aller Wirkstoffe</p> <p>h. Häufige Gründe für den Therapieabbruch von Osimertinib im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (68 [24 %] vs. 118 [42 %]), unerwünschtes Ereignis (30 [11 %] vs. 17 [6 %]), Entscheidung des Patienten (8 [3 %] vs. 6 [2 %]). Der häufigste Grund für den Abbruch der Chemotherapie-Komponenten im Interventionsarm waren unerwünschte Ereignisse (119 [43 %] für Pemetrexed, 47 [17 %] für die Platin-Komponente)</p> <p>i. Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Widerruf der Einverständniserklärung (11 [4 %] vs. 9 [3 %]) und Screeningversagen (1 [< 1 %] vs. 1 [< 1 %]). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 70 [25 %] vs. Kontrollarm: 77 [28 %]).</p>		

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie N ^b = 279	Osimertinib N ^b = 278
ctDNA: zirkulierende Tumor-DNA; EGFRm: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-Mutation; Ex19del: Exon-19-Deletion; L858R: Aminosäuresubstitution an Position 858 im Exon 21 des EGFR; L861Q: Aminosäuresubstitution an Position 861 im Exon 21 des EGFR; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NOS: Not otherwise specified; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UICC: Union for International Cancer Control; w: weiblich; WHO-PS: World Health Organization – Performance Status; ZNS: zentrales Nervensystem		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Studienarmen von FLAURA-2 weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 61 Jahre alt, überwiegend weiblich (62 % vs. 61 %) und vor allem asiatischer Abstammung (chinesisch und nicht chinesisch: 64 % vs. 63 %). Die Mehrheit der Patientenpopulation wies einen WHO-PS von 1 auf (62 % vs. 63 %) und befand sich im Krankheitsstadium IV (95 % vs. 97 %). Bei 99 % der Patientinnen und Patienten lag ein Adenokarzinom vor, überwiegend mit einer Exon-19-Deletion (61 % vs. 60 %). Aus den Subgruppenanalysen in Modul 4 A geht hervor, dass bei einzelnen Patientinnen und Patienten (< 5 % im Interventions- und Vergleichsarm), deren EGFR-Mutation durch einen lokalen Gewebetest nachgewiesen wurde, das Testergebnis mittels zentraler Testung nicht bestätigt wurde. Aufgrund des nur geringen Anteils hat dies für die Nutzenbewertung keine Konsequenz.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, ist im Interventionsarm etwas geringer als im Vergleichsarm (44 % vs. 55 %). Am häufigsten wurde im Interventionsarm die Behandlung mit Pemetrexed abgebrochen. Der Hauptgrund für den Therapieabbruch im Interventionsarm (mindestens einer Komponente) war das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UEs), im Vergleichsarm hingegen eine Krankheitsprogression. Die Anzahl der Studienabbrecher unterscheidet sich zwischen Interventions- und Vergleichsarm nur geringfügig (29 % vs. 31 %).

Angaben zum Studienverlauf

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

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie		Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie N ^b = 279	Osimertinib N ^b = 278
Dauer Studienphase			
Endpunktkategorie / Endpunkt			
FLAURA-2			
Behandlungsdauer ^c [Monate]			
Median [Min; Max]	Osimertinib	22,3 [0,1; 33,8]	19,3 [0,1; 33,8]
	Carboplatin / Cisplatin	2,8 [0,7; 4,1]	–
	Pemetrexed	8,3 [0,7; 33,8]	–
Mittelwert (SD)	Osimertinib	19,7 (9,1)	18,1 (8,9)
	Carboplatin / Cisplatin	2,6 (0,7)	–
	Pemetrexed	12,1 (9,8)	–
Beobachtungsdauer [Monate]			
Gesamtüberleben ^d			
Median [Min; Max]		25,0 [0,2; 34,1]	25,1 [0,1; 33,9]
Mittelwert (SD)		k. A.	k. A.
Morbidität ^e			
EORTC QLQ-C30			
Median [Min; Max]		21,3 [0,0; 33,1]	17,3 [0,0; 32,5]
Mittelwert (SD)		k. A.	k. A.
EORTC QLQ-LC13			
Median [Min; Max]		21,4 [0,0; 33,8]	17,7 [0,0; 33,2]
Mittelwert (SD)		k. A.	k. A.
PGIS			
Median [Min; Max]		20,3 [0,0; 33,8]	17,3 [0,0; 32,5]
Mittelwert (SD)		k. A.	k. A.
EQ-5D VAS			
Median [Min; Max]		20,7 [0,0; 33,8]	17,3 [0,0; 32,5]
Mittelwert (SD)		k. A.	k. A.
Nebenwirkungen			
PRO-CTCAE ^e			
Median [Min; Max]		18,4 [0,0; 33,8]	15,6 [0,0; 33,2]
Mittelwert (SD)		k. A.	k. A.
UEs / SUEs / schwere UEs ^f			
Median [Min; Max]		22,5 [0,1; 33,8]	19,3 [1,0; 33,8]
Mittelwert (SD)		k. A.	k. A.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie N ^b = 279	Osimertinib N ^b = 278
<p>a. Cisplatin / Carboplatin</p> <p>b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>c. Die Behandlungsdauern beziehen sich auf die Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Kontrollarm, die mindestens 1 Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (276 vs. 275 Patientinnen und Patienten).</p> <p>d. Die Beobachtungsdauer wird auf Basis der beobachteten Zeit bis Zensierung aller nicht verstorbenen Patientinnen und Patienten berechnet.</p> <p>e. Der Beobachtungszeitraum für PROs ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Datum der letzten Bewertung des Fragebogens vor 2. Krankheitsprogression, dem Tod oder dem Datum des Datenschnitts. Patientinnen und Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Messungen werden mit einer Dauer von 1 Tag zusammengefasst.</p> <p>f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patient-reported Outcome; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Die mediane Behandlungsdauer für Osimertinib unterscheidet sich zwischen den Studienarmen nur geringfügig (ca. 22 Monate vs. ca. 19 Monate). Die mediane Behandlungsdauer für Carboplatin bzw. Cisplatin im Interventionsarm betrug ca. 3 Monate und entspricht damit etwa der geplanten Gesamtdauer von 4 Zyklen. Für Pemetrexed war im Interventionsarm eine Erhaltungstherapie zusammen mit Osimertinib geplant, allerdings war die mediane Behandlungsdauer für Pemetrexed mit ca. 8 Monaten deutlich kürzer als für Osimertinib. Ein Teil der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielt entsprechend im weiteren Studienverlauf, wie im Vergleichsarm, nur noch eine Osimertinib-Monotherapie.

Die medianen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen sind hinreichend vergleichbar. Im Vergleich zum Endpunkt Gesamtüberleben haben alle anderen Endpunkte allerdings eine verkürzte mediane Beobachtungsdauer. Auffällig ist dies für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die gemäß Studienprotokoll bis zur 2. Krankheitsprogression (die aber zum vorliegenden Datenschnitt erst bei < 50 % der Patientinnen und Patienten eingetreten war) oder dem primären PFS-Datenschnitt nachbeobachtet werden sollten.

Folgetherapien

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

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 2\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)^a

Studie Folgetherapie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^b	
	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie N = 279	Osimertinib N = 278
FLAURA-2 (Datenschnitt vom 03.04.2023)		
Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie	57 (20,4)	91 (32,7)
1. Folgetherapie		
zytotoxische Chemotherapie	37 (13,3)	75 (27,0)
platinhaltige Verbindungen	17 (6,1)	71 (25,5)
Folsäure-Analoga (Pemetrexed)	7 (2,5)	43 (15,5)
Taxane	22 (7,9)	24 (8,6)
EGFR-TKI	12 (4,3)	13 (4,7)
Erst- oder Zweitgenerations-EGFR-TKI	9 (3,2)	5 (1,8)
Drittgenerations-EGFR-TKI	3 (1,1)	8 (2,9)
Osimertinib	3 (1,1)	7 (2,5)
VEGF-Inhibitoren – monoklonale Antikörper	12 (4,3)	32 (11,5)
PD-1 / PD-L1-Inhibitoren	7 (2,5)	17 (6,1)
Prüfpräparate	7 (2,5)	13 (4,7)
zielgerichtete Therapie	6 (2,2)	9 (3,2)
Strahlentherapie	k. A.	k. A.
Jegliche Folgetherapie		
zytotoxische Chemotherapie	41 (14,7)	81 (29,1)
platinhaltige Verbindungen	19 (6,8)	78 (28,1)
Folsäure-Analoga (Pemetrexed)	8 (2,9)	55 (19,8)
Taxane	26 (9,3)	39 (14,0)
Pyrimidin-Analoga	8 (2,9)	9 (3,2)
Vinka-Alkaloide und Analoga	5 (1,8)	6 (2,2)
EGFR-TKI	18 (6,5)	39 (14,0)
Erst- oder Zweitgenerations-EGFR-TKI	12 (4,3)	22 (7,9)
Erlotinib	5 (1,8)	11 (4,0)
Afatinib	4 (1,4)	6 (2,2)
Drittgenerations-EGFR-TKI	6 (2,2)	22 (7,9)
Osimertinib	6 (2,2)	19 (6,8)
VEGF-Inhibitoren – monoklonale Antikörper	14 (5,0)	38 (13,7)
PD-1 / PD-L1-Inhibitoren	10 (3,6)	22 (7,9)
Prüfpräparate	10 (3,6)	19 (6,8)
zielgerichtete Therapie	8 (2,9)	17 (6,1)
Strahlentherapie	13 (4,7)	30 (10,8)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 2 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)^a

Studie Folgetherapie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^b	
	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie N = 279	Osimertinib N = 278
<p>a. Der pU legt in Modul 5 verschiedene Tabellen mit diskrepanten Angaben bezüglich einzelner Folgetherapien vor. Die dargestellten Daten entsprechen den Angaben aus dem Hauptteil des Studienberichts.</p> <p>b. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf den Anteil aller ausgewerteten Patientinnen und Patienten.</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>		

In der Studie FLAURA-2 waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen möglich. Die Wahl der Folgetherapie lag im Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes und erfolgte gemäß lokaler Standards.

Der pU macht in Modul 4 A keine Angaben zu den Folgetherapien. Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass im Interventionsarm insgesamt 20 % und im Vergleichsarm 33 % aller randomisierten Patientinnen und Patienten mindestens 1 Folgetherapie erhielten. Bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit objektiver Krankheitsprogression (95 vs. 158 Patientinnen und Patienten im Interventions- und Vergleichsarm) haben somit etwa 60 % eine Folgetherapie erhalten. Die häufigste Folgetherapie war eine zytotoxische Chemotherapie, einige Patientinnen und Patienten wurden auch mit Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) und / oder mit Immuntherapien (Inhibitoren des Programmed Cell Death Protein 1 [PD-1] oder des Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1]) behandelt. Des Weiteren erhielten einige Patientinnen und Patienten einen EGFR-TKI (21 % der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie im Interventionsarm und 14 % im Vergleichsarm). Aus den Angaben geht nicht hervor, in welchen Kombinationen die einzelnen Wirkstoffe gegeben wurden. Dem Studienbericht lässt sich zudem entnehmen, dass ein relevanter Anteil aller randomisierten Patientinnen und Patienten im Interventions- und Vergleichsarm (81 [29 %] vs. 133 [48 %]) auch über die 1. Krankheitsprogression hinaus mit Osimertinib weiterbehandelt wurde (im Median jeweils für etwa 2 Monate). Bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit objektiver Krankheitsprogression entspricht dies in beiden Studienarmen einem Anteil von ca. 85 %. Diese Behandlung wurde nicht als Folgetherapie, sondern als Fortsetzung der Erstlinientherapie dokumentiert.

Auf Basis der vorliegenden Angaben kann davon ausgegangen werden, dass die Folgetherapien nach einer Krankheitsprogression in der Studie FLAURA-2 für einen relevanten Teil der Patientinnen und Patienten nicht adäquat waren:

- Eine Weiterbehandlung mit Osimertinib über einen Krankheitsprogress hinaus wird weder von der Fachinformation noch von den Leitlinien empfohlen [8,9]. Eine solche Weiterbehandlung führt potenziell dazu, dass eine leitliniengerechte Folgebehandlung erst verzögert begonnen wird.
- Es fehlen Angaben dazu, warum etwa 40 % der Patientinnen und Patienten mit Progression keine Folgetherapie erhalten haben. Gemäß Leitlinie sollte bei Patientinnen und Patienten ohne therapierbare genetische Alterationen im Anschluss an eine Therapie mit Osimertinib analog zur Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten ohne Mutation vorgegangen und eine Chemoimmuntherapie angeboten werden. Dies ist insbesondere für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm relevant, die – im Gegensatz zum Interventionsarm – noch keine Chemotherapie erhalten haben. Mit hoher Wahrscheinlichkeit erhielten Patientinnen und Patienten ohne Folgetherapie stattdessen eine nicht empfohlene Weiterbehandlung mit Osimertinib (siehe oben).
- Ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten erhielt im Rahmen einer Folgetherapie eine Behandlung mit einem EGFR-TKI, was nicht den Empfehlungen der Leitlinie entspricht. Eine Re-Biopsie zur Testung auf Resistenzmutationen (was entsprechend der Leitlinie zur weiteren Therapiewahl empfohlen wird) war in der Studie FLAURA-2 zudem nur optional vorgesehen. Bei wie vielen Patientinnen und Patienten dies erfolgt ist, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor. Es liegen ausschließlich Daten in Form eines Konferenzabstracts vor, aus denen hervorgeht, dass bis zum 15.12.2022 bei ca. 50 % der Patientinnen und Patienten eine Liquid-Biopsy durchgeführt wurde [12].

Die beschriebenen Mängel bei den eingesetzten Folgetherapien werden bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt I 4.2) berücksichtigt.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
FLAURA-2	ja	nein	nein	nein	ja	nein	niedrig
a. Cisplatin / Carboplatin							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie FLAURA-2 wird als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie FLAURA-2 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Studie werde in 21 Ländern weltweit durchgeführt, und es lägen keine Hinweise auf klinisch bedeutsame Unterschiede zwischen Bevölkerungsgruppen und geografischen Regionen innerhalb der Studie vor. Das mediane Alter, sowie die krankheits-spezifischen Patientencharakteristika der Studienpopulation seien vergleichbar mit der deutschen Zielpopulation [13-15]. Der gegenüber vergangenen Studien höhere Anteil an Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) decke sich mit Erkenntnissen aus der Versorgungsrealität [14,16]. Darüber hinaus sei die Studie in der Demografik und den Krankheitscharakteristika mit anderen TKI-Studien vergleichbar.

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

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik
 - erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13)
 - erhoben mittels Patient Global Impression of Severity (PGIS)
 - Gesundheitszustand erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)
 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse [SOC], UEs)
 - interstitielle Lungenerkrankung (ILD) und Pneumonitis (Sammlung von bevorzugten Begriffen [PTs] des pU, schwere UEs)
 - kardiale Effekte (standardisierte MedDRA-Abfrage [SMQ] Herzinsuffizienz und SMQ Kardiomyopathie, schwere UEs)
 - weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) 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 + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib

Studie	Endpunkte												
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs ^b	Schwere UEs ^{b,c}	Abbruch wegen UEs ^b	PRO-CTCAE	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	ILD und Pneumonitis ^d (PTs, schwere UEs ^c)	Kardiale Effekte ^e (SMQs, schwere UEs ^c)	Weitere spezifische UEs ^{e,f}	
FLAURA-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^g	ja	ja	ja	ja	

a. Cisplatin / Carboplatin
b. progressionsbezogene Ereignisse wurden gemäß Studienprotokoll nicht als UEs erhoben
c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
d. PT-Sammlung des pU (enthaltene PTs: akute interstitielle Pneumonitis, Alveolitis, diffuse alveoläre Schädigung, idiopathische Lungenfibrose, interstitielle Lungenerkrankung, Lungenerkrankung, organisierende Pneumonie, Pneumonitis, pulmonale Toxizität und Lungenfibrose)
e. Kardiale Effekte sind operationalisiert über die SMQs Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie.
f. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Appetit vermindert (PT, UEs), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, SUEs)
g. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu den eingeschlossenen Endpunkten

Gesamtüberleben

Die Effekte im Endpunkt Gesamtüberleben werden nicht nur durch die initiale Studienbehandlung, sondern auch durch die nach Therapieabbruch eingesetzten Folgetherapien beeinflusst. Damit ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben

sinnvoll interpretiert werden kann, ist daher eine adäquate Folgetherapie der Patientinnen und Patienten nach dem Fortschreiten bzw. Wiederauftreten der Erkrankung notwendig.

Dies ist wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben in der Studie FLAURA-2 nicht sichergestellt. Dieser Aspekt wird bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2). Da sich zu dem für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen 2. Datenschnitt (03.04.2023) für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt, haben die in Abschnitt I 3.2 beschriebenen Mängel bezüglich der Folgetherapien in der vorliegenden Datenkonstellation keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13

Für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13, legt der pU in Modul 4 A Analysen zur mittleren Veränderung zu Baseline mittels gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) über den Studienverlauf zu allen Erhebungszeitpunkten bis einschließlich Woche 100 vor (umfasst alle Visiten mit mindestens 25 % nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen). Darüber hinaus waren im Studienprotokoll für diese Endpunkte verschiedene Responderanalysen geplant (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung und Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung). Für diese Operationalisierungen legt der pU in Modul 4 A jedoch keine Ergebnisse vor.

Die in den Studienunterlagen in Modul 5 vorliegenden Responderanalysen zur bestätigten bzw. dauerhaften Verschlechterung sind in der vorliegenden Datenkonstellation nicht verwertbar. Zwar sind die berichteten medianen Beobachtungszeiten im Interventions- und Vergleichsarm hinreichend vergleichbar, allerdings zeigt sich im Studienverlauf ein kontinuierlicher Rückgang des Anteils der ausgefüllten Fragebogen, der sich zwischen den Studienarmen unterscheidet (eigene Berechnungen). Dieser differenzielle Rückgang lässt sich nicht allein durch die im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patientinnen und Patienten (siehe Kaplan-Meier-Kurven in I Anhang B) erklären. Bereits nach einem Jahr liegt der Rücklauf des EORTC QLQ-C30 im Vergleichsarm schon um mehr als 10 Prozentpunkte niedriger als im Interventionsarm. Daher kann nicht sicher von hinreichend gleichen Beobachtungszeiten über den Studienverlauf ausgegangen werden. Zusätzlich unterscheidet sich gemäß Angaben in Modul 4 A die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression zwischen Interventions- und Vergleichsarm um etwa 9 Monate. Die Erhebungsfrequenz der Fragebogen wurde nach Krankheitsprogression auf 8 Wochen reduziert (im Vergleich zu Erhebungsabständen von 1 bis 6 Wochen unter Behandlung). Dadurch ist eine unterschiedliche Anzahl an Erhebungen zwischen den Studienarmen zu erwarten.

Insgesamt können daher die Auswertungen zur Zeit bis zur bestätigten oder dauerhaften Verschlechterung in der vorliegenden Datensituation nicht herangezogen werden. Auswertungen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung wären die adäquate Operationalisierung. Da der pU diese für dieses Verfahren nicht vorlegt (im Gegensatz zu dem kürzlich vorgelegten Dossier zu Osimertinib in der adjuvanten Behandlung des NSCLC [17]), werden für die Nutzenbewertung die in Modul 4 A dargestellten MMRM-Analysen berücksichtigt.

PGIS

Neben dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-LC13 wurde zur Beurteilung der Symptomatik auch der PGIS erhoben, bestehend aus einer einzelnen Frage, mittels der die Patientinnen und Patienten auf einer 6-stufigen Skala („0“ [keine Symptome] bis „5“ [sehr schwere Symptome]) den Schweregrad ihrer Krankheitssymptome am Tag der Erhebung bewerten sollten.

Die vom pU vorgelegten MMRM-Analysen (Daten zu allen Erhebungszeitpunkten bis einschließlich Woche 100, siehe Abschnitt zu EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) sind für die Nutzenbewertung geeignet und werden zur Bewertung der Symptomatik herangezogen.

Nebenwirkungen

UEs, SUEs und schwere UEs

Bei der Betrachtung von Nebenwirkungen ist primär relevant, bei wie vielen Patientinnen und Patienten ein Ereignis aufgetreten ist. Dagegen können sich bei der Betrachtung der Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses Effekte aufgrund eines früheren oder späteren Auftretens des Ereignisses und nicht auf Basis der Anteile ergeben. Die Betrachtung von Ereigniszeitanalysen ist insbesondere bei Gruppenvergleichen mit unterschiedlichen mittleren Beobachtungsdauern relevant [18]. Der pU legt für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen vor. In der vorliegenden Situation sind die mittleren Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen jedoch hinreichend ähnlich (siehe Tabelle 10), um für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen das relative Risiko als Effektmaß für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.

PRO-CTCAE

In der Studie FLAURA-2 wurden die Nebenwirkungen auch mit dem Instrument PRO-CTCAE erhoben. Insgesamt stellt dieses Instrument eine wertvolle Ergänzung zur üblichen Erhebung und Auswertung der UEs dar. Es umfasst insgesamt 78 symptomatische UEs des CTCAE-Systems, die auf die jeweilige Studiensituation angepasst zu einem Fragebogen zusammengestellt werden. Die Auswahl der einzelnen patientenberichteten symptomatischen UEs sollte im Studienprotokoll präspezifiziert und nachvollziehbar sein, z. B. die Erfassung aller wichtigen potenziellen UEs der eingesetzten Wirkstoffe im Interventions-

und Vergleichsarm sicherstellen. Für eine ausführliche Beschreibung des Instruments PRO-CTCAE siehe entsprechende Ausführungen in der Dossierbewertung A20-87 [19].

Im Studienprotokoll von FLAURA-2 wurden die folgenden 9 Symptome präspezifiziert:

- Wunden im Mund oder Rachen
- Übelkeit
- Erbrechen
- loser oder wässriger Stuhlgang
- Schmerzen im Unterleib
- Verlust der Kontrolle über den Stuhlgang
- trockene Haut
- Haarausfall
- Taubheit oder Kribbeln in Händen und Füßen

Aus den vorliegenden Dokumenten geht nicht hervor, auf welcher Basis die Auswahl der Ereignisse aus dem PRO-CTCAE-System getroffen wurde. Genauere Angaben zu seinem Vorgehen, beispielsweise zur Recherche, macht der pU nicht. Anhand seiner Angaben kann somit nicht nachvollzogen werden, ob er die in A20-87 [19] beschriebenen Ansätze für eine Auswahl der Items nach Tolstrup [20] oder Taarnhøj [21] umgesetzt hat. Es lässt sich auch nicht erkennen, ob die Nebenwirkungen von Osimertinib, Pemetrexed, Carboplatin und Cisplatin hinreichend abgebildet sind. Beispielsweise ist unklar, warum Symptome wie Hautausschlag oder Appetitmangel nicht in den Fragebogen aufgenommen wurden, auch wenn diese als sehr häufige Nebenwirkungen in der Fachinformation von Osimertinib genannt werden [9]. Insgesamt sind die Daten zum Endpunkt PRO-CTCAE aufgrund des intransparenten Auswahlprozesses und der nicht nachvollziehbaren Auswahl der Items zur Abbildung von symptomatischen UEs nicht für die Nutzenbewertung geeignet und werden daher nicht herangezogen.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

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

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUE ^b	Schwere UEs ^{b,c}	Abbruch wegen UEs ^b	PRO-CTCAE	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	ILD und Pneumonitis ^d (PTs, schwere UEs ^c)	Kardiale Effekte ^e (SMQs, schwere UEs ^c)	Weitere spezifische UEs ^{c,f}
FLAURA-2	N	H ^g	H ^{g, h, i, j}	H ^{g, h, i, j}	H ^{g, h, i, j}	H ⁱ	H ⁱ	H ^k	– ^l	H ^{h, i}	H ⁱ	H ⁱ	H ^{h, i}

a. Cisplatin / Carboplatin
b. progressionsbezogene Ereignisse wurden gemäß Studienprotokoll nicht als UEs erhoben
c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
d. PT-Sammlung des pU (enthaltene PTs: akute interstitielle Pneumonitis, Alveolitis, diffuse alveoläre Schädigung, idiopathische Lungenfibrose, interstitielle Lungenerkrankung, Lungenerkrankung, organisierende Pneumonie, Pneumonitis, pulmonale Toxizität und Lungenfibrose)
e. Kardiale Effekte sind operationalisiert über die SMQs Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie.
f. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Appetit vermindert (PT, UEs), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, SUEs)
g. aufgrund von Unsicherheiten beim Einsatz von adäquaten Folgetherapien
h. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; gilt bei den weiteren spezifischen UEs für das folgende PT: Appetit vermindert
i. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
j. im Studienverlauf stark sinkender, zwischen den Therapiearmen differenzieller Rücklauf von Fragebogen
k. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch
l. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial aus den Mängeln bei den eingesetzten Folgetherapien (siehe Abschnitt I 3.2). Aufgrund der Unterschiede in der medianen Zeit bis zur 1. Krankheitsprogression (25,5 Monate im

Interventionsarm vs. 16,7 Monate im Vergleichsarm) wirken sich diese im Vergleichsarm schon deutlich früher auf das Gesamtüberleben aus, als im Interventionsarm.

Auch die Ergebnisse zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, PGIS sowie EQ-5D VAS haben ein hohes Verzerrungspotenzial. Ein Grund ist die fehlende Verblindung, da die Endpunkte durch die Patientinnen und Patienten subjektiv erhoben werden. Weiterhin sind im Studienverlauf stark steigende und zwischen den Behandlungsarmen differenzielle Anteile geschätzter fehlender Fragebogen, besonders deutlich ab 12 Monaten nach Beobachtungsbeginn, zu erkennen. Diese verkürzten Beobachtungen können potenziell informative Gründe haben, zum Teil hervorgerufen durch die Kopplung der Erhebung der Fragebogen an die 2. Krankheitsprogression (siehe Tabelle 8). Da die 2. Krankheitsprogression im Median nach 30,6 Monaten (Interventionsarm) bzw. nach 27,8 Monaten (Vergleichsarm) zu beobachten ist, wird jedoch davon ausgegangen, dass der verzerrende Effekt durch die Kopplung von den Erhebungen an die 2. Krankheitsprogression nur einen geringeren Einfluss hat, da die Ergebnisse der Endpunkte sich auf den Zeitraum zwischen Baseline und Woche 100 (23 Monate) beziehen. Ebenso sind die Ergebnisse dieser Endpunkte von den Mängeln bzw. Unsicherheiten beim Einsatz adäquater Folgetherapien beeinflusst, da sie über die 1. Krankheitsprogression hinaus erhoben wurden.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs ist das Verzerrungspotenzial hoch, da aufgrund des unverblindeten Studiendesigns eine subjektive Entscheidung zum Therapieabbruch vorliegt. Die Ergebnissicherheit ist zusätzlich dadurch eingeschränkt, dass ein Therapieabbruch auch aus anderen Gründen als wegen UEs erfolgen kann. Diese Gründe stellen 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.

Bei den Ergebnissen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen, ist das hohe Verzerrungspotenzial auf die verkürzten Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen zurückzuführen. Diese ergeben sich daraus, dass die Erhebung von Nebenwirkungen an das Ende der Studienbehandlung (siehe Tabelle 8) gekoppelt ist. Bei den nicht schweren / nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen führt darüber hinaus das unverblindete Studiendesign aufgrund der subjektiven Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie mit Osimertinib zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene

Berechnungen ergänzt. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird bei statistisch signifikanter Mittelwertdifferenz eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) herangezogen.

Die Kaplan-Meier-Kurven zur Ereigniszeitanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben sind in I Anhang B und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie		Osimertinib		Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib
	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^c
FLAURA-2 (Datenschnitt vom 03.04.2023)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	279	n. e. [31,9; n. b.] 71 (25,4)	278	n. e. 78 (28,1)	HR: 0,90 [0,65; 1,24]; 0,524 ^d
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	276	– 276 (100)	275	– 268 (97,5)	–
SUEs	276	– 104 (37,7)	275	– 53 (19,3)	1,96 [1,47; 2,60]; < 0,001
schwere UEs ^e	276	– 176 (63,8)	275	– 75 (27,3)	2,34 [1,89; 2,89]; < 0,001
Abbruch wegen UEs ^f	276	– 132 (47,8)	275	– 17 (6,2)	7,74 [4,80; 12,46]; < 0,001
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten ^g				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	276	– 191 (69,2)	275	– 184 (66,9)	1,03 [0,92; 1,16]; 0,602
ILD und Pneumonitis ^h (PTs, schwere UEs ^e)	276	– 2 (0,7)	275	– 5 (1,8)	0,40 [0,08; 2,04]; 0,268
kardiale Effekte ⁱ (SMQs, schwere UEs ^e)	276	– 12 (4,3)	275	– 3 (1,1)	3,99 [1,14; 13,97]; 0,020
Appetit vermindert (PT, UEs)	276	– 85 (30,8)	275	– 26 (9,5)	3,26 [2,17; 4,89]; < 0,001

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie		Osimertinib		Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib
	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^c
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort (SOC, schwere UEs ^e)	276	– 10 (3,6)	275	– 2 (0,7)	4,98 [1,10; 22,53]; 0,021
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs)	276	– 18 (6,5)	275	– 0 (0,0)	36,87 [2,23; 608,72]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointes- tinaltrakts (SOC, schwere UEs ^e)	276	– 20 (7,2)	275	– 4 (1,5)	4,98 [1,73; 14,39]; < 0,001
Untersuchungen (SOC, SUEs)	276	– 10 (3,6)	275	– 1 (0,4)	9,96 [1,28; 77,31]; 0,006

a. Cisplatin / Carboplatin

b. Angaben zur Mortalität beziehen sich auf die Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Angaben zu Nebenwirkungen beziehen sich auf die Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Kontrollarm, die mindestens 1 Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (276 vs. 275 Patientinnen und Patienten).

c. für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: eigene Berechnung von RR, 95 %-KI und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [22])

d. Analyse mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach Abstammung (chinesisch / asiatisch vs. nicht chinesisch / asiatisch vs. nicht asiatisch), WHO-PS (0 vs. 1) und Methode der Gewebetestung (zentral vs. lokal).

e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

f. Abbruch mindestens einer Komponente

g. zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1

h. PT-Sammlung des pU (enthaltene PTs: akute interstitielle Pneumonitis, Alveolitis, diffuse alveoläre Schädigung, idiopathische Lungenfibrose, interstitielle Lungenerkrankung, Lungenerkrankung, organisierende Pneumonie, Pneumonitis, pulmonale Toxizität und Lungenfibrose; davon sind folgende PTs aufgetreten: interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, organisierende Pneumonie)

i. operationalisiert über die SMQs Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO-PS: World Health Organization – Performance Status

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie			Osimertinib			Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^c (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^c (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^c
FLAURA-2 (Datenschnitt vom 03.04.2023)							
Morbidity							
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^d							
Fatigue	253	29,60 (21,33)	0,13 (0,89)	253	34,12 (26,73)	-4,28 (0,90)	4,40 [1,91; 6,89]; < 0,001 SMD: 0,31 [0,13; 0,48]
Schmerzen	253	26,28 (24,26)	-7,97 (0,87)	253	29,78 (28,80)	-8,78 (0,88)	0,81 [-1,61; 3,23]; 0,511
Übelkeit und Erbrechen	253	6,19 (12,56)	1,45 (0,50)	253	5,99 (14,86)	-0,94 (0,51)	2,40 [1,00; 3,80]; < 0,001 SMD: 0,30 [0,12; 0,47]
Dyspnoe	253	24,64 (25,96)	-6,88 (0,92)	253	29,64 (28,86)	-8,68 (0,93)	1,79 [-0,77; 4,36]; 0,170
Schlaflosigkeit	253	29,91 (25,31)	-8,98 (0,91)	253	31,49 (31,79)	-10,92 (0,92)	1,94 [-0,59; 4,48]; 0,133
Appetitverlust	253	20,95 (26,98)	2,01 (0,99)	253	21,87 (29,63)	-3,02 (1,00)	5,04 [2,27; 7,81]; < 0,001 SMD: 0,32 [0,14; 0,49]
Verstopfung	253	14,76 (23,04)	-0,13 (0,80)	253	14,49 (24,32)	-3,04 (0,81)	2,91 [0,67; 5,15]; 0,011 SMD: 0,23 [0,05; 0,40]
Diarrhö	253	5,01 (12,30)	9,51 (0,85)	253	6,59 (15,45)	11,00 (0,86)	-1,49 [-3,86; 0,88]; 0,219
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) ^d							
Husten	253	32,41 (27,44)	-12,66 (0,83)	251	31,34 (28,61)	-10,04 (0,84)	-2,62 [-4,94; -0,31]; 0,027 SMD: -0,20 [-0,37; -0,02]
Hämoptyse	253	2,11 (8,66)	-1,94 (0,20)	251	5,58 (16,99)	-1,94 (0,21)	0,00 [-0,57; 0,58]; 0,988
Dysphagie	253	5,53 (15,00)	3,07 (0,63)	251	4,78 (14,43)	2,16 (0,64)	0,91 [-0,85; 2,68]; 0,310
Schmerzen (Arm / Schulter)	253	17,79 (22,12)	-3,61 (0,80)	251	18,86 (24,92)	-2,86 (0,81)	-0,75 [-2,99; 1,49]; 0,510
Schmerzen (andere Körperteile)	253	21,87 (23,67)	-2,47 (0,83)	251	27,09 (29,68)	-3,80 (0,84)	1,34 [-0,98; 3,65]; 0,258

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie			Osimertinib			Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib MWD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^c (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^c (SE)	
Schmerzen (Brust)	253	16,86 (20,49)	-5,82 (0,69)	251	21,25 (25,47)	-5,80 (0,69)	-0,02 [-1,94; 1,90]; 0,980
wunder Mund	253	3,82 (12,19)	11,12 (0,84)	251	4,78 (14,73)	8,74 (0,84)	2,38 [0,06; 4,71]; 0,045 SMD: 0,18 [0,00; 0,35]
Dyspnoe	253	23,54 (20,58)	-2,52 (0,81)	251	26,69 (24,25)	-4,42 (0,82)	1,90 [-0,36; 4,16]; 0,099
periphere Neuropathie	253	7,77 (16,70)	9,08 (0,84)	251	7,17 (16,65)	7,84 (0,85)	1,24 [-1,11; 3,58]; 0,301
Alopezie	253	5,67 (16,76)	6,63 (0,84)	251	9,96 (23,53)	6,44 (0,85)	0,19 [-2,17; 2,55]; 0,874
Symptomatik (PGIS) ^d	242	1,58 (1,40)	-0,16 (0,05)	248	1,75 (1,47)	-0,24 (0,05)	0,09 [-0,06; 0,23]; 0,230
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) ^e	246	71,94 (18,26)	1,26 (0,79)	249	71,28 (19,47)	2,49 (0,79)	-1,23 [-3,42; 0,96]; 0,272
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 ^e							
körperliche Funktion	253	78,66 (20,30)	1,91 (0,80)	253	75,97 (23,07)	4,62 (0,81)	-2,71 [-4,94; -0,47]; 0,018 SMD: -0,21 [-0,39; -0,04]
Rollenfunktion	253	76,94 (25,93)	1,09 (1,06)	253	72,86 (30,01)	3,98 (1,07)	-2,89 [-5,86; 0,08]; 0,056
kognitive Funktion	253	85,64 (16,20)	-2,75 (0,72)	253	85,51 (19,88)	-0,43 (0,72)	-2,32 [-4,31; -0,32]; 0,023 SMD: -0,20 [-0,38; -0,03]
emotionale Funktion	253	74,60 (20,40)	6,22 (0,78)	253	74,47 (21,90)	7,45 (0,79)	-1,23 [-3,42; 0,95]; 0,268
soziale Funktion	253	75,69 (23,50)	0,09 (1,01)	253	74,18 (27,87)	5,40 (1,01)	-5,31 [-8,12; -2,51]; < 0,001 SMD: -0,33 [-0,51; -0,16]
globaler Gesundheits- status	253	65,91 (19,45)	3,04 (0,80)	253	63,77 (21,56)	5,51 (0,80)	-2,47 [-4,69; -0,25]; 0,029 SMD: -0,19 [-0,37; -0,02]

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie			Osimertinib			Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib MWD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^c (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^c (SE)	
<p>a. Cisplatin / Carboplatin</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c. MMRM (enthält Daten zu allen Erhebungszeitpunkten bis einschließlich Woche 100) mit Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie Baselinewert als Kovariate und Interaktion zwischen Baseline und Visite</p> <p>d. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand / bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PGIS: Patient Global Impression of Severity; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte aufgrund des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidity

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils kein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-LC13)

Für den Endpunkt Husten zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal ZNS-Metastasen zu Baseline vor (siehe Abschnitt I 4.4). Für Patientinnen und Patienten mit ZNS-Metastasen zu Baseline ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Für Patientinnen und Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Baseline ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte Hämoptyse, Dysphagie, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (Brust), Dyspnoe, periphere Neuropathie und Alopezie zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Schmerzen (andere Körperteile) zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt I 4.4). Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt wunder Mund zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die statistische Mittelwertdifferenz (SMD) betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels PGIS)

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels PGIS) zeigt sich in der Auswertung auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich in der Auswertung auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte körperliche Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion und globaler Gesundheitsstatus zeigt sich in der Auswertung auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte Rollenfunktion und emotionale Funktion zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt (siehe Abschnitt I 4.4).

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

PRO-CTCAE

Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen im Dossier keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) und ILD und Pneumonitis (schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) und ILD und Pneumonitis (schwere UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Kardiale Effekte (schwere UEs)

Für den Endpunkt kardiale Effekte (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

Weitere spezifische UEs

Für die Endpunkte Appetit vermindert (UEs), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs) und Untersuchungen (SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- ZNS-Metastasen zu Baseline (ja vs. nein)

Die genannten Subgruppenmerkmale waren in der Studie FLAURA-2 für den Endpunkt PFS prädefiniert. Der pU legt in Modul 4 A für alle dargestellten Endpunkte Subgruppenanalysen vor, für den Endpunkt Gesamtüberleben allerdings nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten 2. Datenschnitt vom 03.04.2023. Diese Subgruppenanalysen fehlen.

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.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 und Tabelle 18 dargestellt. Forest Plots zu eigenen Berechnungen von Subgruppenanalysen, auf die die genannten Kriterien zur Darstellung für die Nutzenbewertung zutreffen, finden sich in I Anhang D.

Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie		Osimertinib		Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib	
	N ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^c
FLAURA-2 (Datenschnitt vom 03.04.2023)						
Nebenwirkungen						
SUEs						
Alter						
< 65 Jahre	172	64 (37,2)	164	23 (14,0)	2,65 [1,73; 4,06]	< 0,001
≥ 65 Jahre	104	40 (38,5)	111	30 (27,0)	1,42 [0,96; 2,10]	0,080
Gesamt					Interaktion:	0,033 ^d
<p>a. Cisplatin / Carboplatin</p> <p>b. Angaben beziehen sich auf die Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Subgruppe</p> <p>c. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [22]) für die Nebenwirkungen</p> <p>d. eigene Berechnung: Q-Test auf Heterogenität</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem</p>						

Tabelle 18: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie			Osimertinib			Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^c (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^c (SE)	
FLAURA-2 (Datenschnitt vom 03.04.2023)							
Morbidity							
Husten (EORTC QLQ-LC13) ^d							
ZNS-Metastasen zu Baseline							
ja	103	39,16 (27,39)	-18,55 (0,70)	101	35,97 (28,94)	-14,24 (0,78)	-4,31 [-6,38; -2,25]; < 0,001 SMD: -0,57 [-0,85; -0,29]
nein	150	27,78 (26,59)	-9,74 (0,62)	150	28,22 (28,05)	-8,64 (0,61)	-1,11 [-2,82; 0,60]; 0,203
Gesamt						Interaktion:	p-Wert = 0,021
Schmerzen, andere Körperteile (EORTC QLQ-LC13) ^d							
Alter							
< 65 Jahre	158	23,21 (24,30)	-3,14 (0,54)	150	27,78 (28,49)	-6,88 (0,58)	3,74 [2,18; 5,30]; <0,001 SMD: 0,54 [0,31; 0,76]
≥ 65 Jahre	95	19,65 (22,54)	-1,76 (0,74)	101	26,07 (31,48)	0,50 (0,72)	-2,26 [-4,29; -0,22]; 0,030 SMD: -0,31 [-0,59; -0,03]
Gesamt						Interaktion:	p-Wert < 0,001
a. Cisplatin / Carboplatin							
b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
c. MMRM (enthält Daten zu allen Erhebungszeitpunkten bis einschließlich Woche 100) mit Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie Baselinewert als Kovariate und Interaktion zwischen Baseline und Visite							
d. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).							
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; ZNS: zentrales Nervensystem							

Morbidität

Husten (erhoben mittels EORTC QLQ-LC13)

Für den Endpunkt Husten zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal ZNS-Metastasen zu Baseline. Für Patientinnen und Patienten mit ZNS-Metastasen zu Baseline zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit ZNS-Metastasen zu Baseline ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Für Patientinnen und Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Baseline zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schmerzen (andere Körperteile) (erhoben mittels EORTC QLQ-LC13)

Für den Endpunkt Schmerzen (andere Körperteile) zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch

signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [18].

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 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 19).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und zu den Nebenwirkungen

Symptomatik

Für die Endpunkte Husten und Schmerzen (andere Körperteile), erhoben mittels EORTC QLQ-LC13, liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Die Endpunkte werden daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen ebenfalls keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,90 [0,65; 1,24] p = 0,524	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Fatigue	0,13 vs. -4,28 MWD: 4,40 [1,91; 6,89]; p < 0,001 SMD: 0,31 [0,13; 0,48] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	-7,97 vs. -8,78 MWD: 0,81 [-1,61; 3,23]; p = 0,511	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	1,45 vs. -0,94 MWD: 2,40 [1,00; 3,80]; p < 0,001 SMD: 0,30 [0,12; 0,47] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	-6,88 vs. -8,68 MWD: 1,79 [-0,77; 4,36]; p = 0,170	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	-8,98 vs. -10,92 MWD: 1,94 [-0,59; 4,48]; p = 0,133	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	2,01 vs. -3,02 MWD: 5,04 [2,27; 7,81]; p < 0,001 SMD: 0,32 [0,14; 0,49] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	-0,13 vs. -3,04 MWD: 2,91 [0,67; 5,15]; p = 0,011 SMD: 0,23 [0,05; 0,40] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	9,51 vs. 11,00 MWD: -1,49 [-3,86; 0,88]; p = 0,219	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)		
Husten ZNS-Metastasen zu Baseline ja	-18,55 vs. -14,24 MWD: -4,31 [-6,38; -2,25]; p < 0,001 SMD: -0,57 [-0,85; -0,29] ^d SMD: 0,57 [0,29; 0,85] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,2 ≤ KI _u < 0,40 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
nein	-9,74 vs. -8,64 MWD: -1,11 [-2,82; 0,60]; p = 0,203	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hämoptyse	-1,94 vs. -1,94 MWD: 0,00 [-0,57; 0,58]; p = 0,988	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dysphagie	3,07 vs. 2,16 MWD: 0,91 [-0,85; 2,68]; p = 0,310	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Arm / Schulter)	-3,61 vs. -2,86 MWD: -0,75 [-2,99; 1,49]; p = 0,510	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (andere Körperteile) Alter < 65 Jahre	-3,14 vs. -6,88 MWD: 3,74 [2,18; 5,30]; p < 0,001 SMD: 0,54 [0,31; 0,76] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,2 ≤ KI _u < 0,40 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
≥ 65 Jahre	-1,76 vs. 0,50 MWD: -2,26 [-4,29; -0,22]; p = 0,030 SMD: -0,31 [-0,59; -0,03] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Brust)	-5,82 vs. -5,80 MWD: -0,02 [-1,94; 1,90]; p = 0,980	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
wunder Mund	11,12 vs. 8,74 MWD: 2,38 [0,06; 4,71]; p = 0,045 SMD: 0,18 [0,00; 0,35] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	-2,52 vs. -4,42 MWD: 1,90 [-0,36; 4,16]; p = 0,099	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
periphere Neuropathie	9,08 vs. 7,84 MWD: 1,24 [-1,11; 3,58]; p = 0,301	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Alopezie	6,63 vs. 6,44 MWD: 0,19 [-2,17; 2,55]; p = 0,874	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik		
PGIS	-0,16 vs. -0,24 MWD: 0,09 [-0,06; 0,23]; p = 0,230	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	1,26 vs. 2,49 MWD: -1,23 [-3,42; 0,96]; p = 0,272	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
körperliche Funktion	1,91 vs. 4,62 MWD: -2,71 [-4,94; -0,47]; p = 0,018 SMD: -0,21 [-0,39; -0,04] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	1,09 vs. 3,98 MWD: -2,89 [-5,86; 0,08]; p = 0,056	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	-2,75 vs. -0,43 MWD: -2,32 [-4,31; -0,32]; p = 0,023 SMD: -0,20 [-0,38; -0,03] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	6,22 vs. 7,45 MWD: -1,23 [-3,42; 0,95]; p = 0,268	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
soziale Funktion	0,09 vs. 5,40 MWD: -5,31 [-8,12; -2,51]; p < 0,001 SMD: -0,33 [-0,51; -0,16] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsstatus	3,04 vs. 5,51 MWD: -2,47 [-4,69; -0,25]; p = 0,029 SMD: -0,19 [-0,37; -0,02] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs		
Alter		
< 65 Jahre	37,2 % vs. 14,0 % RR: 2,65 [1,73; 4,06] RR: 0,38 [0,25; 0,58] ^e ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
≥ 65 Jahre	38,5 % vs. 27,0 % RR: 1,42 [0,96; 2,10] p = 0,080	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	63,8 % vs. 27,3 % RR: 2,34 [1,89; 2,89] RR: 0,43 [0,35; 0,53] ^e ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	47,8 % vs. 6,2 % RR: 7,74 [4,80; 12,46] RR: 0,13 [0,08; 0,21] ^e ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)	69,2 % vs. 66,9 % RR: 1,03 [0,92; 1,16]; p = 0,602	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
ILD und Pneumonitis (schwere UEs)	0,7 % vs. 1,8 % RR: 0,40 [0,08; 2,04]; p = 0,268	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
kardiale Effekte (schwere UEs)	4,3 % vs. 1,1 % RR: 3,99 [1,14; 13,97] RR: 0,25 [0,07; 0,88] ^e ; p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Appetit vermindert (UEs)	30,8 % vs. 9,5 % RR: 3,26 [2,17; 4,89] RR: 0,31 [0,20; 0,46] ^e ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs)	3,6 % vs. 0,7 % RR: 4,98 [1,10; 22,53] RR: 0,20 [0,04; 0,91] ^e ; p = 0,021 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs)	6,5% vs. 0,0 % RR: 36,87 [2,23; 608,72] RR: 0,03 [0,00; 0,45] ^e ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs)	7,2 % vs. 1,5 % RR: 4,98 [1,73; 14,39] RR: 0,20 [0,07; 0,58] ^e ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Untersuchungen (SUEs)	3,6 % vs. 0,4 % RR: 9,96 [1,28; 77,31] RR: 0,10 [0,01; 0,78] ^e ; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
<p>a. Cisplatin / Carboplatin</p> <p>b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u)</p> <p>d. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>f. zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MWD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; ZNS: zentrales Nervensystem</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 20 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a im Vergleich zu Osimertinib

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Husten: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ZNS-Metastasen zu Baseline: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schmerzen (andere Körperteile): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter, < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter, < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ kardiale Effekte (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Untersuchungen (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: beträchtlich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Appetit vermindert (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
a. Cisplatin / Carboplatin SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem	

In der Gesamtschau zeigen sich ein positiver und mehrere negative Effekte für Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

Für den Endpunkt Husten zeigt sich bei Patientinnen und Patienten mit ZNS-Metastasen zu Baseline ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

Demgegenüber ergibt sich für den Endpunkt Schmerzen (andere Körperteile) bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Außerdem liegen für zahlreiche Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, inklusive der Gesamtraten für SUEs (für die Subgruppe < 65 Jahre), schwere UEs und Abbruch wegen UEs, Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit unterschiedlichem, teils erheblichem Ausmaß vor.

Die negativen Effekte von teils erheblichem Ausmaß überwiegen den positiven Effekt mit geringem Ausmaß deutlich. Zusammenfassend gibt es daher für die Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie gegenüber Osimertinib.

Tabelle 21 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 21: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie– Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen; Erstlinienbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19) oder ▪ Osimertinib 	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Osimertinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, Exon 20, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p> <p>d. In die Studie FLAURA-2 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 ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma Isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1; WHO-PS: World Health Organization – Performance Status</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. AstraZeneca. Phase III, Open-label, Randomised Study of Osimertinib With or Without Platinum Plus Pemetrexed Chemotherapy, as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (FLAURA2) - Randomised Period; Clinical Study Report AstraZeneca Osimertinib (AZD9291)-D5169C00001A [unveröffentlicht]. 2023.
3. AstraZeneca. A Phase III, Open-label, Randomized Study of Osimertinib with or without Platinum Plus Pemetrexed Chemotherapy, as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (FLAURA2) [online]. [Zugriff: 14.08.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000650-61.
4. AstraZeneca. A Study of Osimertinib With or Without Chemotherapy as 1st Line Treatment in Patients With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor Non-Small Cell Lung Cancer (FLAURA2) [online]. 2024 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04035486>.
5. Planchard D, Feng PH, Karaseva N et al. Osimertinib plus platinum-pemetrexed in newly diagnosed epidermal growth factor receptor mutation-positive advanced/metastatic non-small-cell lung cancer: safety run-in results from the FLAURA2 study. ESMO Open 2021; 6(5): 100271. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100271>.
6. Planchard D, Janne PA, Cheng Y et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 2023; 389(21): 1935-1948. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306434>.
7. Janne PA, Planchard D, Kobayashi K et al. CNS Efficacy of Osimertinib With or Without Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2024; 42(7): 808-820. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02219>.
8. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [online]. 2024 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom>.
9. AstraZeneca. TAGRISSO 40 mg Filmtabletten/TAGRISSO 80 mg Filmtabletten [online]. 2024 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

10. Fresenius Kabi. Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. Teva. Cisplatin Teva 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2018 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Lee CK, Robichaux JP, Jänne PA et al. Acquired mechanisms of resistance to first-line (1L) osimertinib with or without platinum-based chemotherapy (CT) in EGFR-mutated (EGFRm) advanced NSCLC: Preliminary data from FLAURA2. *Ann Oncol* 2023; 34: S1669-S1670. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.593>.
13. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023.
14. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer* 2021; 152: 174-184. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.012>.
15. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE et al. Treatment decisions, clinical outcomes, and pharmacoeconomics in the treatment of patients with EGFR mutated stage III/IV NSCLC in Germany: an observational study. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 135. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4032-3>.
16. AstraZeneca. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients CRISP; Final Report Main project (NSCLC stage IV, IIIB/C palliative) [Database cut 30.06.2022]. 2022.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-72>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-87_durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
20. Tolstrup LK, Bastholt L, Zwisler AD et al. Selection of patient reported outcomes questions reflecting symptoms for patients with metastatic melanoma receiving immunotherapy. *J Patient Rep Outcomes* 2019; 3(1): 19. <https://doi.org/10.1186/s41687-019-0111-8>.

21. Taarnhøj GA, Lindberg H, Johansen C, Pappot H. Patient-reported outcomes item selection for bladder cancer patients in chemo- or immunotherapy. *J Patient Rep Outcomes* 2019; 3(1): 56. <https://doi.org/10.1186/s41687-019-0141-2>.
22. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie

(osimertinib OR AZD-9291) AND (pemetrexed OR LY-231514)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie

(osimertinib OR AZD-9291 OR AZD9291 OR (AZD 9291)) AND (pemetrexed OR LY-231514 OR LY231514 OR (LY 231514))

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben

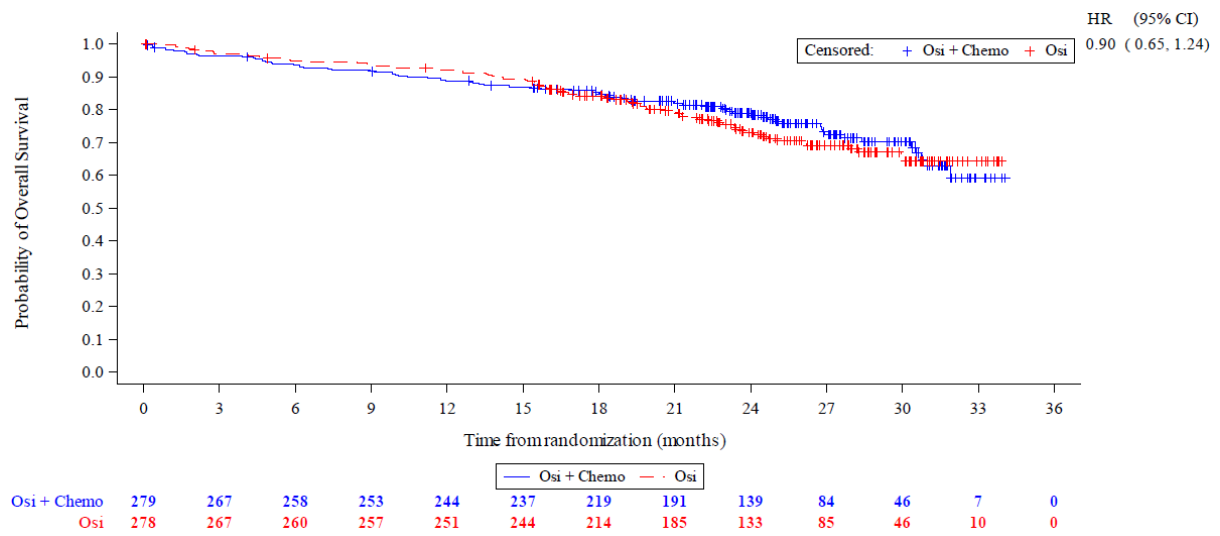


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie FLAURA-2, 2. Datenschnitt (03.04.2023)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 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 ≥ 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 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^b vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie ^b N = 276	Osimertinib N = 275
SOC^c		
PT^c		
FLAURA-2		
Gesamtrate UEs	276 (100)	268 (97,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	167 (60,5)	89 (32,4)
Asthenie	26 (9,4)	7 (2,5)
Ermüdung	76 (27,5)	26 (9,5)
Fieber	31 (11,2)	15 (5,5)
Gesichtsödem	10 (3,6)	2 (0,7)
Ödem peripher	42 (15,2)	12 (4,4)
Schleimhautentzündung	24 (8,7)	14 (5,1)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	10 (3,6)	10 (3,6)
Unwohlsein	19 (6,9)	3 (1,1)
Augenerkrankungen	51 (18,5)	29 (10,5)
Tränensekretion verstärkt	16 (5,8)	1 (0,4)
Trockenes Auge	12 (4,3)	8 (2,9)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^b vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie ^b N = 276	Osimertinib N = 275
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	120 (43,5)	102 (37,1)
Dyspnoe	16 (5,8)	17 (6,2)
Epistaxis	20 (7,2)	18 (6,5)
Husten	31 (11,2)	29 (10,5)
Lungenembolie	13 (4,7)	5 (1,8)
Schluckauf	11 (4,0)	1 (0,4)
Schmerzen im Oropharynx	18 (6,5)	7 (2,5)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	13 (4,7)	15 (5,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	191 (69,2)	184 (66,9)
Alopezie	24 (8,7)	15 (5,5)
Ausschlag	77 (27,9)	57 (20,7)
Ausschlag makulo-papuloes	18 (6,5)	19 (6,9)
Dermatitis akneiform	37 (13,4)	36 (13,1)
Nagelerkrankung	3 (1,1)	10 (3,6)
Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom	15 (5,4)	9 (3,3)
Pruritus	22 (8,0)	31 (11,3)
Trockene Haut	50 (18,1)	66 (24,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	52 (18,8)	26 (9,5)
Haematurie	12 (4,3)	7 (2,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	174 (63,0)	48 (17,5)
Anämie	128 (46,4)	22 (8,0)
Febrile Neutropenie	11 (4,0)	0 (0)
Leukopenie	35 (12,7)	11 (4,0)
Neutropenie	68 (24,6)	9 (3,3)
Thrombozytopenie	51 (18,5)	12 (4,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	226 (81,9)	171 (62,2)
Abdominalschmerz	12 (4,3)	7 (2,5)
Diarrhoe	120 (43,5)	112 (40,7)
Dyspepsie	12 (4,3)	6 (2,2)
Erbrechen	73 (26,4)	17 (6,2)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	22 (8,0)	7 (2,5)
Haemorrhoiden	10 (3,6)	3 (1,1)
Mundtrockenheit	15 (5,4)	4 (1,5)
Mundulzeration	18 (6,5)	10 (3,6)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^b vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie ^b N = 276	Osimertinib N = 275
Obstipation	81 (29,3)	28 (10,2)
Schmerzen Oberbauch	20 (7,2)	7 (2,5)
Stomatitis	68 (24,6)	50 (18,2)
Übelkeit	119 (43,1)	28 (10,2)
Erkrankungen des Nervensystems	103 (37,3)	75 (27,3)
Dysgeusie	17 (6,2)	11 (4,0)
Kopfschmerzen	26 (9,4)	26 (9,5)
Periphere Neuropathie	13 (4,7)	6 (2,2)
Periphere sensorische Neuropathie	11 (4,0)	1 (0,4)
Schwindelgefühl	32 (11,6)	16 (5,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	23 (8,3)	12 (4,4)
Gefäßerkrankungen	46 (16,7)	37 (13,5)
Hypertonie	18 (6,5)	15 (5,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (4,0)	8 (2,9)
Herzerkrankungen	58 (21,0)	41 (14,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	183 (66,3)	167 (60,7)
COVID-19	57 (20,7)	39 (14,2)
Harnwegsinfektion	36 (13,0)	28 (10,2)
Infektion der oberen Atemwege	16 (5,8)	9 (3,3)
Konjunktivitis	16 (5,8)	3 (1,1)
Paronychie	65 (23,6)	73 (26,5)
Pneumonie	15 (5,4)	16 (5,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	25 (9,1)	7 (2,5)
Psychiatrische Erkrankungen	50 (18,1)	28 (10,2)
Schlaflosigkeit	34 (12,3)	18 (6,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	85 (30,8)	91 (33,1)
Arthralgie	28 (10,1)	32 (11,6)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	11 (4,0)	15 (5,5)
Muskelspasmen	9 (3,3)	15 (5,5)
Myalgie	8 (2,9)	14 (5,1)
Rückenschmerzen	23 (8,3)	26 (9,5)
Schmerz in einer Extremität	8 (2,9)	16 (5,8)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^b vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie ^b N = 276	Osimertinib N = 275
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	137 (49,6)	81 (29,5)
Appetit vermindert	85 (30,8)	26 (9,5)
Hypalbuminaemie	17 (6,2)	13 (4,7)
Hyperglykaemie	12 (4,3)	11 (4,0)
Hyperurikaemie	12 (4,3)	6 (2,2)
Hypokaliaemie	18 (6,5)	13 (4,7)
Hypokalzaemie	9 (3,3)	10 (3,6)
Hypomagnesiämie	18 (6,5)	3 (1,1)
Hyponatriaemie	16 (5,8)	12 (4,4)
Untersuchungen	170 (61,6)	98 (35,6)
Alaninaminotransferase erhöht	56 (20,3)	21 (7,6)
Aspartataminotransferase erhöht	48 (17,4)	13 (4,7)
Auswurffraktion verkleinert	17 (6,2)	9 (3,3)
Elektrokardiogramm QT verlängert	24 (8,7)	23 (8,4)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	17 (6,2)	2 (0,7)
Gewicht erhöht	13 (4,7)	3 (1,1)
Gewicht erniedrigt	32 (11,6)	22 (8,0)
Kreatinin im Blut erhöht	46 (16,7)	12 (4,4)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	13 (4,7)	11 (4,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	44 (15,9)	18 (6,5)
Lymphozytenzahl erniedrigt	13 (4,7)	13 (4,7)
Neutrophilenzahl erniedrigt	62 (22,5)	16 (5,8)
Renale Kreatininclearance vermindert	13 (4,7)	0 (0)
Thrombozytenzahl vermindert	51 (18,5)	19 (6,9)
Transaminasen erhöht	10 (3,6)	2 (0,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	41 (14,9)	25 (9,1)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. Cisplatin / Carboplatin c. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; 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</p>		

Tabelle 23: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^b vs. Osimertinib

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie ^b N = 276	Osimertinib N = 275
FLAURA-2		
Gesamtrate SUEs	104 (37,7)	53 (19,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (5,4)	19 (6,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	18 (6,5)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (4,7)	4 (1,5)
Herzerkrankungen	10 (3,6)	4 (1,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (10,5)	22 (8,0)
Untersuchungen	10 (3,6)	1 (0,4)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. Cisplatin / Carboplatin</p> <p>c. MedDRA-Version 25.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^b vs. Osimertinib

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie ^b N = 276	Osimertinib N = 275
FLAURA-2		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	176 (63,8)	75 (27,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (3,6)	2 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (5,4)	19 (6,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	97 (35,1)	6 (2,2)
Anämie	55 (19,9)	1 (0,4)
Febrile Neutropenie	11 (4,0)	0 (0)
Neutropenie	37 (13,4)	2 (0,7)
Thrombozytopenie	19 (6,9)	3 (1,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (7,2)	4 (1,5)
Herzerkrankungen	12 (4,3)	5 (1,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24 (8,7)	21 (7,6)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	14 (5,1)	8 (2,9)
Untersuchungen	62 (22,5)	16 (5,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	31 (11,2)	2 (0,7)
Thrombozytenzahl vermindert	21 (7,6)	0 (0)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. Cisplatin / Carboplatin</p> <p>c. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie ^a N = 276	Osimertinib N = 275
FLAURA-2		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	132 (47,8)	17 (6,2)
Investigations	42 (15,2)	0 (0)
Blood creatinine increased	12 (4,3)	0 (0)
Creatinine renal clearance decreased	9 (3,3)	0 (0)
Neutrophil count decreased	7 (2,5)	0 (0)
Ejection fraction decreased	4 (1,4)	0 (0)
Glomerular filtration rate decreased	4 (1,4)	0 (0)
Platelet count decreased	4 (1,4)	0 (0)
White blood cell count decreased	3 (1,1)	0 (0)
Weight decreased	2 (0,7)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	1 (0,4)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0,4)	0 (0)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (0,4)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorder	37 (13,4)	0 (0)
Anaemia	15 (5,4)	0 (0)
Neutropenia	13 (4,7)	0 (0)
Thrombocytopenia	9 (3,3)	0 (0)
Febrile neutropenia	2 (0,7)	0 (0)
Leukopenia	2 (0,7)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	12 (4,3)	0 (0)
Fatigue	6 (2,2)	0 (0)
Malaise	2 (0,7)	0 (0)
Asthenia	1 (0,4)	0 (0)
General physical health deterioration	1 (0,4)	0 (0)
Pyrexia	1 (0,4)	0 (0)
Sudden death	1 (0,4)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	11 (4)	0 (0)
Nausea	5 (1,8)	0 (0)
Vomiting	3 (1,1)	0 (0)
Diarrhoea	2 (0,7)	0 (0)
Abdominal pain	1 (0,4)	0 (0)
Duodenal ulcer	1 (0,4)	0 (0)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (0,4)	0 (0)
Pancreatitis	1 (0,4)	0 (0)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie ^a N = 276	Osimertinib N = 275
Stomatitis	1 (0,4)	0 (0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0,4)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (3,6)	11 (4)
Interstitial lung disease	5 (1,8)	6 (2,2)
Pneumonitis	3 (1,1)	3 (1,1)
Pulmonary embolism	1 (0,4)	0 (0)
Respiratory failure	1 (0,4)	0 (0)
Organising pneumonia	0 (0)	1 (0,4)
Pneumonia lipoid	0 (0)	1 (0,4)
Infections and infestations	10 (3,6)	5 (1,8)
Pneumonia	4 (1,4)	1 (0,4)
Sepsis	2 (0,7)	0 (0)
Atypical mycobacterial infection	1 (0,4)	0 (0)
COVID-19	1 (0,4)	0 (0)
Infected cyst	1 (0,4)	0 (0)
Rash pustular	1 (0,4)	0 (0)
COVID-19 pneumonia	0 (0)	2 (0,7)
Lymphangitis	0 (0)	1 (0,4)
Pneumonia aspiration	0 (0)	1 (0,4)
Respiratory tract infection	0 (0)	1 (0,4)
Renal and urinary disorders	9 (3,3)	0 (0)
Renal impairment	3 (1,1)	0 (0)
Chronic kidney disease	2 (0,7)	0 (0)
Renal failure	2 (0,7)	0 (0)
Acute kidney injury	1 (0,4)	0 (0)
Nephropathy toxic	1 (0,4)	0 (0)
Cardiac disorders	5 (1,8)	0 (0)
Angina unstable	1 (0,4)	0 (0)
Cardiac failure	1 (0,4)	0 (0)
Coronary artery disease	1 (0,4)	0 (0)
Left ventricular dysfunction	1 (0,4)	0 (0)
Myocarditis	1 (0,4)	0 (0)
Systolic dysfunction	1 (0,4)	0 (0)
Nervous system disorders	5 (1,8)	0 (0)
Cerebral ischaemia	1 (0,4)	0 (0)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie ^a N = 276	Osimertinib N = 275
Cerebral venous sinus thrombosis	1 (0,4)	0 (0)
Dysgeusia	1 (0,4)	0 (0)
Ischaemic stroke	1 (0,4)	0 (0)
Paraesthesia	1 (0,4)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	4 (1,4)	0 (0)
Bile duct stone	1 (0,4)	0 (0)
Hepatic function abnormal	1 (0,4)	0 (0)
Hepatotoxicity	1 (0,4)	0 (0)
Hypertransaminasemia	1 (0,4)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	4 (1,4)	0 (0)
Decreased appetite	3 (1,1)	0 (0)
Fluid retention	1 (0,4)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (1,4)	0 (0)
Erythema multiforme	2 (0,7)	0 (0)
Panniculitis	1 (0,4)	0 (0)
Rash maculo-papular	1 (0,4)	0 (0)
Vascular disorders	2 (0,7)	0 (0)
Embolism	1 (0,4)	0 (0)
Hypertension	1 (0,4)	0 (0)
Phlebitis	1 (0,4)	0 (0)
Ear and labyrinth disorders	1 (0,4)	0 (0)
Vertigo	1 (0,4)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)	1 (0,4)	0 (0)
Follicular lymphoma	1 (0,4)	0 (0)
Injury, poisoning, and procedural complications	0 (0)	1 (0,4)
Brain herniation	0 (0)	1 (0,4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0)	1 (0,4)
Muscular weakness	0 (0)	1 (0,4)
a. Cisplatin / Carboplatin		
b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 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 Forest Plots zu eigenen Berechnungen von Subgruppenanalysen

Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib
SUE: Alter

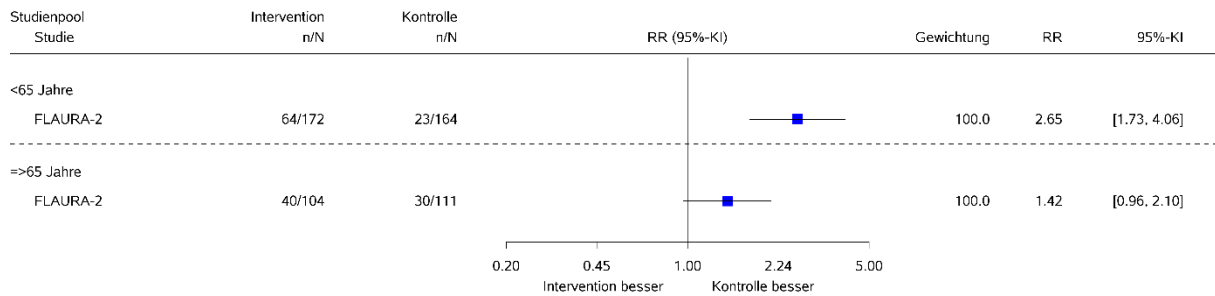


Abbildung 2: Eigene Berechnung der Subgruppenanalyse für den Endpunkt SUEs

I Anhang E 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 (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die empfohlene Dosierung von TAGRISSO beträgt 80 mg Osimertinib einmal täglich bei gleichzeitiger Anwendung mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie. Es wird auf die Fachinformationen von Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin für die entsprechenden Dosierungshinweise verwiesen. Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Lungenkarzinom sollten die TAGRISSO-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 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 gezogen werden.

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler 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 mit TAGRISSO sollte dauerhaft abgesetzt werden bei Patienten, bei denen es zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls in Kombination mit einem der folgenden Befunde kommt: Torsade de pointes, polymorphe ventrikuläre Tachykardie, Anzeichen / Symptome einer schwerwiegenden Arrhythmie.

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

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

Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine aplastische Anämie hindeuten, sollte eine engmaschige Monitorierung des Patienten und eine Unterbrechung oder ein Absetzen von TAGRISSO 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
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.13
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.16
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.16
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.16
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.17
II 2.1 Behandlungsdauer	II.17
II 2.2 Verbrauch.....	II.18
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.18
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.18
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.19
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.20
II 2.7 Versorgungsanteile	II.21
II 3 Literatur.....	II.22

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.16
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.20

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
---	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Kurve)
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma Isoform B
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
METex14	Exon 14 des Mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gen
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RET	Rearranged during Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	C-ros Onkogen 1
TRM	Tumorregister München
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 gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC angezeigt, deren Tumoren Epidermale-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

In der Bewertung wird auf Basis der Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) davon ausgegangen, dass für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Osimertinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen anaplastische-Lymphomkinase [ALK], Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B [BRAF], EGFR im Exon 20, Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene [KRAS] G12C, Exon 14 des Mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens [METex14], Rearranged During Transfection [RET] oder C-ros Oncogene 1 [ROS1] gerichtet) in Betracht kommt. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass es sich bei EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome handelt, weshalb Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorhistologie angezeigt sind, im vorliegenden geplanten Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.

Der pU definiert die Patientengruppe mit einem fortgeschrittenen NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder höher gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [2].

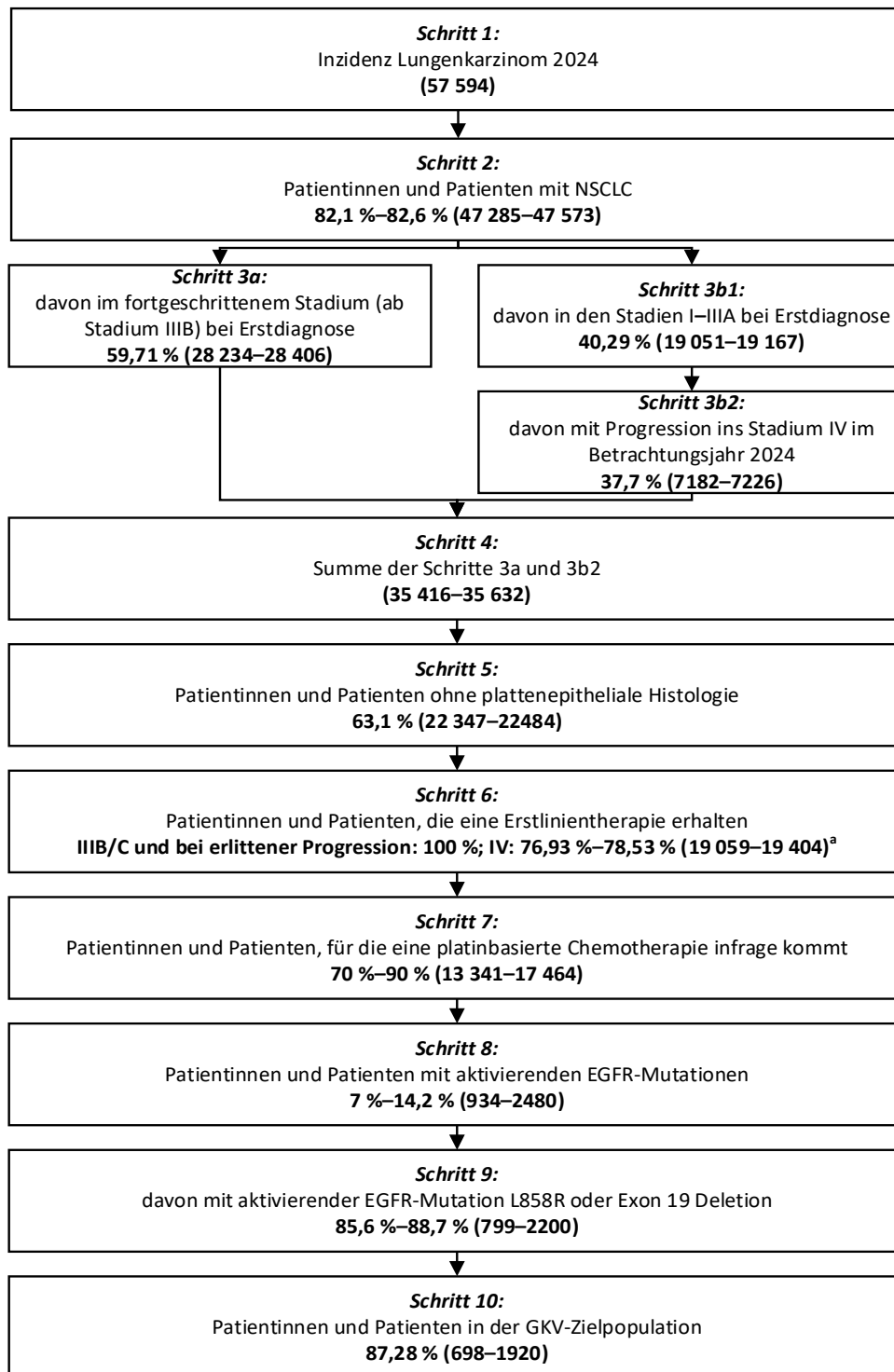
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Dem pU zufolge besteht beim NSCLC insbesondere für die Erstlinienbehandlung im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, aufgrund eines erhöhten Progressionsrisikos einiger Patientinnen und Patienten, ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen Kombinationstherapien.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Der pU differenziert die Patientinnen und Patienten aus Schritt 5 nach Stadium bzw. Progression und wendet anschließend die Anteilswerte aus diesem Schritt auf die jeweilige Patientengruppe an.

EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2024

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2024. Hierzu zieht der pU die Veröffentlichungen „Krebs in Deutschland“ für die Jahre 2015/2016 [3], 2017/2018 [4] und 2019/2020 [5] des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) heran. Basierend auf den darin ausgewiesenen Angaben zur Anzahl der Neuerkrankungen am Lungenkarzinom für die Jahre 2016 bis 2020 klassifiziert mit den Diagnosecodes C33 (Bösartige Neubildung der Trachea) bis C34.- (Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) prognostiziert der pU anhand einer linearen Regression eine Anzahl von 57 594 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2024 neu am Lungenkarzinom erkranken.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU eine Spanne von 82,1 % bis 82,6 % an. Die untere Grenze basiert dabei auf Angaben des Tumorregisters München (TRM) [6,7] für 35 456 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom der Diagnosejahre 1998 bis 2020. Für die obere Grenze verweist der pU auf eine Publikation der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) mit Daten zu 218 907 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom und verfügbaren Angaben zur Histologie aus den Jahren 2000 bis 2018 [8]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet der pU eine Anzahl von 47 285 bis 47 573 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (ab Stadium IIIB) bei Erstdiagnose

Der pU definiert Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC als diejenigen in den Stadien IIIB bis IV und setzt Anteilswerte in Höhe von 8,32 % für das Stadium IIIB, 3,61 % für das Stadium IIIC, 18,26 % für das Stadium IVA und 29,52 % für das Stadium IVB an (insgesamt 59,71 %). Hierfür zieht er den „Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren“ der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) aus dem Jahr 2023 heran, der Kennzahlen für das Jahr 2021 aus 69 Lungenkrebszentren enthält [9]. Die Anteilswerte je Stadium beziehen sich auf alle berichteten Primärfälle (Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkrebs; n = 24 563).

Der pU überträgt den Anteilswert (59,71 %) auf das Ergebnis aus Schritt 2 und ermittelt auf diese Weise eine Anzahl von 28 234 bis 28 406 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose.

Schritt 3b1: Patientinnen und Patienten mit frühem NSCLC (Stadien I bis IIIA) bei Erstdiagnose

Der pU führt aus, dass neben den Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose auch diejenigen Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen sind, bei denen sich nach einer Diagnose in früheren Stadien (I bis IIIA) im Krankheitsverlauf eine Fernmetastase ausbildet. Zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten in früheren Stadien nimmt der pU den zu Schritt 3a komplementären Anteilswert von 40,29 % [9]. Damit ermittelt er eine Anzahl von 19 051 bis 19 167 Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose im Stadium I, II oder IIIA befinden.

Schritt 3b2: Patientinnen und Patienten mit frühem NSCLC und Progression ins Stadium IV im Betrachtungsjahr 2024

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Progression erleiden, zieht der pU eine Auswertung des TRM [6] mit 22 645 Patientinnen und Patienten mit NSCLC der Diagnosejahrgänge 1998 bis 2020 heran, in der die Zeit bis zum 1. Progressionsereignis nach Erstdiagnose analysiert wird. Er entnimmt die kumulative Inzidenz von 37,7 % für Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 15 Jahren als 1. Progressionsereignis Metastasen entwickeln. Dieser Anteilswert wird mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten im Stadium I bis IIIA multipliziert und soll diejenigen abbilden, die aus den Stadien I bis IIIA in das Stadium IV übergehen. Er weist somit eine Anzahl von 7182 bis 7226 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt aus.

Schritt 4: Summe der Schritte 3a und 3b2

Durch Summierung der Ergebnisse aus den Schritten 3a und 3b2 ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 35 416 bis 35 632 Patientinnen und Patienten für Schritt 4.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten ohne plattenepitheliale Histologie

Der pU argumentiert basierend auf der Fachinformation von Pemetrexed [10], dass aufgrund des Anwendungsgebiets von Pemetrexed (Einsatz bei „lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie“) für Patientinnen und Patienten mit NSCLC und plattenepithelialer Histologie die zu bewertende Kombinationstherapie nicht infrage kommt. Zudem seien Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie auch im Rahmen der Zulassungsstudie FLAURA-2 ausgeschlossen worden. Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die nicht eine plattenepitheliale Histologie aufweisen, setzt der pU einen Anteilswert in Höhe von 63,1 % an. Hierfür zieht der pU die Dossiers zur Nutzenbewertung von Nivolumab (2016) [11], Pembrolizumab (2019) [12] und Atezolizumab (2019) [13] sowie die Tragenden Gründe zu den Beschlüssen des G-BA der entsprechenden Verfahren [14-16] heran.

Der pU überträgt diesen Anteilswert auf die Summe der Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 22 347 bis 22 484 Patientinnen und Patienten ohne plattenepitheliale Histologie.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten

Der pU differenziert die Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, für die eine systemische Erstlinientherapie infrage kommt, nach Stadium bzw. danach, ob diese eine Progression nach Diagnose in einem früheren Stadium erlitten haben. Dazu unterteilt er die Patientinnen und Patienten aus den vorherigen Schritten in:

- 6a: Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV bei Erstdiagnose, die keine plattenepitheliale Histologie aufweisen (14 256 bis 14 343 [Rechenweg: Patientenzahl aus Schritt 2 multipliziert mit dem Anteil für Stadium IV aus Schritt 3a, multipliziert mit dem Anteil aus Schritt 5]),
- 6b: Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIC bei Erstdiagnose, die keine plattenepitheliale Histologie aufweisen (1077 bis 1084 [Rechenweg: Patientenzahl aus Schritt 2 multipliziert mit dem Anteil für Stadium IIIC aus Schritt 3a, multipliziert mit dem Anteil aus Schritt 5]),
- 6c: Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB bei Erstdiagnose, die keine plattenepitheliale Histologie aufweisen (2482 bis 2498 [Rechenweg: Patientenzahl aus Schritt 2 multipliziert mit dem Anteil für Stadium IIIB aus Schritt 3a, multipliziert mit dem Anteil aus Schritt 5]) und
- 6d: Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit erlittener Progression, die keine plattenepitheliale Histologie aufweisen (4532 bis 4560 [Rechenweg: Patientenzahl aus Schritt 3b2, multipliziert mit dem Anteil aus Schritt 5]).

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten, setzt der pU eine Spanne in Höhe von 76,93 % bis 78,53 % an. Die untere Grenze der Spanne leitet er aus der in den Jahren 2009 und 2010 durchgeführten EPICLIN-Lung-Studie [17] ab. In dieser internationalen nicht interventionellen Studie erhielten dem pU zufolge 76,93 % der ca. 210 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus Deutschland mit NSCLC im Stadium IV eine Erstlinientherapie [17]. Für die obere Grenze bezieht sich der pU auf eine Analyse des deutschen Tumorregisters Lungenkarzinom aus einem früheren Verfahren zum NSCLC mit 1858 Patientinnen und Patienten aus den Jahren 2009 bis 2014. Daraus leitet der pU ab, dass 78,53 % der Patientinnen und Patienten mit NSCLC eine Erstlinientherapie erhalten [18]. Der pU überträgt die Spanne (76,93 % bis 78,53 %) auf die Patientinnen und Patienten im Stadium IV, die keine plattenepitheliale Histologie aufweisen (6a).

Für die Bestimmung der Patientinnen und Patienten in den Stadien IIIB und IIIC, für die eine systemische Erstlinientherapie infrage kommt, liegen laut pU keine Quellen für die Anteile vor. Daher nimmt er an, dass für alle (100 %) Patientinnen und Patienten aus den Stadien IIIB bzw. IIIC, die zudem keine plattenepitheliale Histologie aufweisen (6b und 6c), eine Erstlinientherapie geeignet ist.

Außerdem geht der pU auch für die progredienten Patientinnen und Patienten, die keine plattenepitheliale Histologie aufweisen (6d) davon aus, dass für alle (100 %) eine systemische Erstlinientherapie infrage kommt.

Über die berücksichtigten Stadien und die progredienten Patientinnen und Patienten hinweg ermittelt der pU eine Anzahl von 19 059 bis 19 404 Patientinnen und Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie infrage kommt

Da Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie angewendet wird [1], bestimmt der pU einen Anteil an Patientinnen und Patienten, für die eine entsprechende Chemotherapie geeignet ist.

Diesen leitet er aus der MOON-OSS-Studie ab. In dieser italienischen, multizentrischen und retrospektiven Beobachtungsstudie wurden im Zeitraum von Januar 2015 bis Juni 2017 Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB bis IV (Programmed Cell Death-Ligand 1[PD-L1]-Expression der Tumorzellen von < 50 % und ohne EGFR- und ALK-Mutationen), die keine platinbasierte Chemotherapie erhalten konnten, eingeschlossen. Ausgehend von diesen Patientinnen und Patienten wurde in der Publikation unter Bezugnahme auf die Population mit erhaltener Erstlinientherapie eine Spanne von 10 % bis 30 % ermittelt, für die eine platinbasierte Kombinationschemotherapie als nicht geeignet eingestuft wurde [19]. Der pU überträgt den jeweiligen Komplementärwert der Spanne (70 % bis 90 %) auf Schritt 6 und ermittelt somit eine Anzahl von 13 341 bis 17 464 Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie infrage kommt.

Schritt 8: Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Für die Anteile der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation zieht der pU 2 Auswertungen heran [20,21].

Die untere Grenze entnimmt der pU der Auswertung von Frost et al. [20] aus dem Jahr 2022, die über Patientendaten zu verschiedenen Treibermutationen aus 23 Zentren des Nationalen Netzwerks Genomische Medizin der Universität Köln berichtet. Von insgesamt 25 730 konsekutiv genotypisierten Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC in den Stadien IIIB bis IV wurde laut pU bei 7 % eine EGFR-Mutation festgestellt.

Für die obere Grenze zieht der pU eine Auswertung des prospektiven CRISP-Registers heran [21]. Die Auswertung umfasst Angaben zu 3717 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB bis IV) zu Beginn einer systemischen Therapie, die von Dezember 2015 bis Juni 2019 in insgesamt 150 deutschen Zentren bzw. Praxen behandelt wurden. Bezogen auf 2323 Patientinnen und Patienten, für die ein Testergebnis auf EGFR-Mutationen berichtet wird, berechnet der pU einen Anteil in Höhe von 14,2 % mit EGFR-Mutationen.

Nach Übertragung der Spanne auf das Ergebnis aus Schritt 7 berechnet der pU eine Anzahl von 934 bis 2480 Patientinnen und Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation.

Schritt 9: Patientinnen und Patienten mit den aktivierender EGFR-Mutation L858R oder Exon 19 Deletion

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) an allen Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation setzt der pU eine Spanne von 85,6 % bis 88,7 % an.

Die Untergrenze entnimmt er einer multizentrischen Studie aus Süddeutschland von Gahr et al. [22] zu insgesamt 118 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem NSCLC im Jahr 2010, die eine EGFR-Mutation aufweisen. Für die Obergrenze verweist der pU auf eine Publikation von Faehling et al. [23] zu 44 zwischen 2006 und 2015 diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die gemäß Testung eine aktivierende EGFR-Mutation aufweisen.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 8 berechnet der pU eine Anzahl von 799 bis 2200 Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R).

Schritt 10: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter der Annahme eines GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 87,28 % [24,25] ermittelt der pU eine Anzahl von 698 bis 1920 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet und in der unteren Grenze tendenziell unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2024

Hierbei ist zu beachten, dass dabei auch Daten des Berichtes „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ [5] 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.

Zu den Schritten 3a und 3b1: Patientinnen und Patienten nach Stadium bei Erstdiagnose

Die Anteilswerte im Bericht der DKG [9] beziehen sich jeweils auf alle Primärfälle mit Lungenkarzinom ohne Einschränkung auf das NSCLC. Die Übertragung dieser Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit NSCLC ist daher mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 3b2: Progression ins Stadium IV im Betrachtungsjahr 2024

Das Vorgehen des pU, Patientinnen und Patienten mit frühem NSCLC bei Erstdiagnose und mit Progression ins Stadium IV im Krankheitsverlauf zu berücksichtigen, ist grundsätzlich nachvollziehbar. Es ist zu beachten, dass Patientinnen und Patienten, die sich bereits im Vorjahr in einem fortgeschrittenen Stadium befunden haben und für die im aktuellen Betrachtungsjahr eine Behandlung mit Osimertinib infrage kommt, dadurch potenziell nicht berücksichtigt werden.

Zudem werden durch das Vorgehen des pU einerseits keine Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die aus einem früheren Stadium in die fortgeschrittenen Stadien IIIB/C progredieren. Zum anderen werden bei den Metastasierungen innerhalb von 15 Jahren auch Progressionsereignisse ausgehend von den Stadien IIIB und IIIC erfasst, wodurch sich insgesamt gegenläufige Abweichungen ergeben. Des Weiteren ist der Publikation des TRM [6] der Hinweis zu entnehmen, dass die Häufigkeit der Ereignisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann.

Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die eine systematische Erstlinientherapie erhalten

Für die Anteilswerte in diesem Schritt ist zu beachten, dass die zugrunde liegenden Daten aus den Jahren 2009 und 2010 [17] bzw. 2009 bis 2014 [18] stammen. Die Anteilswerte sind vor allem aufgrund der seitdem neu zugelassenen Behandlungsoptionen nur bedingt auf den aktuellen Versorgungskontext anwendbar.

Zudem bezieht sich der Anteilswert der unteren Grenze [17] auf alle Fälle mit NSCLC im Stadium IV ohne Einschränkung auf eine nicht plattenepitheliale Histologie. Dabei ist unklar inwieweit der Anteilswert abweicht, wenn wie im vorliegenden Anwendungsgebiet davon

ausgegangen werden kann, dass es sich bei EGFR-mutierten NSCLC vorwiegend um Adenokarzinome handelt. Dies gilt ebenso für die Schritte 7, 8 und die untere Grenze aus Schritt 9.

Außerdem ist für den Anteilswert der oberen Grenze von Schritt 6 (78,53 %) [18] aufgrund fehlender Angaben (z. B. berücksichtigte Tumorhistologie oder Stadium) unklar, ob eine Übertragbarkeit gegeben ist.

Mit Bezug auf Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB und IIIC bei Erstdiagnose bzw. mit erlittener Progression ist darauf hinzuweisen, dass diese in der Versorgung vermutlich nicht vollumfänglich eine Erstlinientherapie erhalten. Die Annahme des pU von 100 % ist im Sinne eines Maximalansatzes aber nachvollziehbar. Bei den Patientinnen und Patienten mit Stadium IV bei Erstdiagnose berücksichtigt der pU hingegen ausschließlich den Anteil derjenigen, die auf Basis von 2 Quellen [17,18] eine Erstlinientherapie erhalten haben. Es ist aber anzumerken, dass grundsätzlich auch diese Patientengruppe im Sinne eines Maximalansatzes vollumfänglich für eine Erstlinientherapie infrage kommt.

Zu Schritt 7: Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie infrage kommt

In der Publikation von Camerini et al. [19] fehlen Angaben zu der Population (z. B. Basischarakteristika, absolute Anzahlen) zu der die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die keine platinbasierte Chemotherapie erhalten, ins Verhältnis gesetzt wurde, um die Anteilsspanne von 10 % bis 30 % zu berechnen. Ferner bezieht sich die Anteilsspanne auf neu diagnostizierte EGFR- und ALK-mutationsnegative Patientinnen und Patienten mit NSCLC der Stadien IIIB bis IV mit PD-L1-Status < 50 %. Die Übertragbarkeit des Anteilswertes auf Patientinnen und Patienten aus Schritt 6 ist daher mit Unsicherheit versehen.

Zu den Schritten 8 und 9: Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen (L858R oder Exon 19 Deletion)

Die Publikationen [20-22] für die Bestimmung der Anteilswerte von Schritt 8 und der unteren Grenze von Schritt 9 berücksichtigen auch Fälle mit plattenepithelialer Histologie. Dies trägt zur Unterschätzung der Anteilswerte bei, da davon auszugehen ist, dass Patientinnen und Patienten ohne plattenepitheliale Histologie häufiger EGFR-Mutationen aufweisen als Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom. Griesinger et al. (Publikation der oberen Grenze von Schritt 8) [21] lässt sich z. B. unter den Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie (91,9 % davon Adenokarzinome) ein höherer Anteil von EGFR-Mutationen (15,1 %) entnehmen als unter denjenigen mit Plattenepithelkarzinomen (4,4 %).

Für den Anteilswert der unteren Grenze von Schritt 8 (7 % [20]) ist zu beachten, dass dieser laut Quelle [20] die Anzahl vermutlich bereits auf Patientinnen und Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation L858R oder Exon-19-Deletion eingrenzt, sodass der Anteilswert im folgenden Schritt nicht darauf übertragbar ist.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung 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

Analog zu seinem Vorgehen in Abschnitt II 1.3.1 (siehe dort Schritt 1) prognostiziert der pU die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom bis zum Jahr 2029. Für das Jahr 2029 schätzt der pU eine Anzahl von 57 324 Frauen und Männern, die neu an einem Lungenkarzinom erkranken (siehe dazu auch die Bewertung zu Schritt 1 der Berechnung in Abschnitt II 1.3.2).

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 ^a	Kommentar
Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen; Erstlinienbehandlung	698–1920	Insgesamt ist die vom pU angegebene Spanne zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet und die untere Grenze aus den folgenden Gründen tendenziell unterschätzt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ tendenzielle Unterschätzung der Inzidenz des Lungenkarzinoms, da die zugrunde liegende lineare Regression durch den berichteten Rückgang von diagnostizierten Krebserkrankungen im 1. Jahr der Covid-19-Pandemie beeinflusst wurde und ▪ Unterschätzung des Anteilswerts für die aktivierenden EGFR-Mutationen basierend auf dem Miteinbezug von Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie bei der Anteilsberechnung.
a. Angabe 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:

- Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19) oder
- Osimertinib

Für die zu bewertende Kombinationstherapie (Osimertinib + Pemetrexed + platinbasierte Chemotherapie) macht der pU für die platinbasierte Chemotherapie Angaben zu den in der Fachinformation von Osimertinib [1] genannten Wirkstoffen Cisplatin und Carboplatin.

Der pU liefert mit Bezug auf die zweckmäßige Vergleichstherapie ausschließlich Kostenangaben zu Osimertinib. Für Afatinib macht der pU hingegen keine Angaben.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [1,10,26].

Gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei NSCLC eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen [27]. Der pU legt für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine 3-wöchige Zyklusdauer zugrunde. Basierend auf den Angaben zur Zyklusdauer von Cisplatin im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Pemetrexed, die der pU der Fachinformation von Pemetrexed [10] entnimmt, legt er auch für Cisplatin in der zu bewertenden Kombinationstherapie eine 3-wöchige Zyklusdauer zugrunde.

Für Osimertinib geht der pU sowohl in der zu bewertenden Kombinationstherapie als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer 1-mal täglichen Behandlung aus. Für Pemetrexed geht der pU von einer Behandlung 1-mal alle 3 Wochen für das gesamte Jahr aus. Für die platinbasierte Chemotherapie geht er für Cisplatin bzw. Carboplatin von einer Behandlung 1-mal alle 3 Wochen für eine Dauer von 4 Zyklen aus, weshalb in der vorliegenden Bewertung die Behandlung über das 1. Jahr zugrunde gelegt wird. Dies ist anhand der Fachinformation von Osimertinib [1] nachvollziehbar. Bei Osimertinib (in der zu bewertenden Kombinationstherapie wie auch als zweckmäßige Vergleichstherapie) und Pemetrexed ist den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen [1,10]. Dementsprechend legt der pU für diese Wirkstoffe rechnerisch die Behandlung über das

gesamte Jahr auf Basis von 365 Tage pro Jahr zugrunde. Dies ist nachvollziehbar, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [1,10,26].

Der Verbrauch der Wirkstoffe – mit Ausnahme von Osimertinib – richtet sich laut pU nach der Körperoberfläche (KOF). Die KOF von 1,91 m² berechnet er mittels der DuBois-Formel unter Verwendung des durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 172,5 cm laut der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 [28].

Für den Verbrauch von Cisplatin setzt der pU im Rahmen der zu bewertenden Therapie eine Dosierung von 75 mg/m² KOF an und verweist dafür auf die Angaben der Dosierung für die Kombinationstherapie von Pemetrexed und Cisplatin, die er der Fachinformation von Pemetrexed [10] entnimmt. Dies ist nachvollziehbar.

Der pU setzt für seine Berechnung unter Verweis auf die Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [27] für Carboplatin jeweils eine Dosierung von 500 mg/m² KOF an. Dort wird eine Dosierung von bis zu 500 mg/m² KOF bzw. eine Dosierung nach einer Ziel-Area under the Curve (AUC) (6 mg/ml × min) pro Gabe angegeben.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2024 wieder. Dabei ist jedoch folgendes zu beachten:

Für Pemetrexed lässt sich mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (1-mal 1000 mg) eine zweckmäßigere Stückelung darstellen, die jedoch weniger wirtschaftlich als die vom pU veranschlagte Stückelung (2-mal 500 mg) ist.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Pemetrexed setzt der pU Kosten im Rahmen der Begleitmedikation an. Diese sind weitgehend nachvollziehbar, jedoch stehen beispielsweise für Vitamin B12 wirtschaftlichere Präparate und Packungsgrößen zur Verfügung.

Für Cisplatin berücksichtigt der pU Kosten im Rahmen der Begleitmedikation einerseits für die Hydrierung (0,9 %ige Natriumchloridlösung) und andererseits für die forcierte Diurese mit Mannitol, die gemäß der Fachinformation [26] bei einer Dosierung von Cisplatin über 60 mg/m² KOF verabreicht werden sollte. Dies ist weitgehend nachvollziehbar, es bleibt dabei jedoch der packungsbezogene Verwurf aufgrund der begrenzten Zykluszahl vom pU unberücksichtigt.

Der pU veranschlagt für Pemetrexed, Cisplatin und Carboplatin und keine Kosten für die Infusion. Gemäß den Fachinformationen [10,26,29] fallen jedoch Kosten im Rahmen der Infusionstherapie an.

Zudem können für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Osimertinib – weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, beispielsweise für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die sich aus den Fachinformationen ergeben [10,26,29] und die der pU nicht veranschlagt.

Für Pemetrexed, Cisplatin und Carboplatin berücksichtigt der pU die Kosten für die parenterale Zubereitung von Zytostatika gemäß Hilfstaxe. Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika nach Hilfstaxe setzt der pU Kosten in Höhe von 100 € je Zubereitung für die vom ihm herangezogenen Präparate an. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [30,31].

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

Für die zu bewertende Kombinationstherapie 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 auf Basis einer eigenen Berechnung durch Addition der einzelnen Kostenarten ist Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6 zu entnehmen. Die jeweiligen Bewertungen beziehen sich dabei auf die Kosten für das 1. Behandlungsjahr.

Der pU ermittelt für Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie Jahrestherapiekosten in Höhe von 87 662,81 € bis 89 162,65 € (jeweils eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU) pro Patientin bzw. Patient, die sich für die untere Grenze aus einer Kombinationstherapie mit Osimertinib + Pemetrexed + Cisplatin bzw. für die obere Grenze aus einer Therapie mit Osimertinib + Pemetrexed + Carboplatin ergeben. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistung wie beispielsweise Kosten für die Infusionstherapie an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der pU ermittelt für Osimertinib als Monotherapie Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 66 095,17 €. Diese beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen; Erstlinienbehandlung	85 316,15 ^b – 86 840,03 ^d	182,62 ^d – 206,66 ^b	2140,00 ^{b, d}	87 662,81 ^{b, c} – 89 162,65 ^{d, c}	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistung wie beispielsweise Kosten für die Infusionstherapie an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Afatinib ^e	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen; Erstlinienbehandlung	k. A.				Der pU liefert in Modul 3 A keine Angaben.
Osimertinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen; Erstlinienbehandlung	66 095,17	0	0	66 095,17	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Die Angabe bezieht sich auf Osimertinib, Pemetrexed und Cisplatin (als platinhaltige Chemotherapie); Summe: eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU</p> <p>c. Summe der Jahrestherapiekosten: eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU (Addition aus Arzneimittelkosten, zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe)</p> <p>d. Die Angabe bezieht sich auf Osimertinib, Pemetrexed und Carboplatin (als platinhaltige Chemotherapie); Summe: eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen. Er erläutert zudem die Kontraindikationen für Osimertinib und dessen Kombinationspartner. Demnach ist Osimertinib laut Fachinformation bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile ebenso wie bei einer gemeinsamen Anwendung mit Johanniskraut kontraindiziert ist [1]. Der pU geht davon aus, dass die Behandlung überwiegend im ambulanten Bereich stattfindet. Eine konkrete Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich könne jedoch nicht erfolgen.

II 3 Literatur

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

1. AstraZeneca. Fachinformation TAGRISSO 40mg/80mg Filmtabletten. Stand: Juni 2024.
2. International Association for the Study of Lung Cancer. Staging Manual in Thoracic Oncology; Second Edition. 2016.
3. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019.
4. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
5. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023.
6. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C34 (Nicht-kleinzelliges BC). 2022.
7. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C34 (Kleinzelliges BC). 2022.
8. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020; Versorgungssituation beim Lungenkarzinom. 2020.
9. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2023; Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren; Auditjahr 2022 / Kennzahljahr 2021. 2023.
10. Seacross Pharma. Fachinformation Pemetrexed Seacross 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2023.
11. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2016 [Zugriff: 26.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/232/#tab/dossier>.
12. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/452/#tab/dossier>.
13. Roche Pharma. Atezolizumab (Tecentriq); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 03.01.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/494/#dossier>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). 2016.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nichtplattene epithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie). 2019.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattene epithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin). 2020.
17. Carrato A, Vergnenegre A, Thomas M et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(3): 447-461.
<https://doi.org/10.1185/03007995.2013.860372>.
18. Boehringer Ingelheim Pharma. Nintedanib (Vargatef); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2014 [Zugriff: 01.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/155/#tab/dossier>.
19. Camerini A, Del Conte A, Pezzuto A et al. Selection Criteria and Treatment Outcome for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Unfit for Platinum-Based First-Line Therapy: Results of the MOON-OSS Observational Trial. *Cancers (Basel)* 2022; 14(24).
<https://doi.org/10.3390/cancers14246074>.
20. Frost N, Griesinger F, Hoffmann H et al. Lung Cancer in Germany. *J Thorac Oncol* 2022; 17(6): 742-750. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.03.010>.
21. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer* 2021; 152: 174-184.
<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.012>.
22. Gahr S, Stoehr R, Geissinger E et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. *Br J Cancer* 2013; 109(7): 1821-1828.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2013.511>.
23. Faehling M, Schwenk B, Kramberg S et al. Oncogenic driver mutations, treatment, and EGFR-TKI resistance in a Caucasian population with non-small cell lung cancer: survival in clinical practice. *Oncotarget* 2017; 8(44): 77897-77914.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.20857>.

24. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand zum 31.12.2022: 2023. 2023.
25. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln; Jahreswerte 2011- 2022. 2023.
26. Hexal. Fachinformation Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2023.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2024.
28. 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>.
29. Bendalis. Fachinformation Carboplatin Bendalis 10 mg/ml. Stand: Januar 2023.
30. 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.
31. 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.