

Osimertinib (NSCLC, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie)

Addendum zum Projekt A24-77
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

ADDENDUM

Projekt: A24-119

Version: 1.0

Stand: 07.01.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1913

DOI: 10.60584/A24-119

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Osimertinib (NSCLC, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie) –
Addendum zum Projekt A24-77

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.12.2024

Interne Projektnummer

A24-119

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-119>

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); Addendum zum Projekt A24-77 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-119>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christian Siebel
- Katharina Hirsch
- Simone Johner
- Philip Kranz

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
3 Literatur	6

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib	4

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie FLAURA-2, 3. Datenschnitt (08.01.2024).....	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.12.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-77 (Osimertinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren [2] durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen zum 3. Datenschnitt der Studie FLAURA-2 vom 08.01.2024 unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung 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 nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) FLAURA-2 eingeschlossen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie FLAURA-2 findet sich in der Dossierbewertung A24-77 [1].

Für die Studie FLAURA-2 liegen Auswertungen zu 3 Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt (22.09.2021): präspezifizierte Interims-Futility-Analyse nach Erreichen von etwa 83 Ereignissen im primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (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): von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zur Unterstützung des Zulassungsverfahrens angeforderter Datenschnitt. Für diesen Datenschnitt legt der pU ausschließlich Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben vor.

Für die Nutzenbewertung A24-77 [1] wurde der 3. Datenschnitt vom 08.01.2024 nicht herangezogen, da zum einen unklar war, ob dieser von der EMA angefordert wurde. Zum anderen lagen ausschließlich Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben vor. Dies entspricht nicht den Vorgaben einer vollständigen Aufbereitung aller erhobenen relevanten Endpunkte gemäß der Dossievorlage [4]. Insbesondere fehlten Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, in denen zwischen dem 2. und 3. Datenschnitt noch in relevantem Umfang Ereignisse hinzukommen können (für Details siehe A24-77 [1]). Daher wurden die im Dossier des pU vollständig vorliegenden Auswertungen zum präspezifizierten 2. Datenschnitts vom 03.04.2023 für die Nutzenbewertung herangezogen und für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens [2] hat der pU Dokumente [5] vorgelegt, aus denen hervorgeht, dass der 3. Datenschnitt vom 08.01.2024 von der EMA angefordert wurde. Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen zum 3. Datenschnitt legt er jedoch auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht vor. Zusätzlich fehlen – wie bereits in der Dossierbewertung angemerkt – Angaben zu Folgetherapien für den

3. Datenschnitt vom 08.01.2024, die für eine Interpretation der Ergebnisse des Gesamtüberlebens zu diesem Datenschnitt notwendig wären. Zum 2. Datenschnitt vom 03.04.2023 hatten etwa 40 % der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression keine Folgetherapie erhalten. Auch nach dem Stellungnahmeverfahren bleibt unklar, aus welchen Gründen ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten nach Progression der Erkrankung keine Folgetherapie erhalten hat. Insbesondere Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die – im Gegensatz zum Interventionsarm – noch keine Chemotherapie erhalten haben, hätten potenziell von einer leitliniengerechten Folgetherapie nach Krankheitsprogression profitieren können. Die in der Nutzenbewertung A24-77 beschriebene Unsicherheit hinsichtlich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben bleibt somit bestehen.

Zusammenfassend sind die vorliegenden Auswertungen zum 3. Datenschnitt vom 08.01.2024 weiterhin nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Zwar wurde der Datenschnitt von der EMA angefordert, allerdings sind die Auswertungen weiterhin unvollständig und entsprechen somit nicht den Vorgaben der Dossiervorlage.

Ungeachtet dessen zeigt sich für das Gesamtüberleben zum 3. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (siehe Tabelle 1 und Abbildung 1). Dieses Ergebnis muss vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Unsicherheit bei den verabreichten Folgetherapien (fehlende Angaben zum 3. Datenschnitt; hoher Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Folgetherapie im Vergleichsarm zum 2. Datenschnitt) interpretiert werden. Unter der Annahme, dass der beobachtete statistisch signifikante Effekt nicht allein durch unzureichende Folgetherapien bedingt ist und zwischen dem 2. und 3. Datenschnitt keine unerwünschten Ereignisse mehr in relevantem Umfang hinzukommen, ständen einem Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben Nachteile mit teilweise erheblichem Ausmaß in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen gegenüber. In der Gesamtschau wäre in dieser Datensituation kein Vor- oder Nachteil von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie gegenüber 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, ableitbar.

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie^a vs. Osimertinib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie		Osimertinib		Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	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 (%)	
FLAURA-2 (Datenschnitt vom 08.01.2024)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	279	n. e. 100 (35,8)	278	36,7 [33,2; n. b.] 126 (45,3)	0,75 [0,57; 0,97]; 0,028
<p>a. Cisplatin / Carboplatin</p> <p>b. Angaben beziehen sich auf die Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten.</p> <p>c. mittels U- und V-Statistiken aus stratifiziertem 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).</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

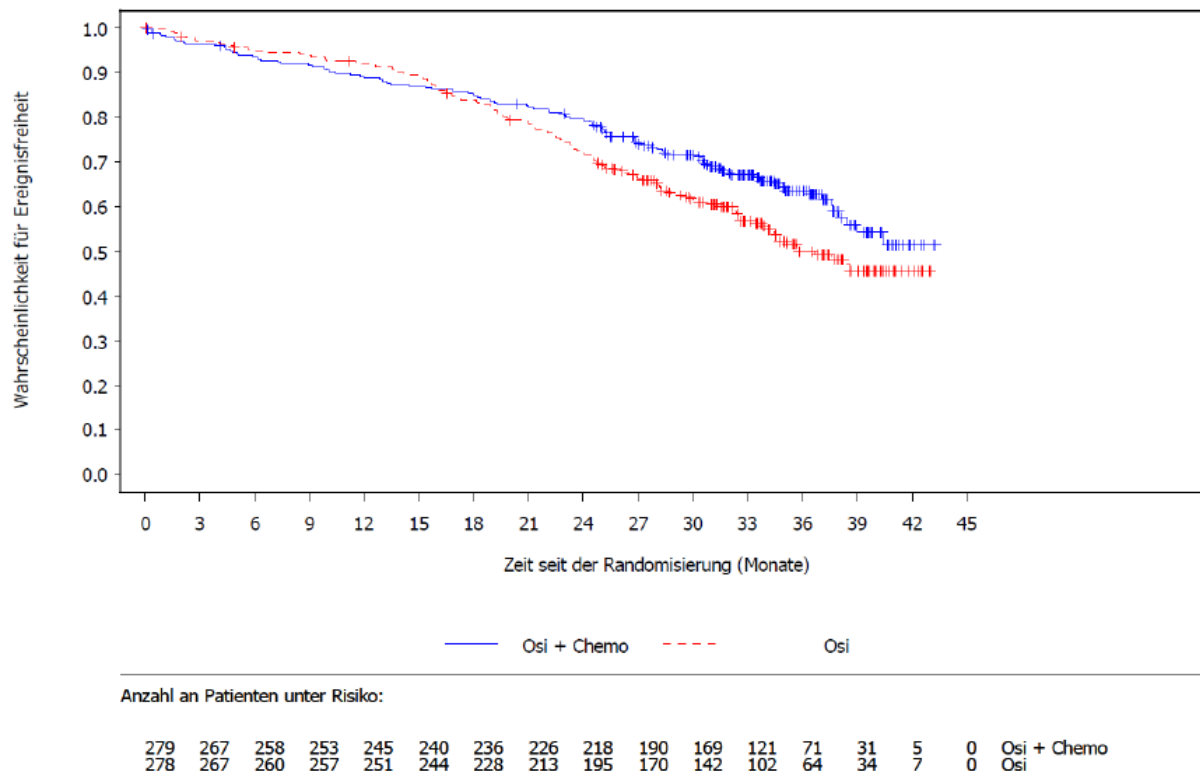


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie FLAURA-2, 3. Datenschnitt (08.01.2024)

Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für das vorliegenden Addendum werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

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

Dabei wird die in Abschnitt I 4.4 der Dossierbewertung A24-77 beschriebene Methodik angewendet.

Ungeachtet der oben beschriebenen fehlenden Eignung der Ergebnisse des 3. Datenschnitts für die Nutzenbewertung zeigen sich für den Endpunkt Gesamtüberleben zum 3. Datenschnitt keine relevanten Effektmodifikationen.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (NSCLC, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 05.11.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-77>.
2. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1874: Osimertinib (NSCLC, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1107/#beschlusse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. AstraZeneca. Osimertinib (TAGRISSO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 13.12.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1107/#dossier>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage [online]. 2021 [Zugriff: 18.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16_An12_6_Modul4.pdf.
5. European Medicines Agency. Extension of indication variation assessment report (Request for Supplementary Information); Procedure No. EMEA/H/C/004124/II/0053; Invented name: TAGRISSO [unveröffentlicht]. 2023.