

IQWiG-Berichte – Nr. 527

**Osimertinib
(nicht kleinzelliges
Lungenkarzinom) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)**

Dossierbewertung

Auftrag: A17-20
Version: 1.0
Stand: 28.07.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.05.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-20

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Abteilung für Integrierte Onkologie, Bonn

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ana Liberman
- Lars Beckmann
- Judith Gibbert
- Wolfram Groß
- Thomas Kaiser
- Corinna ten Thoren
- Siw Waffenschmidt
- Natalia Wolfram

Schlagwörter: Osimertinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen, Nutzenbewertung, NCT02151981

Keywords: Osimertinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02151981

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	11
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	12
2.3.1 Eingeschlossene Studien	12
2.3.2 Studiencharakteristika	13
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	21
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	21
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	23
2.4.3 Ergebnisse	25
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	35
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	35
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	35
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	40
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	42
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	44
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	44
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	45
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	45
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	46
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	48
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	49
2.7.2.3.2 Studienpool	50
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51

2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	51
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	52
2.7.2.4.3	Ergebnisse	54
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	64
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	64
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	64
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	64
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	64
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientinnen und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	65
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	66
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	66
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	66
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	66
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	66
3	Kosten der Therapie	67
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	67
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	67
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	67
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	67
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	70
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	70
3.2.1	Behandlungsdauer	71
3.2.2	Verbrauch	72
3.2.3	Kosten.....	72
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	72
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	73
3.2.6	Versorgungsanteile	73

3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	73
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	75
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	75
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	75
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	76
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	77
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	79
5	Literatur	81
	Anhang A – Ergänzende Analysen für die relevante Teilpopulation Cisplatin + Pemetrexed.....	86
	Anhang B – Ergebnisse der Gesamtpopulation.....	93
	Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (nur für die Gesamtpopulation der Studie AURA3 vorhanden).....	108
	Anhang D – Kaplan-Meier-Kurven (Gesamtüberleben).....	115
	Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientinnen und Patientenorganisationen)	117

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Osimertinib	4
Tabelle 3: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Osimertinib	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed	15
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed	20
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	21
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	23
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	24
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	26
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, MMRM) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	27
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	37
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Osimertinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed	41
Tabelle 16: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	42
Tabelle 17: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	75
Tabelle 18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	76
Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	77
Tabelle 20: Ergänzende Analyse zur Morbidity und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (Patientinnen und Patienten unter Risiko bezüglich des Responsekriteriums)	86
Tabelle 21: Ergänzende Analyse zur Morbidity und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Verbesserungsrate) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (Patientinnen und Patienten unter Risiko bezüglich des Responsekriteriums)	89

Tabelle 22: Schematische Übersicht über die Ergebnisse zur Morbidität (Symptomatik) aus verschiedenen Analysen – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed.....	91
Tabelle 23: Schematische Übersicht über die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus verschiedenen Analysen – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	92
Tabelle 24: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation).....	93
Tabelle 25: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation)	94
Tabelle 26: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation).....	95
Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, MMRM) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation).....	96
Tabelle 28: Ergänzende Analysen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation, Patientinnen und Patienten unter Risiko bezüglich des Responsekriteriums)	101
Tabelle 29: Ergänzende Analysen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Verbesserungsrate) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation, Patientinnen und Patienten unter Risiko bezüglich des Responsekriteriums)	104
Tabelle 30: Schematische Übersicht über die Ergebnisse zur Morbidität aus verschiedenen Analysen (Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation)	106
Tabelle 31: Schematische Übersicht über die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus verschiedenen Analysen – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation)	107
Tabelle 32: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation).....	108
Tabelle 33: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation).....	110
Tabelle 34: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation).....	112
Tabelle 35: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation).....	113

Tabelle 36: Ergänzende Darstellung einer Auswahl der UE mit bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation)..... 114

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Gesamtpopulation AURA3)	115
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien, Zweitlinienkohorte aus der RCT IMPRESS).....	116

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Kurve)
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	Eropean Medicines Agency
EORCT	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (europäische Organisation für Krebsforschung und –behandlung)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
EQ-5D-5L	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5-level
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MID	Minimum important Difference
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale contre le Cancer
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
VAS	visuelle Analogskala
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Osimertinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2017 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 15.03.2016 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 15.09.2016 eine Befristung des Beschlusses bis zum 30.06.2017 aus, die er mit Beschluss vom 15.12.2016 auf den 30.04.2017 änderte. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Osimertinib erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Osimertinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

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

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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. Hierfür wurde auf die Angaben aus der ersten Dossierbewertung zu Osimertinib zurückgegriffen (A16-14 [1]), da diese zur selben Fragestellung durchgeführt und weniger als 18 Monate vor Beginn der vorliegenden Dossierbewertung abgeschlossen wurde. Die Angaben zur Patientenbeteiligung sind der

Dossierbewertung A16-14 zu entnehmen. Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Osimertinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR). Gemäß Auftrag des G-BA bezieht sich die vorliegende Nutzenbewertung dabei ausschließlich auf Patienten nach einer Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (EGFR-TKI), für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt. Die beschriebene Patientenpopulation entspricht der Teilpopulation 1a aus der ersten Bewertung von Osimertinib.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich für die Nutzenbewertung von Osimertinib die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Osimertinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt	<ul style="list-style-type: none">▪ eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie) oder gegebenenfalls <ul style="list-style-type: none">▪ Best supportive Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie.
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor	

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA insofern ab, als er ausschließlich die Kombinationstherapien aus Cisplatin und Pemetrexed oder Carboplatin und Pemetrexed als Vergleichstherapie benennt. Darüber hinaus schließt der pU BSC nicht in seine Vergleichstherapie ein und berücksichtigt nicht, dass eine zytotoxische Therapie unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit

von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie erfolgen soll.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Studiencharakteristika

Für die Nutzenbewertung wird die randomisierte, offene, kontrollierte Studie AURA3 herangezogen.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kleinzelligen T790M-mutationspositiven Lungenkarzinom mit nicht plattenepithelialer Histologie eingeschlossen, die nach einer vorherigen Erstlinienbehandlung mit einem EGFR-TKI eine Krankheitsprogression erfahren haben.

Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend dem World Health Organization (WHO)-Leistungsstatus 0 oder 1) befinden und keine unkontrollierten systemischen Erkrankungen wie Hypertonie aufweisen. Darüber hinaus mussten Patientinnen und Patienten über eine adäquate Funktion von Knochenmark, Nieren und Leber verfügen.

In die Studie wurden insgesamt 419 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis 2:1 randomisiert, davon 279 in den Osimertinibarm und 140 in den Vergleichsarm. Die Teilnehmenden im Vergleichsarm erhielten dabei eine platinbasierte Chemotherapie bestehend aus Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed. Für Patientinnen und Patienten beider Studienarme wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung festgelegt, welche platinbasierte Chemotherapie verabreicht werden sollte.

Patientinnen und Patienten im Osimertinibarm erhielten 1-mal täglich 80 mg Osimertinib. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten alle 3 Wochen für maximal 6 Zyklen eine der beiden platinbasierten Kombinationschemotherapien. Die Interventionen in beiden Studienarmen wurden konform zur jeweiligen Fachinformation eingesetzt.

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

Die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation wurde fortgeführt, bis ein Abbruchkriterium eingetreten war, beispielsweise Auftreten der Krankheitsprogression. Die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme konnten die randomisierte Studienmedikation über die Krankheitsprogression hinaus erhalten, falls sie nach Ermessen

des Prüfarztes davon profitierten. Im Chemotherapiearm bestand die Möglichkeit, beim Eintritt der bestätigten Krankheitsprogression zu einer Behandlung mit Osimertinib zu wechseln.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie AURA3

Für etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten (ca. 31 % [n = 87] des Osimertinibarms bzw. ca. 33 % [n = 45] des Vergleichsarms) wurde vor der Randomisierung im Falle einer Zuteilung zum Vergleichsarm eine Therapie mit Cisplatin + Pemetrexed festgelegt, für die übrigen Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Carboplatin + Pemetrexed.

Während Pemetrexed und Cisplatin im untersuchten Anwendungsgebiet zugelassen sind, ist Carboplatin nicht zur Behandlung des NSCLC zugelassen.

Auf Basis der Studienunterlagen ist dabei nicht darauf zu schließen, dass für den Großteil der Patientinnen und Patienten, die mit Carboplatin behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen (nach Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie zur Off-Label-Indikation) bestand. Es bleibt insgesamt unklar, nach welchen Entscheidungskriterien die Wahl zwischen der Therapie mit Carboplatin oder Cisplatin stattgefunden hat.

Der G-BA hat eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Studie AURA3 standen den Prüfarzten die Optionen Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed zur Verfügung. Tatsächlich sind im Anwendungsgebiet weitere Therapieoptionen (als Kombinations- oder Monotherapie) zugelassen, sodass die Festlegung einer zytotoxischen Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes eine Auswahlmöglichkeit unter diesen mehreren Therapieoptionen beinhaltet.

Relevante Teilpopulation der Studie

Für die Nutzenbewertung wird zusammenfassend die Teilpopulation herangezogen, für die vor der Randomisierung eine Therapie mit Cisplatin + Pemetrexed festgelegt wurde. Auf Basis der Studie AURA3 werden dabei Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber Cisplatin + Pemetrexed getroffen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie AURA3 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13) erhoben. Es wird die mittlere Veränderung der Werte zu Woche 24 gegenüber dem Studienbeginn betrachtet (gemischtes Modell mit Messwiederholungen [MMRM-Analyse]).

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Verstopfung (gemessen über EORTC-QLQ-C30) sowie Dysphagie, Dyspnoe, Alopezie, Hämoptyse und Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (andere), Schmerzen (Brust) und Mundschmerzen (gemessen über EORTC-QLQ-LC13) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit und Alopezie (gemessen über EORTC-QLQ-C30) sowie Dyspnoe (gemessen über EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13) liegt das Konfidenzintervall für das Hedges' g dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed.

Für die Endpunkte Schmerzen, Appetitverlust, Verstopfung (gemessen über EORTC-QLQ-C30) sowie Dysphagie, Hämoptyse, Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (andere), Schmerzen (Brust) und Mundschmerzen (gemessen über EORTC QLQ-LC13) liegt das Konfidenzintervall für das Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die weiteren Endpunkte zur Symptomatik (Diarrhö, Husten und periphere Neuropathie) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit für keinen weiteren Endpunkt der Symptomatik belegt.

- Gesundheitszustand

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mittels der VAS des EQ-5D-5L erhoben. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die mittlere Veränderung der Werte zu Woche 24 gegenüber dem Studienbeginn betrachtet (MMRM-Analyse). In dieser Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin +

Pemetrexed. Jedoch liegt das Konfidenzintervall für das Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC-QLQ-C30 erhoben. Es wird die mittlere Veränderung der Werte zu Woche 24 gegenüber dem Studienbeginn betrachtet (MMRM-Analyse).

Für alle Endpunkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib.

Das Konfidenzintervall für das Hedges' g für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion liegt dabei vollständig außerhalb der Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diese Komponenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed.

Für die Endpunkte emotionale Funktion und kognitive Funktion liegt das Konfidenzintervall für das Hedges' g dagegen nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Ein Zusatznutzen für diese Endpunkte ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

- Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed.

- Spezifische UE

Für die Auswahl spezifischer UE liegen im Dossier für die relevante Teilpopulation keine Daten vor. Auch zur Gesamtpopulation fehlen teilweise Informationen. In der Gesamtpopulation zeigen sich vorwiegend Effekte zugunsten von Osimertinib. Bezüglich einzelner spezifischer UE (z. B. Infektionen und Diarrhö) zeigen sich Effekte zuungunsten von Osimertinib. Wie sich die Effekte für spezifische UE in der relevanten Teilpopulation darstellen ist zwar unklar. Auf Basis der für die Gesamtpopulation vorliegenden Informationen kann jedoch ausgeschlossen werden, dass sich für die Teilpopulation in der Gesamtschau Nachteile von Osimertinib gegenüber der Vergleichstherapie ergeben.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientinnen und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau ergeben sich für Osimertinib ausschließlich positive Effekte. Es zeigt sich in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei mehreren Endpunkten jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar. Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) gibt es einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Osimertinib mit dem Ausmaß erheblich.

Aufgrund fehlender Angaben zu den spezifischen UE für die relevante Teilpopulation liegt auf Seite der negativen Effekte eine Unsicherheit vor. Es ist jedoch auf Basis der vorliegenden Ergebnisse nicht anzunehmen, dass die Effekte in der Teilpopulation das Ausmaß derart in Frage stellen können, dass insgesamt nur ein geringer Zusatznutzen von Osimertinib resultiert.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR sowie einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed.

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

Tabelle 3: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR sowie einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie) <p>oder gegebenenfalls</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Best supportive Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie. 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen ^b
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: In der relevanten Teilpopulation der Studie AURA3 wurde in der Vergleichstherapie Cisplatin + Pemetrexed untersucht. Aussagen im Vergleich zu weiteren Therapien, die durch die Therapie nach Maßgabe des Arztes umfasst sind, sind auf Basis der Studie nicht möglich. EGFR: epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>		

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR). Gemäß Auftrag des G-BA bezieht sich die vorliegende Nutzenbewertung dabei ausschließlich auf Patienten nach einer Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (EGFR-TKI), für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt. Die beschriebene Patientenpopulation entspricht der Teilpopulation 1a aus der ersten Bewertung von Osimertinib [1].

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich für die Nutzenbewertung von Osimertinib die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Osimertinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie) <p>oder gegebenenfalls</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Best supportive Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie.
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>	

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA insofern ab, als er ausschließlich die Kombinationstherapien aus Cisplatin und Pemetrexed oder Carboplatin und Pemetrexed als Vergleichstherapie benennt. Er sieht diese Therapieoptionen als eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an. Darüber hinaus schließt der pU Best supportive Care (BSC) nicht in seine Vergleichstherapie ein und berücksichtigt in seiner Definition der Vergleichstherapie nicht, dass eine zytotoxische Therapie unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie erfolgen soll (siehe Abschnitt 2.7.1).

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Osimertinib (letzter Stand 03.03.2017)
- bibliografische Recherchen zu Osimertinib (letzte Suche am 07.03.2017)
- Suche in Studienregistern zu Osimertinib (letzte Suche am 03.02.2017)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 07.03.2017)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 03.03.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Osimertinib (letzte Suche am 05.05.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
D5160C00003 (AURA3 ^b)	ja	ja	nein

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

Für die Nutzenbewertung von Osimertinib wird die Studie AURA3 herangezogen. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein. Abweichend vom pU, der seine Bewertung auf Basis der Gesamtpopulation der Studie vornimmt, wird jedoch in der vorliegenden Nutzenbewertung eine Teilpopulation betrachtet (für ausführliche Erläuterung siehe 2.3.2). Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie AURA3 werden im Anhang B ergänzend dargestellt.

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

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
AURA3	RCT, offen, parallel, mit Behandlungswechsel ^b	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kleinzelligen T790M-mutationspositiven Lungenkarzinom, die nach einer vorherigen Erstlinienbehandlung mit einem EGFR-TKI eine Krankheitsprogression erfahren haben. WHO-PS 0 oder 1	Osimertinib ^c (N = 279) platinbasierte Chemotherapie ^{c, d} (N = 140) Davon relevante Teilpopulation: Osimertinib (n = 87) Cisplatin + Pemetrexed (n = 45)	Screening: 28 Tage Behandlung: ▪ Osimertinib: bis Auftritt eines der Kriterien für Therapieabbruch ^{e, f} ▪ Chemotherapie: maximal 6 Zyklen ^{d, e, f} Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod	126 Zentren aus Australien, China, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Russland, Schweden, Spanien, Südkorea, Taiwan, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 08/2014-laufend 1. Datenschnitt: 15.04.2016 2. Datenschnitt: 02.09.2016	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Nach der Einführung des Amendments 1 zum Studienprotokoll (22.12.2014) konnten Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm bei bestätigter Krankheitsprogression auf die Behandlung mit Osimertinib wechseln.</p> <p>c: Für Patientinnen und Patienten beider Studienarme wurde vor der Randomisierung eine der folgenden platinbasierten Chemotherapien festgelegt: Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed.</p> <p>d: Patientinnen und Patienten, bei denen nach der Beendigung von 4 Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie keine Krankheitsprogression festgestellt wurde, konnten eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bekommen.</p> <p>e: Die Therapie konnte aus folgenden Gründen abgebrochen werden: Patientenentscheidung, radiologischer Progress oder Fehlen vom klinischen Nutzen, UE, Schwangerschaft, schwerwiegende Protokollverletzung, falsche Initiierung der Studienbehandlung, Lost to Follow-up.</p> <p>f: Patientinnen und Patienten beider Studienarme konnten die jeweilige Therapie auch nach Progression erhalten, solange nach Einschätzung des Arztes ein klinischer Nutzen beobachtet wird.</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PS: Performance Status; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed

Studie	Intervention	Vergleich
AURA3	Osimertinib, 80 mg ^a , oral, 1-mal täglich ohne vorab definierte maximale Behandlungsdauer	Vergleichsarm ^b : Pemetrexed, 500 mg/m ² , i. v.+ Cisplatin, 75 mg/m ² , i. v. oder Pemetrexed, 500 mg/m ² , i. v + Carboplatin AUC 5 mg/ml/min, i. v. jeweils an Tag 1 jedes Zyklus à 3 Wochen, maximal 6 Zyklen Ggf. Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, 500 mg/m ² , i. v.
<p>Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ im Chemotherapiearm <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kortikosteroide über 3 Tage, beginnend 1 Tag vor der Pemetrexed-Behandlung zur Reduktion der Hautnebenwirkungen ▫ Folsäure und Vitamin B12 zur Vermeidung von Toxizitäten ▪ leukozytenarme Bluttransfusionen ▪ Kortikosteroide und/oder Bisphosphonate zur Behandlung von Knochenmetastasen ▪ Medikamente und Begleitmaßnahmen, die für das Wohlergehen des Patientinnen und Patienten notwendig sind <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Strahlentherapie oder andere Chemotherapien 		
<p>a: Dosisanpassung bei Toxizität:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unterbrechung der Behandlung bei UE CTCAE Grad ≥ 3 oder inakzeptabler Toxizität. Wiederaufnahme der Behandlung bei UE CTCAE Grad ≤ 2 in der Dosis 80 mg oder 40 mg. Absetzen der Behandlung, wenn nach 3 Wochen keine Verbesserung zum CTCAE Grad ≤ 2 gab. ▪ Unterbrechung der Behandlung bei QTc Verlängerung > 500 msec. Wiederaufnahme der Behandlung bei QTc < 481 msec oder entsprechend dem Wert zu Baseline in der Dosis 40 mg. Absetzen der Behandlung bei Zeichen/Symptomen einer schweren Arrhythmie. ▪ Absetzen der Behandlung bei Diagnose einer interstitiellen Lungenerkrankung oder kornealer Ulzeration <p>b: Anwendung, Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen gemäß lokalen Fachinformationen und Leitlinien</p> <p>AUC: Fläche unter der Kurve; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; i. v.: intravenös; QTc: Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzfrequenz); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Bei der Studie AURA3 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kleinzelligen T790M-mutationspositiven Lungenkarzinom mit nicht plattenepithelialer Histologie eingeschlossen, die nach einer vorherigen Erstlinienbehandlung mit einem EGFR-TKI eine Krankheitsprogression erfahren haben. Die Bestimmung des T790M-Status des Tumorgewebes erfolgte vor der Randomisierung in einem Zentrallabor mittels cobas EGFR Mutation Test von Roche Molecular Systems.

Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend dem World Health Organization (WHO)-Leistungsstatus 0 oder 1) befinden und keine unkontrollierten systemischen Erkrankungen wie Hypertonie aufweisen. Darüber hinaus mussten Patientinnen und Patienten über eine adäquate Funktion von Knochenmark, Nieren und Leber verfügen. Mehr als eine vorangegangene Therapielinie des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums war nicht erlaubt.

In die Studie wurden insgesamt 419 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis 2:1 randomisiert, davon 279 in den Osimertinibarm und 140 in den Vergleichsarm. Die Teilnehmenden im Vergleichsarm erhielten dabei eine platinbasierte Chemotherapie bestehend aus Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed. Für Patientinnen und Patienten beider Studienarme wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung festgelegt, welche platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) verabreicht werden sollte. Die Stratifizierung in der Studie erfolgte nach Ethnie (asiatisch / nicht asiatisch).

Patientinnen und Patienten im Osimertinibarm erhielten 1-mal täglich 80 mg Osimertinib. Die Anwendung der Prüfindervention entspricht den Vorgaben der Fachinformation [4].

Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten alle 3 Wochen für maximal 6 Zyklen eine der beiden platinbasierten Kombinationschemotherapien: Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed. Die platinbasierten Kombinationschemotherapien wurden zwar konform zur jeweiligen Fachinformation eingesetzt [5,6]. Carboplatin wurde in der Studie jedoch ausschließlich in der Dosierung Area under the curve (AUC) 5 eingesetzt. Die in der Arzneimittel-Richtlinie zur Off-Label-Indikation ebenfalls angegebene Dosierung AUC 6 [7] stand in der Studie nicht zur Verfügung. Eine Unterdosierung für einen Teil der Patientinnen und Patienten lässt sich daher nicht ausschließen.

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

Die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation wurde fortgeführt, bis ein Abbruchkriterium eingetreten war, beispielsweise Auftreten inakzeptabler Toxizität oder Krankheitsprogression (siehe Tabelle 6). Der Eintritt der Krankheitsprogression wurde mittels der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 bestimmt. Die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme konnten die randomisierte Studienmedikation über die Krankheitsprogression hinaus erhalten, falls sie nach Ermessen des Prüfarztes davon profitierten. Nach Abbruch der randomisierten Studienmedikation konnten in beiden Behandlungsarmen Folgetherapien gegeben werden. Es gab keine Einschränkung bezüglich der Folgetherapie. Im Chemotherapiearm bestand darüber hinaus die Möglichkeit, beim Eintritt der bestätigten Krankheitsprogression zu einer Behandlung mit Osimertinib zu wechseln. Insgesamt wechselten zum Zeitpunkt der letzten im Dossier

verfügbaren Studienanalyse (2. Datenschnitt, siehe unten) bereits 94 (67,1 %) der Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm in den Osimertinibarm.

In der Studie AURA3 sind mehrere Analysen geplant: primäre Analyse (maßgeblich für den Endpunkt PFS) und 3 Interimsanalysen (für den Endpunkt Gesamtüberleben). Entsprechend dem Amendement 3 zum Studienprotokoll vom 21.03.2016 sollte die primäre Analyse nach 221 Krankheitsprogressionen erfolgen. Der Datenschnitt für diese Analyse wurde am 15.04.2016 durchgeführt und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als 1. Datenschnitt bezeichnet.

Im gleichen Amendement zum Protokoll war festgelegt, dass die Auswertung des Gesamtüberlebens (erste Interimsanalyse) etwa 4 Monate nach der primären Analyse durchgeführt werden soll. Dieser Datenschnitt fand am 02.09.2016 statt und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als 2. Datenschnitt bezeichnet. In Abschnitt 2.4.1 ist beschrieben, zu welchem Datenschnitt und für welche Endpunkte Daten zur Verfügung stehen.

Die Studie AURA3 ist noch laufend. Weitere 2 Analysen sollen durchgeführt werden, nachdem etwa 50 % (zweite Interimsanalyse) beziehungsweise 70 % der Patientinnen und Patienten (dritte Interimsanalyse) verstorben sind.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie AURA3

Einsatz von der nicht zugelassenen Kombination aus Carboplatin + Pemetrexed

Wie oben beschrieben bestand die randomisierte Studienbehandlung im Vergleichsarm aus Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed.

Für etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten (ca. 31 % [n = 87] des Osimertinibarms bzw. ca. 33 % (n = 45) des Vergleichsarms) wurde vor der Randomisierung im Falle einer Zuteilung zum Vergleichsarm eine Therapie mit Cisplatin + Pemetrexed festgelegt, für die übrigen Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Carboplatin + Pemetrexed.

Während Pemetrexed [5] und Cisplatin [8] im untersuchten Anwendungsgebiet zugelassen sind, ist Carboplatin nicht zur Behandlung des NSCLC zugelassen [6].

Carboplatin ist gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie in diesem Anwendungsgebiet nur für Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen (zum Beispiel vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) verordnungsfähig [7]. In der Studie AURA3 war die Behandlung mit Carboplatin + Pemetrexed nicht explizit nach diesen Kriterien eingeschränkt. Vielmehr sind in den Studienunterlagen keine Kriterien für die Wahl zwischen Carboplatin oder Cisplatin angegeben.

Auf Basis der Studienunterlagen ist dabei nicht darauf zu schließen, dass für den Großteil der Patientinnen und Patienten, die mit Carboplatin behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen (nach Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie zur Off-Label-Indikation) bestand. So war die Studienteilnahme bei einer insuffizienten Organfunktion grundsätzlich nicht erlaubt. Der Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit Hörschädigung oder Übelkeit (jeglichen Schweregrades) lag zu Studienbeginn bei 0,7 % beziehungsweise 7,9 %.

Im Dossier liegen darüber hinaus keine Daten zu Charakteristika derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die mit Carboplatin beziehungsweise Cisplatin behandelt wurden, sodass nicht nachvollzogen werden kann, ob bestimmte Charakteristika wie Alter oder Komorbiditäten ausschlaggebend für die Entscheidung zwischen Carboplatin oder Cisplatin waren. Es kann jedoch ausgeschlossen werden, dass ein schlechter Allgemeinzustand, der in der Versorgung eine Rolle bei der Wahl zwischen Carboplatin und Cisplatin spielt, zu den Entscheidungskriterien gehörte, da in die Studie AURA3 ausschließlich Patientinnen und Patienten im guten Allgemeinzustand (WHO Leistungsstatus 0-1) eingeschlossen wurden. Es bleibt insgesamt unklar, nach welchen Entscheidungskriterien die Wahl zwischen der Therapie mit Carboplatin oder Cisplatin stattgefunden hat.

Auch in der Beratung des G-BA wurde erläutert, dass die Voraussetzungen für die Off-Label-Indikation von Carboplatin im Dossier nachzuweisen sind, beispielsweise indem die Erwägungen bei der Entscheidung zwischen Carboplatin oder Cisplatin dargelegt werden. Darüber hinaus wurde angegeben, dass für den Nachweis auch Ein- und Ausschlusskriterien oder andere Angaben aus dem Studienprotokoll geeignet sein können [9]. Jedoch macht der pU in seinem Dossier keine entsprechenden Angaben dazu und thematisiert nicht, ob die Behandlung mit Carboplatin in der Studie AURA3 den Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie entsprach.

Umsetzung der zytotoxischen Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Der G-BA hat für die Bewertung von Osimertinib eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Studie AURA3 standen den Prüfarzten die Optionen Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed zur Verfügung. Sie hatten daher keine Entscheidungsfreiheit hinsichtlich des Kombinationspartners für das Platinderivat. Tatsächlich sind im Anwendungsgebiet weitere Kombinationspartner für die Platinderivate zugelassen (zum Beispiel Docetaxel [10] oder Paclitaxel [11]), sodass die Festlegung einer zytotoxischen Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes eine Auswahlmöglichkeit unter diesen mehreren Therapieoptionen beinhaltet. Zudem sind auch verschiedene Monotherapien im Anwendungsgebiet möglich (zum Beispiel Pemetrexed [5] oder Docetaxel [10]).

Relevante Teilpopulation der Studie

Wie oben beschrieben, ist für die Studie AURA3 nicht ableitbar, dass für den Großteil der Patientinnen und Patienten, die mit Carboplatin behandelt wurden, eine Behandlung mit

Cisplatin tatsächlich nicht angezeigt war und somit die Behandlung gemäß der Richtlinie zur Off-Label-Indikation erfolgte. Es ist auch unklar, nach welchen Kriterien die Wahl zwischen Carboplatin oder Cisplatin stattgefunden hat. Folglich entspricht die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die vor der Randomisierung eine Therapie mit Cisplatin + Pemetrexed festgelegt wurden, den Vorgaben des G-BA für die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für die Nutzenbewertung wird daher diese Cisplatin-Teilpopulation herangezogen. Da die Entscheidung darüber, welche Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin, jeweils mit Pemetrexed) gegeben werden soll, in der Studie AURA3 bereits vor der Randomisierung für alle Patientinnen und Patienten getroffen wurde, bleibt die Randomisierung auch für die Cisplatin-Teilpopulation erhalten.

Auf Basis der Studie AURA3 werden daher Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber Cisplatin + Pemetrexed getroffen.

Charakterisierung der Studienpopulation

Die Charakteristika der Studienpopulation sind nur für die Gesamtpopulation der Studie AURA3 verfügbar und werden im Anhang B (Tabelle 24) dargestellt. In die Studie AURA3 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt, überwiegend weiblich (etwa 66 %) und asiatischer Herkunft (ca. 65 %). Fast alle Patientinnen und Patienten hatten eine metastasierende Erkrankung, bei ca. 65 % lagen Hirnmetastasen vor. Die Teilnehmenden waren zu Studienbeginn in einem sehr guten oder guten Allgemeinzustand (WHO-Leistungsstatus 0 beziehungsweise 1). Im Osimertinibarm war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch zum 2. Datenschnitt mit 54,8 % niedriger als im Vergleichsarm mit 93,6 %. Der häufigste Grund für den Therapieabbruch war in beiden Studienarmen die Krankheitsprogression.

Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
AURA3	
Mortalität	
Gesamtüberleben	alle 6 Wochen ^a nach Krankheitsprogression oder Behandlungsende Zusätzlich innerhalb von 2 Wochen nach jedem Datenschnitt für die Überlebenszeitanalyse
Morbidität	
Symptomatik	
EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen	alle 6 Wochen ^a , bei Therapieabbruch und Progression; Erhebung bis zum Studienende
EORTC-QLQ-LC13	wöchentlich bis einschließlich Woche 3, danach alle 3 Wochen ^a sowie bei Therapieabbruch und Progression; Erhebung bis zum Studienende
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	alle 6 Wochen ^a , bei Therapieabbruch und Progression; Erhebung bis zum Studienende
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen	alle 6 Wochen ^a , bei Therapieabbruch und Progression; Erhebung bis zum Studienende
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation; anschließend nur Erfassung von vom Prüfarzt als behandlungsassoziiert eingeschätzten SUE bis zur Krankheitsprogression ^b
<p>a: relativ zum Datum der Randomisierung</p> <p>b: für Patientinnen und Patienten, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Krankheitsprogression abgebrochen haben.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; 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; vs.: versus</p>	

Angaben zur mittleren und medianen Behandlungsdauer in der Studie sind nur für die Gesamtpopulation verfügbar und werden im Anhang B Tabelle 25 dargestellt.

Zum 1. Datenschnitt war die mediane Behandlungsdauer für die Gesamtpopulation der Studie im Osimertinibarm mit 8,1 Monaten doppelt so lang wie im Vergleichsarm (4,2 Monate). Zum 2. Datenschnitt hat sich der Unterschied mit 11,4 versus 4,2 Monaten weiter vergrößert. Der Unterschied in den Behandlungsdauern ergibt sich dabei aus unterschiedlichen Therapieabbruchraten aufgrund von Krankheitsprogression sowie der unterschiedlichen maximalen Behandlungsdauer in den jeweiligen Studienarmen (Osimertinib: keine Einschränkung, Vergleichsarm: 6 Zyklen [Tabelle 7]).

Für die Endpunkte des Gesamtüberlebens, der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Daten auch nach dem Ende der Therapie mit der randomisierten Studienmedikation und nach einem möglichen Therapiewechsel von Chemotherapie auf Osimertinib bis zum Studienende erhoben. Zur Beobachtungsdauer liegen für die einzelnen Endpunkte keine Angaben im Dossier vor, auch nicht für die Gesamtpopulation.

Die Unterschiede in Beobachtungsdauern für die Nebenwirkungen sind vermutlich in der Größenordnung ähnlich den Unterschieden in der Behandlungsdauer, da diese Endpunkte (ausgenommen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE]) 28 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation erhoben wurden. Die SUE wurden zusätzlich zu dieser Beobachtungsphase noch bis zur Krankheitsprogression erfasst, falls sie nach Einschätzung des Prüfarztes mit der Therapie assoziiert waren (siehe Tabelle 8). Insgesamt sind somit die Beobachtungszeiten zu den Nebenwirkungen systematisch verkürzt. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum beziehungsweise der Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es grundsätzlich erforderlich, dass Nebenwirkungen – wie weitere relevante Endpunkte in der Studie – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
AURA3	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf der Studienebene wird als niedrig eingestuft. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

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

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Instrumente European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13)
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Level (EQ-5D-5L)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - SUE
 - Abbruch wegen UE
 - schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

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

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte aus welchen Datenschnitten in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed

Studie	Endpunkte								
	Datenschnitt	Gesamtüberleben	Symptomatik ^{a,b} (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13)	Gesundheitszustand ^b (EQ-5D-5L VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^{b,c} (EORTC-QLQ-C30)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UE
AURA3									
1. Datenschnitt 15.04.2016	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein ^d	
2. Datenschnitt 02.09.2016	ja	nein	nein	nein	ja	ja	ja	nein ^d	
a: gemessen über Symptomskalen b: MMRM zu Woche 24 c: gemessen über und Funktionsskalen d: keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus									

Die für die Teilpopulation verfügbaren Daten für die eingeschlossenen Endpunkte stammen aus verschiedenen Datenschnitten. Für die Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU Ergebnisse des 1. Datenschnitts (15.04.2016) vor, für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen - Ergebnisse des 2. Datenschnitt (02.09.2016). Für diese Endpunkte wird der Auswertungszeitpunkt Woche 24 herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Bereits zum 1. Datenschnitt waren entsprechend den Angaben in den Studienunterlagen alle Patientinnen und Patienten 24 Wochen beobachtet worden, die Ergebnisse für diese Endpunkte unterschieden sich damit nicht zwischen beiden Datenschnitten.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Symptomatik ^{a,b} (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13)	Gesundheitszustand ^b (EQ-5D-5L VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^{b,c} (EORTC-QLQ-C30)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UE
AURA3	N	H ^d	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^g	H ^h	H ^g	- ⁱ

a: gemessen über Symptomskalen
 b: MMRM zu Woche 24 (1. Datenschnitt 15.04.2016)
 c: gemessen über Funktionsskalen
 d: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die von der Behandlung mit Chemotherapie auf die Behandlung mit Osimertinib wechselten (in der Gesamtpopulation: 67,1 % bis zum 2. Datenschnitt 02.09.2016)
 e: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die von der Behandlung mit Chemotherapie auf die Behandlung mit Osimertinib wechselten (in der Gesamtpopulation: 31,4 % bis zu Woche 24 [1. Datenschnitt 15.04.2016])
 f: wegen unvollständiger Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte); im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebögen
 g: potenziell großer Unterschied in potenziell informativen Zensierungen zwischen den Behandlungsgruppen
 h: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
 i: keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; H: hoch; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; N: niedrig; 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; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Nachfolgend wird die Einstufung des Verzerrungspotenzials jeweils für die relevante Teilpopulation (Cisplatin + Pemetrexed) beschrieben. Der pU hat die Bewertung auf Basis der Gesamtpopulation der Studie vorgenommen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird wegen dem hohen Anteil an Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die nach einer Progression auf Osimertinib wechselten, als hoch eingestuft. Der pU stuft das Gesamtüberleben ebenfalls als potenziell hoch verzerrt ein (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Für die Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns, des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in die Analyse gingen (ca. 18 % bis

26 % im Osimertinibarm, ca. 7 % bis 20 % im Vergleichsarm) sowie aufgrund des Therapiewechsels als hoch eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Der pU stuft das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte ebenfalls als hoch ein.

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen (SUE und schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) wird das Verzerrungspotenzial wegen hoher Anteile an Beobachtungen mit potenziell informativer Zensierung als hoch bewertet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist das Verzerrungspotenzial wegen fehlender Verblindung ebenfalls hoch. Der pU stuft das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte ebenso als hoch ein.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Osimertinib mit Cisplatin + Pemetrexed bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR sowie einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt, zusammen. Die Auswertungen zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität basieren auf dem 1. Datenschnitt (15.04.2016), die Auswertungen zu Gesamtüberleben und Nebenwirkungen auf dem 2. Datenschnitt (02.09.2016). Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind für die relevante Teilpopulation nicht verfügbar. Für die Gesamtpopulation liegt lediglich eine Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben vor. Diese ist ergänzend in Anhang D dargestellt. Die übrigen Ergebnisse für die Gesamtpopulation werden im Anhang B und Anhang C ergänzend dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib		Cisplatin + Pemetrexed		Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
AURA3					
Mortalität					
Gesamtüberleben	87	n. e. [n. e.; n. e.] 19 (21,8)	45	n. e. [17,81; n. e.] 10 (22,2)	0,92 [0,44; 2,07]; 0,838
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	87	0,26 [k. A.] 86 (98,6)	45	0,10 [k. A.] 45 (100)	–
SUE	87	19,81 [k. A.] 20 (23,0)	45	n. e. [k. A.] 12 (26,7)	0,47 [0,23; 1,00]; 0,050
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	87	19,81 [k. A.] 24 (27,6)	45	9,79 [k. A.] 22 (48,9)	0,28 [0,16; 0,51]; <0,001
spezifische UE	Die Daten liegen ausschließlich für die Gesamtpopulation vor und dort nur unvollständig.				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Abbruch wegen UE	87	9 (10,3)	45	7 (15,6)	0,67 [0,27; 1,67]; 0,419
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [12]) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A. keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, MMRM) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib			Cisplatin + Pemetrexed			Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed
	N ^a	Werte Studien- beginn MW ^b (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW ^b (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
AURA3							
Morbidity							
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen)							
Fatigue	71	28,3 (25,60)	-6,83 (2,06)	39	28,2 (22,49)	7,95 (2,77)	-14,78 [-21,57; -8,00]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,85 [-1,25; -0,44]
Übelkeit und Erbrechen	71	5,4 (11,88)	-2,62 (1,21)	39	6,4 (12,46)	6,04 (1,61)	-8,66 [-12,63; -4,70]; <0,001 Hedges' g ^e : -0,85 [-1,25; -0,44]
Schmerzen	71	23,0 (25,88)	-11,01 (1,97)	39	23,5 (24,40)	-2,96 (2,64)	-8,05 [-14,52; -1,57]; 0,015 Hedges' g ^e : -0,48 [-0,88; -0,09]
Appetitverlust	71	17,8 (26,33)	-5,53 (2,33)	39	24,8 (30,32)	5,79 (3,12)	-11,32 [-18,98; -3,65]; 0,004 Hedges' g ^e : -0,57 [-0,97; -0,17]
Diarrhoe	71	9,9 (16,32)	1,68 (1,61)	39	11,1 (20,71)	-2,63 (2,15)	4,31 [-0,97; 9,60]; 0,109
Dyspnoe	71	23,5 (26,66)	-8,98 (2,02)	39	23,1 (18,97)	2,18 (2,71)	-11,15 [-17,79; -4,51]; 0,001 Hedges' g ^e : -0,65 [-1,05; -0,25]
Schlaflosigkeit	71	26,3 (29,77)	-12,47 (2,08)	39	26,5 (24,40)	1,19 (2,79)	-13,66 [-20,51; -6,80]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,77 [-1,18; -0,37]

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, MMRM) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib			Cisplatin + Pemetrexed			Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^a	Werte Studien- beginn MW ^b (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW ^b (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SE)	
Verstopfung	71	15,0 (23,09)	-3,96 (1,88)	39	17,1 (24,03)	3,10 (2,52)	-7,06 [-13,24; -0,88]; 0,025 Hedges' g ^e : -0,44 [-0,84; -0,05]
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)							
Dysphagie	70	4,3 (11,24)	0,32 (1,18)	42	1,6 (7,18)	4,38 (1,54)	-4,06 [-7,89; -0,23]; 0,038 Hedges' g ^e : -0,40 [-0,79; -0,02]
Dyspnoe	70	19,8 (16,70)	-6,28 (1,41)	42	21,4 (20,88)	1,42 (1,83)	-7,70 [-12,23; -3,17]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,65 [-1,04; -0,25]
Alopezie	70	5,2 (13,47)	-1,83 (1,16)	42	5,6 (12,57)	5,34 (1,51)	-7,17 [-10,91; -3,44]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,73 [-1,12; -0,33]
Hämoptyse	70	4,8 (13,05)	-2,35 (0,46)	42	4,8 (17,38)	-0,86 (0,60)	-1,49 [-2,96; -0,01]; 0,048 Hedges' g ^e : -0,38 [-0,77; 0,00]
Husten	70	29,5 (25,72)	-11,46 (1,73)	42	30,2 (31,07)	-8,19 (2,25)	-3,27 [-8,85; 2,31]; 0,250
periphere Neuropathie	70	8,1 (17,43)	-1,79 (1,44)	42	11,1 (21,67)	2,06 (1,88)	-3,84 [-8,50; 0,82]; 0,106
Schmerzen (Arm/Schulter)	70	15,7 (21,02)	-7,91 (1,53)	42	18,3 (22,33)	-0,47 (1,99)	-7,44 [-12,37; -2,51]; 0,003 Hedges' g ^e : -0,57 [-0,96; -0,18]

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, MMRM) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib			Cisplatin + Pemetrexed			Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^a	Werte Studien- beginn MW ^b (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW ^b (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SE)	
Schmerzen (andere)	70	19,0 (23,10)	-6,98 (1,71)	42	21,4 (27,37)	-0,57 (2,22)	-6,42 [-11,92; -0,91]; 0,022 Hedges' g ^e : -0,44 [-0,83; -0,06]
Schmerzen (Brust)	70	15,7 (23,21)	-6,48 (1,43)	42	15,9 (19,81)	0,20 (1,86)	-6,68 [-11,29; -2,07]; 0,005 Hedges' g ^e : -0,55 [-0,94; -0,16]
Mundschmerzen	70	3,8 (10,68)	2,02 (1,41)	42	8,7 (16,56)	7,28 (1,85)	-5,26 [-9,85; -0,68]; 0,025 Hedges' g ^e : -0,44 [-0,82; -0,05]
Gesundheitszustand EQ-5D-5L VAS	64	73,5 (19,64)	4,01 (1,81)	36	66,3 (22,21)	-2,86 (2,41)	6,94 [0,99; 12,89]; 0,022 Hedges' g ^e : 0,47 [0,06; 0,89]

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, MMRM) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib			Cisplatin + Pemetrexed			Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed
	N ^a	Werte Studien- beginn MW ^b (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW ^b (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen							
globaler Gesundheitsstatus	71	65,3 (21,78)	7,57 (1,81)	39	61,5 (24,97)	-4,30 (2,43)	11,86 [5,91; 17,82]; < 0,001 Hedges' g ^e : 0,77 [0,37; 1,18]
körperliche Funktion	71	81,6 (18,26)	4,52 (1,75)	39	83,8 (18,84)	-5,80 (2,36)	10,32 [4,54; 16,10]; < 0,001 Hedges' g ^e : 0,69 [0,29; 1,09]
Rollenfunktion	71	80,8 (25,77)	4,17 (2,33)	39	79,9 (26,81)	-9,83 (3,13)	14,00 [6,33; 21,67]; < 0,001 Hedges' g ^e : 0,71 [0,31; 1,11]
emotionale Funktion	71	78,5 (20,30)	9,17 (1,53)	39	72,4 (23,81)	2,26 (2,06)	6,90 [1,85; 11,95]; 0,008 Hedges' g ^e : 0,53 [0,13; 0,93]
kognitive Funktion	71	89,4 (14,97)	1,94 (1,46)	39	88,5 (14,38)	-5,30 (1,96)	7,23 [2,43; 12,04]; 0,003 Hedges' g ^e : 0,58 [0,19; 0,98]
soziale Funktion	71	85,9 (23,00)	5,07 (1,90)	39	82,1 (25,18)	-7,56 (2,55)	12,63 [6,37; 18,89]; < 0,001 Hedges' g ^e : 0,78 [0,38; 1,19]

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, MMRM) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: definiert als letzter Messwert vor der ersten Einnahme der Studienmedikation c: MMRM d: eigene Berechnung basierend auf Effektschätzung der Mittelwertdifferenz und KI des MMRM aus Angaben zu Änderungen im Studienverlauf</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13; Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>

Aus den vorliegenden Daten können für alle Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Der pU nimmt eine Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib auf Basis der Gesamtpopulation der Studie AURA3 vor. Für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Bewertung präsentiert der pU zwar Ergebnisse in Form von Subgruppenanalysen, leitet daraus aber keinen Zusatznutzen für diese Teilpopulation ab. Eine zusammenfassende Beschreibung, inwieweit die Bewertung der Endpunkte in der vorliegenden Nutzenbewertung (auf Basis der relevanten Teilpopulation) von derjenigen des pU (auf Basis der Gesamtpopulation) abweicht, findet sich am Ende dieses Abschnitts.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidity

Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 erhoben. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die mittlere Veränderung der Werte zu Woche 24 gegenüber dem Studienbeginn betrachtet (gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM)-Analyse) (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Verstopfung (gemessen über EORTC-QLQ-C30) sowie Dysphagie, Dyspnoe, Alopezie, Hämoptyse und Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (andere),

Schmerzen (Brust) und Mundschmerzen (gemessen über EORTC-QLQ-LC13) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit und Alopezie (gemessen über EORTC-QLQ-C30) sowie Dyspnoe (gemessen über EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13) liegt das Konfidenzintervall für das Hedges' g dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed.

Für die Endpunkte Schmerzen, Appetitverlust, Verstopfung (gemessen über EORTC-QLQ-C30) sowie Dysphagie, Hämoptyse, Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (andere), Schmerzen (Brust) und Mundschmerzen (gemessen über EORTC-QLQ-LC13) liegt das Konfidenzintervall für das Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die weiteren Endpunkte zur Symptomatik (Diarrhö, Husten und periphere Neuropathie) zeigen sich keine statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit für keinen weiteren Endpunkt der Symptomatik belegt.

Gesundheitszustand

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mittels der VAS des EQ-5D-5L erhoben. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die mittlere Veränderung der Werte zu Woche 24 gegenüber dem Studienbeginn betrachtet (MMRM-Analyse) (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). In dieser Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed. Jedoch liegt das Konfidenzintervall für das Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC-QLQ-C30 erhoben. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die mittlere Veränderung der Werte zu Woche 24 gegenüber dem Studienbeginn betrachtet (MMRM) (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Für alle Endpunkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib.

Das Konfidenzintervall für das Hedges' g für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion liegt dabei vollständig außerhalb der Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diese Komponenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed.

Für die Endpunkte emotionale Funktion und kognitive Funktion liegt das Konfidenzintervall für das Hedges' g dagegen nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Ein Zusatznutzen für diese Endpunkte ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed.

Spezifische UE

Für die Auswahl spezifischer UE liegen im Dossier für die relevante Teilpopulation keine Daten vor. Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation sind in Anhang C dargestellt. Jedoch sind die vorliegenden Daten auch für die Gesamtpopulation unvollständig (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

In der Gesamtpopulation zeigen sich vorwiegend Effekte zugunsten von Osimertinib. Bezüglich einzelner spezifischer UE (z. B. Infektionen und Diarrhö) zeigen sich Effekte zuungunsten von Osimertinib. Wie sich die Effekte für spezifische UE in der relevanten Teilpopulation darstellen ist zwar unklar. Auf Basis der für die Gesamtpopulation vorliegenden Informationen kann jedoch ausgeschlossen werden, dass sich für die Teilpopulation in der Gesamtschau Nachteile von Osimertinib gegenüber der Vergleichstherapie ergeben.

Vergleich mit der Bewertung des pU

Gesamtüberleben

Bei dem Endpunkt Gesamtüberleben liegt für die relevante Teilpopulation sowie auch für die vom pU betrachtete Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Während in der vorliegenden Bewertung der Zusatznutzen von Osimertinib damit nicht belegt ist, leitet der pU unter Hinzunahme der Ergebnisse des von ihm zusätzlich vorgelegten Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für alle Endpunkte der Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-CL13), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) sowie zum Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) legt der pU zusätzlich zu der MMRM-Analyse Responderanalysen zur Zeit bis zur Verschlechterung und zur Verbesserungsrate vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Er betrachtet diese Analysen als gleichwertig und zieht alle zur Bestimmung des Zusatznutzens heran.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird als relevante Analyse die MMRM-Analyse herangezogen. Ergebnisse der vom pU zusätzlich durchgeführten Analysen sind in Anhang A dargestellt. Das Ergebnis der MMRM-Analyse wird nicht durch die vom pU zusätzlich dargestellten Responderanalysen infrage gestellt. Die Ergebnisse sind über die Analysen hinweg weitgehend konsistent. Dies verdeutlicht die schematische Übersicht über die Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die relevante Teilpopulation (siehe Tabelle 22 und Tabelle 23 in Anhang A).

Insgesamt leitet der pU auf Basis der Gesamtpopulation einen Hinweis für einen Zusatznutzen von Osimertinib für alle Endpunkte aus Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ab, während in der vorliegenden Nutzenbewertung in der relevanten Teilpopulation der Studie nur für einzelne Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet wird (siehe Tabelle 14).

Endpunkte zu Nebenwirkungen

Für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen leitet der pU auf Basis der Gesamtpopulation jeweils einen Hinweis für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie ab. Dagegen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ein Zusatznutzen nur für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) abgeleitet.

Für die Auswahl spezifischer UE liegen im Dossier keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Auch die Daten für die Gesamtpopulation sind im Dossier unvollständig. Der pU betrachtet zwar für die Gesamtpopulation einige UE von besonderem Interesse, leitet daraus aber keinen höheren oder geringeren Schaden für Osimertinib ab.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die relevante Teilpopulation liegen keine Daten zu Subgruppenanalysen vor. Aufgrund von informativer Zensierung und des hohen Anteils von Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel von dem Vergleichsarm auf eine Folgebehandlung mit Osimertinib wären sie jedoch auch nicht sinnvoll interpretierbar (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für die relevante Teilpopulation auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [13].

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

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt für Osimertinib im Vergleich mit Cisplatin + Pemetrexed bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR sowie einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt, folgende Bewertungen:

- jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Alopezie, globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion
- ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3).

Für spezifische UE liegen für die relevante Teilpopulation keine Daten vor.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte der Symptomatik

Die Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei einzelnen Symptomen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Alopezie des EORTC-QLQ-C30 beziehungsweise des EORTC QLQ-LC13, für die sich ein Zusatznutzen zeigt, handelt, hängt von der Schwere des jeweiligen Symptoms ab. Um die Schwere dieser Symptome einschätzen zu können, wurden mangels sonstiger Informationen annäherungsweise die in der Studie AURA3 erfassten Ergebnisse zu häufigen UE nach CTCAE-Schweregraden herangezogen. Diese liegen dabei nur für die Gesamtpopulation vor.

Auf die gesamte Studienpopulation bezogen waren die entsprechenden UE überwiegend nicht schwer (CTCAE-Grade 1 und 2) oder traten überhaupt nicht auf. Die Ergebnisse der

Symptome werden dementsprechend der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Diese Einordnung weicht von der Einschätzung des pU ab, der die dargestellten Symptome als schwerwiegend bezeichnet.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed

Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed Mediane Zeit bis zum Ereignis Ereignisanteil bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,92 [0,44; 2,07]; p = 0,838	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik		
EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen)		
Fatigue	mittlere Veränderung: -6,83 vs. 7,95 MD: -14,78 [-21,57; -8,00]; p < 0,001 Hedges´g ^c : -0,85 [-1,25; -0,44] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Übelkeit und Erbrechen	mittlere Veränderung: -2,62 vs. 6,04 MD: -8,66 [-12,63; -4,70]; p < 0,001 Hedges´g ^c : -0,85 [-1,25; -0,44] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Schmerzen	mittlere Veränderung: -11,01 vs. -2,96 MD: -8,05 [-14,52; -1,57]; p = 0,015 Hedges´g ^c : -0,48 [-0,88; -0,09]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	mittlere Veränderung: -5,53 vs. 5,79 MD: -11,32 [-18,98; -3,65]; p = 0,004 Hedges´g ^c : -0,57 [-0,97; -0,17]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhoe	mittlere Veränderung: 1,68 vs. -2,63 MD: 4,31 [-0,97; 9,60]; p = 0,109	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	mittlere Veränderung: -8,98 vs. 2,18 MD: -11,15 [-17,79; -4,51]; p = 0,001 Hedges´g ^c : -0,65 [-1,05; -0,25] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Schlaflosigkeit	mittlere Veränderung: -12,47 vs. 1,19 MD: -13,66 [-20,51; -6,80]; p < 0,001 Hedges´g ^c : -0,77 [-1,18; -0,37] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Verstopfung	mittlere Veränderung: -3,96 vs. 3,10 MD: -7,06 [-13,24; -0,88]; p = 0,025 Hedges´g ^c : -0,44 [-0,84; -0,05]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed Mediane Zeit bis zum Ereignis Ereignisanteil bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen)		
Dysphagie	mittlere Veränderung: 0,32 vs. 4,38 MD: -4,06 [-7,89; -0,23]; p = 0,038 Hedges´g ^c : -0,40 [-0,79; -0,02]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	mittlere Veränderung: -6,28 vs. 1,42 MD: -7,70 [-12,23; -3,17]; p < 0,001 Hedges´g ^c : -0,65 [-1,04; -0,25] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Alopezie	mittlere Veränderung: -1,83 vs. 5,34 MD: -7,17 [-10,91; -3,44]; p < 0,001 Hedges´g ^c : -0,73 [-1,12; -0,33] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Hämoptyse	mittlere Veränderung: -2,35 vs. -0,86 MD: -1,49 [-2,96; -0,01]; p = 0,048 Hedges´g ^c : -0,38 [-0,77; 0,00]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten	mittlere Veränderung: -11,46 vs. -8,19 MD: -3,27 [-8,85; 2,31]; p = 0,250	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
periphere Neuropathie	mittlere Veränderung: -1,79 vs. 2,06 MD: -3,84 [-8,50; 0,82]; p = 0,106	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Arm/Schulter)	mittlere Veränderung: -7,91 vs. -0,47 MD: -7,44 [-12,37; -2,51]; p = 0,003 Hedges´g ^c : -0,57 [-0,96; -0,18]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (andere)	mittlere Veränderung: -6,98 vs. -0,57 MD: -6,42 [-11,92; -0,91]; p = 0,022 Hedges´g ^c : -0,44 [-0,83; -0,06]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Brust)	mittlere Veränderung: -6,48 vs. 0,20 MD: -6,68 [-11,29; -2,07]; p = 0,005 Hedges´g ^c : -0,55 [-0,94; -0,16]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Mundschmerzen	mittlere Veränderung: 2,02 vs. 7,28 MD: -5,26 [-9,85; -0,68]; p = 0,025 Hedges´g ^c : -0,44 [-0,82; -0,05]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed Mediane Zeit bis zum Ereignis Ereignisanteil bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitszustand		
EQ-5D-5L VAS	mittlere Veränderung: 4,01 vs. -2,86 MD: 6,94 [0,99; 12,89]; p = 0,022 Hedges´g ^c : 0,47 [0,06; 0,89]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen)		
globaler Gesundheitsstatus	mittlere Veränderung: 7,57 vs. -4,30 MD: 11,86 [5,91; 17,82]; p < 0,001 Hedges´g ^c : 0,77 [0,37; 1,18] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
körperliche Funktion	mittlere Veränderung: 4,52 vs. -5,80 MD: 10,32 [4,54; 16,10]; p < 0,001 Hedges´g ^c : 0,69 [0,29; 1,09] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Rollenfunktion	mittlere Veränderung: 4,17 vs. -9,83 MD: 14,00 [6,33; 21,67]; p < 0,001 Hedges´g ^c : 0,71 [0,31; 1,11] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
emotionale Funktion	mittlere Veränderung: 9,17 vs. 2,26 MD: 6,90 [1,85; 11,95]; p = 0,008 Hedges´g ^c : 0,53 [0,13; 0,93]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	mittlere Veränderung: 1,94 vs. -5,30 MD: 7,23 [2,43; 12,04]; p = 0,003 Hedges´g ^c : 0,58 [0,19; 0,98]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	mittlere Veränderung: 5,07 vs. -7,56 MD: 12,63 [6,37; 18,89]; p < 0,001 Hedges´g ^c : 0,78 [0,38; 1,19] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed Mediane Zeit bis zum Ereignis Ereignisanteil bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUE	Median: 19,81 vs. n. e. HR: 0,47 [0,23; 1,00]; p = 0,050	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Median: 19,81 vs. 9,79 HR: 0,28 [0,16; 0,51]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UE	Ereignisanteil: 10,3 % vs. 15,6 % RR: 0,67 [0,27; 1,67]; p = 0,419	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
spezifische UE	Daten liegen ausschließlich für die Gesamtpopulation vor, und hier nur unvollständig	
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Osimertinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptome (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Alopezie): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich 	–
spezifische UE - Daten liegen ausschließlich für die Gesamtpopulation vor und hier nur unvollständig	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte. Es zeigt sich bei den Symptomen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Alopezie jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Darüber hinaus gibt es einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei einzelnen Aspekten der Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktionen). Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) gibt es einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Osimertinib mit dem Ausmaß erheblich.

Aufgrund fehlender Angaben zu den spezifischen UE für die relevante Teilpopulation liegt auf Seite der negativen Effekte eine Unsicherheit vor. Es ist jedoch auf Basis der vorliegenden Ergebnisse nicht anzunehmen, dass die Effekte in der Teilpopulation das Ausmaß derart in Frage stellen können, dass insgesamt nur ein geringer Zusatznutzen von Osimertinib resultiert.

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR sowie einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR sowie einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie) <p>oder gegebenenfalls</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Best supportive Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie. 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen ^b
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: In der relevanten Teilpopulation der Studie AURA3 wurde in der Vergleichstherapie Cisplatin + Pemetrexed untersucht. Aussagen im Vergleich zu weiteren Therapien, die durch die Therapie nach Maßgabe des Arztes umfasst sind, sind auf Basis der Studie nicht möglich. EGFR: epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Osimertinib ableitet (siehe Abschnitt 2.7.2.8.2).

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

AstraZeneca. A phase III, open-label, randomized study of AZD9291 (osimertinib) versus platinum-based doublet chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer whose disease has progressed with previous epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy and whose tumours harbour a T790M mutation within the epidermal growth factor receptor gene (AURA3): study D5160C00003; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

AstraZeneca. A phase III, open-label, randomized study of AZD9291 (osimertinib) versus platinum-based doublet chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer whose disease has progressed with previous epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy and whose tumours harbour a T790M mutation within the epidermal growth factor receptor gene (AURA3): study D5160C00003; clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 2016.

AstraZeneca. AZD9291 versus platinum-based doublet-chemotherapy in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (AURA3): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.01.2017 [Zugriff: 08.02.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02151981>.

AstraZeneca. A phase III, open label, randomized study of AZD9291 versus platinum-based doublet chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer whose disease has progressed with previous epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy and whose tumours harbour a T790M mutation within the epidermal growth factor receptor gene (AURA3) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 08.02.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=NCT02151981>.

AstraZeneca Pharmaceuticals. A phase III, open-label, randomized study of AZD9291 (osimertinib) versus platinum-based doublet chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer whose disease has progressed with previous epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy and whose tumours harbour a T790M mutation within the epidermal growth factor receptor gene (AURA3): study D5160C00003; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376(7): 629-640.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der G-BA hat für Patientinnen und Patienten mit NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR, nach einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie)

oder gegebenenfalls

- Best supportive Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie.

Abweichend von der Festlegung des G-BA benennt der pU für Osimertinib bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR ausschließlich Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed als Vergleichstherapie.

Eine Kombination aus Cisplatin und Pemetrexed beziehungsweise Carboplatin und Pemetrexed stellen zwar mögliche Therapieoptionen innerhalb der Therapie nach Maßgabe des Arztes dar, jedoch bestehen im Anwendungsgebiet weitere Therapieoptionen. Die Einschränkung der Vergleichstherapie durch den pU ausschließlich auf Cisplatin + Pemetrexed und Carboplatin + Pemetrexed führt deswegen dazu, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes nicht vollständig abgebildet ist. Des Weiteren schließt der pU BSC nicht in seine Vergleichstherapie ein. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat, da die vom G-BA genannten Optionen (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes oder BSC) für die einzelnen Patientinnen und Patienten nicht zwingend gleichwertige Alternativen darstellen.

Zusätzlich berücksichtigt der pU in seiner Definition der Vergleichstherapie nicht, dass eine zytotoxische Therapie unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie erfolgen soll. Dies hat insofern eine Relevanz, als Carboplatin nicht zur Behandlung des NSCLC zugelassen ist [6]. Carboplatin ist aber gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie in diesem Anwendungsgebiet (als Kombinations-therapie) verordnungsfähig, jedoch ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen (zum Beispiel vorbestehende

Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) [7].

Die vorliegende Nutzenbewertung wird für die von G-BA genannte zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführt. Dabei wird in den Studien die Umsetzung der Therapie nach Maßgabe des Arztes überprüft. Insofern Carboplatin in den Studien verabreicht wird, ist darüber hinaus zu prüfen, ob die Gabe der Therapie entsprechend der Arzneimittel-Richtlinie erfolgte.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinom, bei denen eine nachgewiesene T790M-Mutation vorlag, zu bewerten. Die Bewertung soll auf der Grundlage aktueller klinischen Evidenz zu patientenrelevanten Endpunkten hinsichtlich Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit erfolgen.

In seiner Definition der Fragestellung geht der pU dabei darauf ein, dass er seine Bewertung auf Daten der RCT AURA3 und – unterstützend – auf dem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien (vom pU als „adjustierter historischer Vergleich“ genannt) basiert. Entsprechend seinem Vorgehen legt er Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach direkt vergleichender Evidenz und weiteren Untersuchungen fest.

Die vom pU vorgelegten Daten aus dem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien sind nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Die Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen werden daher nicht kommentiert.

Der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU für die Suche nach der direkt vergleichenden Evidenz wird mit folgender Einschränkung zur Population gefolgt. Der pU schränkt in seiner Formulierung der Fragestellung die zu untersuchende Patientenpopulation nicht auf Patientinnen und Patienten ein, die bereits mit einem EGFR-TKI vorbehandelt sind und für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt. Dies hat jedoch in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Konsequenz, da die vom pU eingeschlossene Studie AURA3 eine hinsichtlich dieser 2 Kriterien richtige Patientenpopulation untersuchte.

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

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

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCT und Nicht-RCT. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

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

Studiendesign

Der pU gibt an, relevante Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials (CONSORT)-Statements darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, Patientinnen und Patienten gemäß folgender Kriterien zu charakterisieren: Alter, Geschlecht, Ethnie und Abstammung, EGFR-Mutationen, Krankheitsstadium, WHO-Leistungsstatus, Vorliegen von ZNS- oder extrathorakaler, viszeraler Metastasen, Tumorgröße zu Studienbeginn, vorangegangene Strahlentherapie, Anzahl vorheriger Therapien, eingesetzte EGFR-TKI, Dauer der letzten EGFR-TKI-Behandlung, vorherige adjuvante und neoadjuvante Vortherapie sowie Raucherstatus. Diese Kriterien sind für eine adäquate Charakterisierung der Patientenpopulation ausreichend. Es liegen allerdings im Ergebnisteil des Dossiers keine Angaben zu den Charakteristika für die relevante Teilpopulation der eingeschlossenen Studie AURA3 vor, diese Population kann damit nicht beschrieben werden. Im Anhang B des Berichts werden die Charakteristika für die Gesamtpopulation ergänzend dargestellt.

Endpunkte

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und legt dar, weshalb sie aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und

Operationalisierung. Die Auswahl und die sich daraus ergebenden Konsequenzen werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt.

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

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

Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen in Abschnitt 4.2.5.3 verzichtet.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Abschnitt 4.2.5.4 des Dossiers an, welche Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Krankheitsprogression und Tumoransprechen gerechnet wurden.

Da die Krankheitsprogression und das Tumoransprechen für die Bewertung nicht relevant sind (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3), werden die entsprechenden Sensitivitätsanalysen nicht kommentiert.

Als Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben zieht der pU den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien (vom pU als „adjustierter historischer Vergleich“ genannt) heran. Die vom pU dargestellten Ergebnisse aus diesem Vergleich sind für die Nutzenbewertung nicht relevant (siehe auch den nachfolgenden Textabschnitt zu indirekten Vergleichen). Bei Vorliegen von Daten aus RCT sind Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien auch nicht als Sensitivitätsanalysen geeignet, da die Aussagesicherheit solcher Vergleiche deutlich geringer ist.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt der pU (im Sinne der Sensitivitätsanalysen) 2 Analysen dar. Dabei handelt es sich um die Auswertungen zu Woche 24 und bis Therapieabbruch. Diese Analysen sind auch für den Endpunkt Gesundheitszustand verfügbar, den der pU abweichend von der vorliegenden Nutzenbewertung in die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet. Für die Bewertung werden die Analysen basierend auf dem Auswertungszeitpunkt Woche 24 herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Subgruppen / Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor, hauptsächlich aufgrund von informativer Zensurierung und aufgrund des hohen Anteils von Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel von dem Chemotherapiearm auf eine Folgebehandlung mit Osimertinib (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Bei

der Interpretation der Ergebnisse zu den Subgruppen spielen diese Faktoren eine besonders wichtige Rolle: In den Subgruppen kann es zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung kommen, sodass allein durch diese Verzerrung aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren können. Die Ergebnisse der für die Gesamtpopulation vorhandenen Subgruppenanalysen sind aus diesen Gründen nicht interpretierbar.

Für die relevante Teilpopulation stellt der pU aber ohnehin keine Daten dar.

Insgesamt wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert. Auf die ergänzende Darstellung der Subgruppenanalysen für die Gesamtpopulation wird ebenfalls verzichtet.

Indirekte Vergleiche

Der pU legt im Dossier zusätzlich zum direkten Vergleich auf Basis einer RCT einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Er führt diesen Vergleich auf Basis von 2 1-armigen Studien zu Osimertinib (Studien AURAex [14] und AURA2 [15]) und Patienten mit einer positiven T790M-Mutation aus dem Chemotherapiearm der Studie IMPRESS [16] mittels Propensity Score Matching durch.

Diesen Vergleich hat der pU bereits bei der ersten Bewertung von Osimertinib vorgelegt [1]. Im Gegensatz zur Erstbewertung hat der pU die Berechnungen auf Basis späterer Datenschnitte durchgeführt. Zudem betrachtet er ausschließlich Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie und stellt zusätzlich Ergebnisse ohne Propensity Score Matching dar.

Auf Basis des vorgelegten Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien lässt sich weiterhin kein Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Gründe hierfür sind bereits in der ersten Bewertung ausführlich diskutiert [1]. Des Weiteren liegen in den neuen Analysen des pU keine dramatischen Effekte vor.

Dessen ungeachtet zeigt sich anhand der vorgelegten Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben ein deutlicher Unterschied zwischen den Chemotherapiearmen aus der jetzt neu vorgelegten direkt vergleichenden RCT AURA3 und der für den Vergleich einzelner Studienarme herangezogenen RCT IMPRESS (Anhang D). Dies deutet auf relevante Unterschiede zwischen den Studien hin, zum Beispiel auf unterschiedliche Basisrisiken in den Populationen oder unterschiedliche Protokolle der RCT AURA3 beziehungsweise der Studie IMPRESS.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

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

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

Es wurde keine zusätzliche relevante Studie zu Osimertinib identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Der pU legt im Dossier zusätzlich zum direkten Vergleich auf Basis einer RCT einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien zu weiteren Untersuchungen hat der pU separate bibliografische Recherchen zu Osimertinib und zu der von ihm gewählten Vergleichstherapie „Chemotherapien nach Maßgabe des Arztes“ (siehe Abschnitt 2.7.1) durchgeführt.

Die Recherchen des pU sind nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Die Suchstrategien in MEDLINE und Embase sind nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt worden. Der pU hat für die Einschränkung der Suche auf nicht randomisierte Studien keine validierten beziehungsweise keinen adäquaten Studienfilter verwendet. Beispielsweise hat der pU selbst im vorangegangenen Dossier zu Osimertinib (A16-14) [1] 2 Publikationen für weitere Untersuchungen angegeben, die in MEDLINE mit dem dargestellten Studienfilter nicht gefunden werden [17,18].

Suche in Studienregistern

Der pU hat für Osimertinib identische Suchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCT und für die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten. Der nachfolgende Kommentar bezieht sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der vom pU gewählten Vergleichstherapie „Chemotherapien nach Maßgabe des Arztes“ (siehe Abschnitt 2.7.1).

Die Suchen des pU sind nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Die Suchstrategien in MEDLINE und Embase sind nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt worden. Der pU hat die Suche mit Suchbegriffen zum EGFR-Mutationsstatus (z. B. ClinicalTrials.gov-Suchstrategie, Modul 4 A, Anhang B, S. 357) stark eingeschränkt. Dadurch wird unter anderem der Studienregistereintrag der Studie LUX-Lung 1 (NCT00656136), welche vom pU selbst im vorangegangenen Dossier zu Osimertinib (A16-14) [1] eingeschlossen wurde, nicht identifiziert, obwohl dort auch Patientinnen und Patienten mit einem positiven EGFR-Mutationsstatus eingeschlossen wurden.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU für weitere Untersuchungen vorgelegten Studienpools wurde dennoch verzichtet, da die weiteren Untersuchungen für die vorliegende Bewertung nicht relevant sind (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Direkter Vergleich

Der pU schließt eine direkt vergleichende Studie (AURA3) für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib ein. Dies entspricht dem Studienpool der vorliegenden

Nutzenbewertung. Allerdings ist für die Nutzenbewertung nur eine Teilpopulation der Studie relevant (siehe Abschnitt 2.3.2).

Weitere Untersuchungen

In Modul 4 A legt der pU zusätzlich einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor, da nach seiner Einschätzung das Ergebnis zum Endpunkt Gesamtüberleben in der direkt vergleichenden Studien AURA3 durch den Therapiewechsel zuungunsten von Osimertinib potenziell hoch verzerrt ist.

Der vom pU vorgelegte Vergleich ist für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht relevant. Eine detaillierte Diskussion der vorgelegten Daten finden sich im Abschnitt 2.7.2.2.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der vom pU eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Nachfolgend werden ausschließlich Angaben zu der direkt vergleichenden RCT AURA3 aus Abschnitt 4.3.1.2.1 kommentiert. Auf eine Kommentierung der Angaben zu weiteren Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3.2 des Dossiers) wird verzichtet, da die Daten für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Der pU legt im Dossier Angaben zum Studiendesign und zur Patientenpopulation der Studie AURA3 für die Gesamtpopulation vor. Die Informationen zum Studiendesign sind weitgehend ausreichend. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Angaben zur Dauer der Nachbeobachtung und zum Studienverlauf – sofern vorhanden – auf Basis der Studienunterlagen ergänzt.

Die Charakterisierung der Gesamtpopulation ist zwar insgesamt weitgehend ausreichend. Im Kontext der Frage der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ist jedoch eine nähere Charakterisierung der Teilpopulationen (Carboplatin + Pemetrexed und Cisplatin + Pemetrexed als geplante Therapie) notwendig. Aus der Studie AURA3 ist nur eine Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, und zwar Patientinnen und Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie aus Cisplatin + Pemetrexed festgelegt wurde. Der pU legt keine Daten zu Charakteristika derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die mit Carboplatin beziehungsweise Cisplatin behandelt wurden, sodass nicht nachvollzogen werden kann, ob bestimmte Charakteristika wie Alter oder Komorbiditäten ausschlaggebend für die Entscheidung zwischen Carboplatin oder Cisplatin waren. Vielmehr ist auf Basis der Studieninformationen darauf zu schließen, dass für den Großteil der Patienten eine Therapie

mit Cisplatin + Pemetrexed geeignet war (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 2.3.2).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU lassen sich die Ergebnisse der Studie AURA3 aufgrund der epidemiologischen Charakteristika der untersuchten Patientinnen und Patienten und dem multizentrischen Studiendesign mit 6 Studienzentren in Deutschland auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Häufigkeit, mit der Carboplatin im Versorgungsalltag in Deutschland verabreicht wird, entspräche dem Anteil entsprechender Patienten in der Studie.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Es ist dabei anzumerken, dass die Studie überwiegend in der asiatischen Region durchgeführt wurde. Insgesamt wurden lediglich 98 (23,4 %) Patientinnen und Patienten aus Europa eingeschlossen, darunter 15 (3,6 %) Patientinnen und Patienten aus Deutschland. Aufgrund fehlender Angaben im Dossier bleibt unklar, ob die Entscheidung zwischen Carboplatin und Cisplatin auch durch mögliche regionale Unterschiede in der Versorgung der an der Studie teilnehmenden Länder beeinflusst werden konnte.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2 und 4.3.2.3.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, 4.3.2.3.3, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Nachfolgend werden ausschließlich Angaben zu der direkt vergleichenden RCT AURA3 aus Abschnitten 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3.1 kommentiert. Auf Kommentierung der Angaben zu weiteren Untersuchungen (Abschnitte 4.3.2.3.2.2 und 4.3.2.3.3 des Dossiers) wird verzichtet, da die Daten für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Gesamtpopulation der Studie, nicht aber für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Fragestellung. Das Verzerrungspotenzial wurde daher für die Teilpopulation nachträglich bewertet und wird nachfolgend der Einschätzung des pU für die Gesamtpopulation gegenübergestellt.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Gesamtpopulation als niedrig. Seine Bewertung ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Teilpopulation wird ebenfalls als niedrig angesehen mit derselben Begründung, welche der pU für die Gesamtpopulation anführt.

Gesamtüberleben

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Gesamtpopulation als hoch. Dies wird begründet mit dem hohen Anteil an Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die nach einer Progression auf Osimertinib wechselten (zum 2. Datenschnitt 94 [67,1 %] in der Gesamtpopulation). Der pU gibt dazu an, dass eine Verzerrung zuungunsten von Osimertinib vorliegt. Für die relevante Teilpopulation liegen keine Angaben vor, weder zum Verzerrungspotenzial noch zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben auch für die Teilpopulation aufgrund des möglichen hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel in den Osimertinibarm potenziell hoch verzerrt sind. Die Verzerrungsrichtung ist jedoch im Gegensatz zu den Angaben des pU unklar.

Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Gesamtpopulation aufgrund des offenen Studiendesigns und des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel unabhängig von der Auswertung als hoch. Die Einschätzung des pU, dass für die Endpunkte das offene Studiendesigns und der Therapiewechsel zu einem hohen Verzerrungspotenzial führt ist richtig. Dennoch können für diese Endpunkte und Auswertungen grundsätzlich verschiedene (zusätzliche) Ursachen für ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegen.

Das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte wird für die Teilpopulation als hoch eingestuft. In der Bewertung des Verzerrungspotenzials in den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Auswertungen mittels des MMRM-Modells und den Daten zu Woche 24 wird der Einstufung des pU aufgrund des offenen Studiendesigns sowie aufgrund des Therapiewechsels (ca. 31 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation zum Zeitpunkt der Analyse) gefolgt. Zusätzlich führen der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten, die nicht in die Analyse eingingen (ca. 18 % bis 26 % im Osimertinibarm, ca. 7 % bis 20 % im Vergleichsarm) sowie ein Unterschied in den Rückläufe zwischen den Behandlungsgruppen von > 5 % zum hohen Verzerrungspotenzial. Des Weiteren gibt es im Studienverlauf sinkende Rückläufe von Angaben zu den Endpunkten in den Fragebögen in der relevanten Teilpopulation (zwischen ca. 20 % bis ca. 30 %). Dabei waren die Rückläufe zwischen den Behandlungsgruppen bei Endpunkten des Fragebogens EORTC-QLQ-LC13 teilweise deutlich unterschiedlich (ca. 20 % im Osimertinibarm vs. ca. 28 % im Vergleichsarm).

Bei den Rückläufen der Fragebögen EORTC-QLQ-LC13 und EORTC-QLQ-C30 zeigt sich zudem ein bemerkenswertes Ungleichgewicht zwischen den Therapiearmen. Für den Fragebogen EORTC-QLQ-C30 wurden in der gesamten Studienpopulation 239 Patienten im Osimertinibarm und 97 Patienten im Vergleichsarm in der MMRM-Analyse zu Woche 24

ausgewertet. Für den Fragebogen EORTC-QLQL-C13 wurden im Osimertinibarm 11 Patientinnen und Patienten weniger ausgewertet (228), während im Vergleichsarm 16 Patientinnen und Patienten mehr ausgewertet wurden (113). In der relevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die die Behandlung aus Cisplatin + Pemetrexed festgelegt wurde, blieb die Anzahl an ausgewerteten Patientinnen und Patienten für die beiden Fragebögen in beiden Therapiearmen stabil (Osimertinib: 71 [QLQ-C30] und 70 [QLQ-LC13]; Cisplatin + Pemetrexed: 39 [QLQ-C30] und 42 [QLQ-LC13]). In der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die Carboplatin + Pemetrexed festgelegt wurden, haben jedoch im Osimertinibarm 10 Patientinnen und Patienten mehr den Fragebogen EORTC-QLQ-C30 im Vergleich zum Fragebogen EORTC-QLQ-LC13 ausgefüllt, während im Vergleichsarm 13 Patientinnen und Patienten weniger den Fragebogen EORTC-QLQ-C30 im Vergleich zum Fragebogen EORTC-QLQ-LC13 ausgefüllt haben. Diese Imbalance in den Rückläufen ist nicht nachvollziehbar.

Nebenwirkungen

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte zu den Nebenwirkungen für die Gesamtpopulation als hoch.

Seine Einschätzung begründet der pU mit einer potenziellen informativen Zensierung aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten, die durch unterschiedliche mediane Behandlungsdauer in den jeweiligen Behandlungsarmen (Gesamtpopulation: Osimertinib 11,4 Monate; Chemotherapie 4,2 Monate) zustande kommen. Diesem Vorgehen wird gefolgt, mit Ausnahme für den Endpunkt Abbruch wegen UE. Für diesen Endpunkt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch bewertet.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

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

Relevante Endpunkte

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte wurden bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfungen werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird auch angegeben, ob der jeweilige Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wird.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie AURA3 war er definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen

Der Endpunkt PFS war in der Studie AURA3 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichen Gründen ohne vorherige Progression. Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgte dabei auf Basis radiologischer Befunde gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1.

Der pU selbst sieht das PFS als patientenrelevanten Endpunkt an und führt dafür verschiedene Argumente und Literatur an [19-33]. Die Patientenrelevanz liege im Hinauszögern einer Krankheitsprogression sowie des Auftretens von NSCLC-assoziierten Symptomen und der daraus resultierenden Notwendigkeit einer zytotoxischen Folgetherapie. Diese sei, mit den für die Patientinnen und Patienten belastenden und oft schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden. In diesem Zusammenhang führt der pU auch aus, welchen Stellenwert PFS in Zulassungsstudien habe und dass die European Medicines Agency (EMA) die Verlängerung des PFS als per se klinisch relevant ansieht [20-25,27]. Darüber hinaus sei die Patientenrelevanz in einer Patientenpräferenzstudie eindeutig belegt [19].

Zusätzlich unterstreicht der pU in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 des Dossiers die Bedeutung des Endpunkts für die Patientinnen und Patienten, indem er für die Studie AURA3 mögliche Assoziation zwischen einer Krankheitsprogression und dem Risiko eines Patienten zu versterben untersucht.

Der pU äußert sich in seiner Argumentation jedoch nicht explizit zur Patientenrelevanz des PFS in der vorliegenden Operationalisierung. Die Patientenrelevanz des PFS ergibt sich in der Studie dabei nicht unmittelbar, da das PFS mittels bildgebender Verfahren und nicht anhand der für Patientinnen und Patienten wahrnehmbaren Symptomatik erhoben wurde. Die Ausführungen des pU im Dossier implizieren, dass das PFS einen Surrogatendpunkt insbesondere für das Gesamtüberleben und die Symptomatik darstellt. Sämtliche vom pU vorgelegten Publikationen erfüllen jedoch nicht die Anforderungen an eine Surrogatvalidierung [34].

Insgesamt wird den Argumenten des pU nur in Teilen gefolgt. Es ist nachvollziehbar, dass eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung beziehungsweise der Krankheitssymptome und die damit verbundene Behandlung für Patientinnen und Patienten relevant sind. Es ist auch richtig, dass die EMA die Möglichkeit, das PFS als primären Endpunkt in der Studie zu erheben, diskutiert. Diese Diskussion erfolgt jedoch stets im Zusammenhang mit den Anforderungen an die Zulassung (Nachweis klinischer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit). Beide Argumente bedingen nicht, dass der Endpunkt PFS zur Beschreibung eines patientenrelevanten Therapieeffekts eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden kann. Die EMA betont außerdem, dass das Gesamtüberleben klinisch insgesamt der überzeugendere Endpunkt ist und die klinische Relevanz des über die RECIST-Kriterien erhobenen PFS aufgrund fehlender

Erfassung von Symptomatik schwer zu bestimmen ist [22]. Zudem wurde die Symptomatik in der Studie AURA3 mit Symptomskalen der validierten Instrumente EORTC-QLQ-C30 und QLQ-LC13 erhoben.

Auch die vom pU angeführte Patientenpräferenzstudie [19] ist ungeeignet, die Argumentation des pU zu unterstützen, da lediglich selektiv patientenrelevante Attribute herangezogen wurden und andere bewertungsrelevante Attribute gänzlich fehlen, zum Beispiel das Gesamtüberleben.

Die Publikation der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) [29], auf die sich der pU beruft, stellt ebenfalls keine Validierung von PFS als Surrogat dar beziehungsweise belegt nicht die Patientenrelevanz dieses Endpunkts. In ihrem Positionspapier betont die DGHO zudem, dass bei der Verwendung des bildgebenden Verfahrens für die Erfassung der Progression der Bezug zur klinischen Symptomatik ein grundlegendes Problem ist.

Zusammenfassend wird das PFS in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Zeit bis zum zweiten Progress: nicht eingeschlossen

Zeit bis zum zweiten Progress war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum zweiten Krankheitsprogress (radiologisch oder klinisch) oder bis zum Tod aus jeglichen Gründen, der nach dem ersten, objektiv bestätigten Krankheitsprogress festgestellt wurde.

In der vorliegenden Bewertung wird auch Zeit bis zum zweiten Progress als nicht patientenrelevant betrachtet.

Zum einen basiert die Erhebung dieses Endpunktes zum Teil auf bildgebenden Verfahren. Die Argumentation, weshalb die Progression über bildgebende Verfahren nicht als patientenrelevanter Endpunkt geeignet ist, gilt auch für Zeit bis zum zweiten Progress. Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten einen klinischen Krankheitsprogress hatten, liegen nicht vor.

Zum anderen ist dieser Endpunkt aufgrund des Studiendesigns nicht sinnvoll interpretierbar. So war es möglich, dass Patientinnen und Patienten auch nach der radiologisch festgestellten Progression ihre randomisierte Studienbehandlung weiter erhalten, sofern sie von dieser Therapie profitierten (siehe Tabelle 6). Von dieser Möglichkeit machten insbesondere Patientinnen und Patienten des Osimertinibarms Gebrauch. Zum Zeitpunkt der Analyse der Zeit bis zur zweiten Progression waren etwa 44 % der Progressionsereignisse im Osimertinibarm (bezogen auf die Gesamtpopulation) dokumentiert, während sie noch eine Therapie mit Osimertinib erhielten. Der Endpunkt des pU „Zeit bis zur zweiten Progression“ bildet daher nicht die Zeit bis zum Progress unter der nachfolgenden Therapie ab.

- Zeit bis zum Therapieabbruch, Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Zeit bis zur zweiten Folgetherapie: nicht eingeschlossen

Der pU sieht die Endpunkte Zeit bis zum Therapieabbruch, Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Zeit bis zur zweiten Folgetherapie als patientenrelevant und valide an. Er leitet die Patientenrelevanz der Endpunkte aus der Relevanz des PFS ab. Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Gründe werden im Folgenden erläutert.

Zeit bis zum Therapieabbruch

Zeit bis zum Therapieabbruch war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Abbruch der randomisierten Therapie oder bis zum Tod. Laut Studienunterlagen konnten die Patientinnen und Patienten aus folgenden Gründen die Studienbehandlung abbrechen:

- Patientenentscheidung
- unerwünschtes Ereignis
- radiologischer Progress oder Fehlen vom klinischen Nutzen (letzteres benennt der pU in seinem Dossier als symptomatischen Progress)
- Lost-to-follow-up
- Schwangerschaft
- Initiierung falscher Studienbehandlung
- schwerwiegende Protokollverletzung.

Zwar gibt der pU in seinem Dossier an, dass ein Therapieabbruch aufgrund von radiologischer und symptomatischer Krankheitsprogression möglich war. Jedoch liegen in den Studienunterlagen keine Angaben zur Erfassung symptomatischer Progression vor.

Die meisten Patientinnen und Patienten haben in der Studie AURA3 ihre Studienbehandlung aufgrund der radiologischer Krankheitsprogression (siehe Tabelle 24) und der UE abgebrochen (siehe Tabelle 12). Wie bereits für PFS beschrieben, sind die Endpunkte, die auf der Erfassung der Krankheitsprogression mittels bildebener Verfahren beruhen, nicht patientenrelevant. Der Abbruch wegen UE wird im Rahmen der Nebenwirkungen als separater Endpunkt erfasst.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Zeit bis zur zweiten Folgetherapie

Zeit bis zur ersten beziehungsweise zweiten Folgetherapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten beziehungsweise zweiten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod.

Der Zeitpunkt für die erste und damit auch für die zweite Folgetherapie ist maßgeblich durch den Zeitpunkt des Abbruchs der Studienbehandlung beeinflusst und somit aus oben beschriebenen Gründen nicht patientenrelevant. Zudem wäre nicht die Tatsache einer

Folgetherapie als solche relevant, sondern die Frage, welche patientenrelevanten Ergebnisse sich aus der Anwendung der Folgetherapie ergeben. Diese sind für die Endpunkte Mortalität, Symptome und Lebensqualität in der AURA3 Studie erhoben worden. Es wäre sinnvoll gewesen, auch die UE über das Ende der Studienmedikation hinaus zu untersuchen.

- Objektive Ansprechrates und Krankheitskontrollrate: nicht eingeschlossen

Wie das PFS wurde die objektive Ansprechrates und Krankheitskontrollrate anhand bildgebender Verfahren gemäß dem Algorithmus von RECIST in der Version 1.1 bestimmt. Zur fehlenden Patientenrelevanz dieser Endpunkte gelten grundsätzlich die zum PFS aufgeführten Argumente. Der pU verweist auf eine Studie, der zufolge ein Zusammenhang zwischen der Tumorlast, gemessen anhand der objektiven Ansprechrates, und der Krankheitskontrollrate beziehungsweise Krankheitssymptomen sowie der psychischen Belastung bestünde [35]. Die vorgelegte Publikation erfüllt jedoch nicht die Anforderungen einer Surrogatvalidierung [34]. Zudem wurde als aussagekräftigeres Maß die Lebensqualität selbst in der Studie AURA3 erhoben.

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

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC-QLQ-C30 und des lungenkrebspezifischen Fragebogens EORTC-QLQ-LC13 erhoben.

Der EORTC-QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden. Die Symptome umfassen Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen und Verstopfung (für die Funktionsskalen siehe unten Angaben zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Lebensqualitätsskalen eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität, bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome [36]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Er stellt im Rahmen der Symptomatik zudem das Ergebnis zum Item „finanzielle Schwierigkeiten“ dar. Die Frage zu finanziellen Schwierigkeiten wird nicht als relevanter Endpunkt betrachtet, da diese u. a. von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des Lebensstandards abhängt und die Übertragbarkeit auf Deutschland nicht gewährleistet ist.

Zusätzlich wurde der EORTC-QLQ-LC13 zur Erhebung spezifischer Symptomatik bei Patienten mit Lungenkrebs in der Studie angewendet [37]. Das Instrument bildet die Symptome Dyspnoe, Schmerz, Husten, Hämoptyse, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen, und periphere Neuropathie ab. Der pU ordnet dieses Instrument der Morbidität zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Er zeigt dabei auch das Ergebnis zum Item „Schmerzmedikation“. Die Operationalisierung dieses Items (als Ja oder Nein auf die Frage, ob Patientin oder Patient irgendeine Schmerzmedikation eingenommen hat) stellt keine messsichere Operationalisierung des Endpunkts Schmerz dar. Die Frage zur Einnahme der Schmerzmedikation wird in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht betrachtet.

Der pU stellt für Endpunkte der Symptomatik mehrere Analysen dar. Die Kommentierung der Auswahl dieser Analysen findet sich im Textabschnitt zur Auswertungen zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Gesundheitszustand weiter unten.

- Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS): eingeschlossen

Die Erhebung des Endpunkts Gesundheitszustands über die EQ-5D-5L VAS erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Abweichend vom pU, der die VAS des EQ-5D-5L der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet, wird die VAS in der vorliegenden Nutzenbewertung der Morbidität zugeordnet (als Endpunkt Gesundheitszustand).

Der pU stellt für den Gesundheitszustand mehrere Analysen dar. Die Kommentierung der Auswahl dieser Analysen findet sich im Textabschnitt zur Auswertungen zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Gesundheitszustand weiter unten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen): eingeschlossen

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

Der pU stellt auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität mehrere Analysen dar. Die Kommentierung der Auswahl dieser Analysen findet sich im nachfolgenden Textabschnitt zur Auswertungen zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Gesundheitszustand.

Auswertungen zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Gesundheitszustand

Der pU legt im Dossier 2 Responderanalysen sowie eine Auswertung der stetigen Daten anhand eines MMRM-Modells vor. Die erste Responderanalyse ist operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. Die zweite Responderanalyse ist operationalisiert als Rate der Patientinnen und Patienten, bei denen im Studienverlauf eine Verbesserung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert aufgetreten ist. Eine Verbesserung um den festgelegten Schwellenwert wurde nur dann als Ereignis gewertet, wenn die Verbesserung bis zum darauf folgenden Beobachtungszeitpunkt bestehen blieb.

Der Schwellenwert von mindestens 10 Punkte für die Instrumente der EORTC-Fragebögen war in der Studie präspezifiziert und ist als Responsekriterium geeignet [37-41].

Eine statistische Auswertung des EQ-5D-5L VAS sowie der Schwellenwert (mindestens 10 Punkte) waren in der Studie nicht präspezifiziert. Er entspricht einer validierten Minimal important Difference (MID) der EQ-5D-5L VAS für Krebspatienten [42]. Diese Validierungsstudie beschreibt dabei für die EQ-5D-5L VAS eine MID von 7 bis 10, welche über ein ankerbasiertes Verfahren (für 7) beziehungsweise über Distributionsverfahren (für 10) ermittelt wurde. Dieses Verfahren weist bezüglich der Verankerung eine hohe Unsicherheit auf, sodass die Betrachtung einer MID von 10 allein nicht sinnvoll ist.

Für alle 3 Operationalisierungen stellt der pU jeweils Ergebnisse für 2 Auswertungszeitpunkte dar. Dabei handelt es sich zum einen um die Auswertungen zu Woche 24, zum anderen um Auswertungen bis Therapieabbruch. Für die Bewertung werden die MMRM-Analysen zum Auswertungszeitpunkt Woche 24 herangezogen, dies wird nachfolgend näher erläutert.

Auswahl der Operationalisierung für die Nutzenbewertung

Alle 3 oben genannten Operationalisierungen wurden laut Studienunterlagen präspezifiziert. In seinen Responderanalysen wertete der pU nur die Daten für diejenigen Patientinnen und Patienten aus, die hinsichtlich des vorgegebenen Schwellenwertes eine Verschlechterung beziehungsweise eine Verbesserung erreichen konnten: bei den Analysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung wurden nur Patienten berücksichtigt, die zu Studienbeginn einen Score von ≤ 90 für Symptomskalen beziehungsweise ≥ 10 für Funktionsskalen und die VAS hatten. Entsprechend wurden in den Analysen zur Verbesserung nur die Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zu Studienbeginn einen Score ≥ 10 für Symptomskalen bzw. ≤ 90 für Funktionsskalen und die VAS auswiesen.

Der Anteil der berücksichtigten Patientinnen und Patienten in den Responderanalysen in der relevanten Teilpopulation liegt dabei für zwischen 9 % und 85 % im Osimertinibarm und zwischen 4 % und 96 % im Vergleichsarm. Unterschiede in Anteilen an berücksichtigten Patientinnen und Patienten können für einen Endpunkt bis zu 18 Prozentpunkte zwischen den Studienarmen betragen. Eine derartige Auswertungsstrategie betrachtet daher je nach

Endpunkt unterschiedliche und bedeutend hohe Anteile der randomisierten Population nicht. Eine Interpretation der Daten über die verschiedenen Endpunkte ist daher insbesondere beim Vorliegen von diskrepanten Ergebnissen zu Nutzen und Schaden auf Basis solcher Analysen im Vergleich zu anderen Analysen (MMRM, siehe unten) erschwert.

In den Analysen der Verlaufsdaten mittels des MMRM-Modells werden all diejenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt, für die mindestens zu Studienbeginn und zu einem weiteren Zeitpunkt Werte beobachtet wurden. Die Anteile an berücksichtigten Patientinnen und Patienten liegen für die Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13 und EQ-5D-5L VAS zwischen 74 % und 82 % im Osimertinibarm und zwischen 80 % und 93 % im Vergleichsarm. Im Unterschied zu den Responderanalysen werden in dieser Auswertung alle randomisierten Patienten der relevanten Teilpopulation erfasst. In der vorliegenden Datensituation sind die MMRM-Analysen besser geeignet. Daher werden für die Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Ergebnisse der MMRM-Modelle herangezogen. Ergebnisse aus den weiteren Analysen werden im Anhang A dargestellt.

Auswahl des Auswertungszeitpunktes für die Nutzenbewertung

Für die Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt der pU Ergebnisse für 2 Auswertungszeitpunkte dar, die vor dem Studienende liegen, und zwar zu Woche 24 und bis zum Therapieabbruch. Der pU beschreibt die Auswertungen zu den beiden Zeitpunkten als Sensitivitätsanalysen. In der Analyse bis Woche 24 gehen alle Daten ein, die bis Woche 24 erhoben wurden. Diese Analyse war im statistischen Analyseplan präspezifiziert und wird in der vorliegenden Datensituation akzeptiert.

Allerdings werden in der Studie AURA3 die Daten weiterhin, analog dem Gesamtüberleben, auch nach dem Ende der Therapie mit der randomisierten Studienmedikation und nach einem möglichen Therapiewechsel von Chemotherapie auf Osimertinib bis zum Studienende erhoben. Im Gegensatz zum Gesamtüberleben legt der pU für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Auswertungen zum 2. Datenschnitt nicht vor (siehe Tabelle 10). Dies ist nicht sachgerecht.

Die zweite post hoc durchgeführte Analyse bis Therapieabbruch berücksichtigt die Daten, die bis zum Therapieabbruch erhoben wurden. Mit letzterem Ansatz untersucht der pU den Einfluss des Therapiewechsels vom Vergleichsarm in den Osimertinibarm. Allerdings ergeben sich dadurch deutliche unterschiedliche Beobachtungszeiten (siehe Tabelle 25 für die Angaben zur Gesamtpopulation), sodass die Ergebnisse zur Analyse bis Therapieabbruch im Vergleich zu den Ergebnissen aus den Analysen zu Woche 24 eine deutlich geringere Aussagekraft haben.

Für die Analysen bis Therapieabbruch werden vom pU zudem keine Ergebnisse zur mittleren Änderung im Chemotherapiearm und damit auch kein Therapieeffekt zwischen Osimertinib und der Chemotherapie dargestellt. Der pU gibt dazu keine Erläuterung ab. Unter

Berücksichtigung der in Modul 4 und Modul 5 dargestellten Datenlage sind die dargestellten Ergebnisse nicht nachvollziehbar.

Insgesamt werden für die vorliegende Bewertung die Ergebnisse beruhend auf den Daten zu Woche 24 herangezogen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen

Der pU legt für die Endpunkte UE, Gesamtrate SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und den Endpunkt Abbruch wegen UE mehrere Auswertungen vor: naive Häufigkeit, Überlebenszeitanalysen und Inzidenzdichteverhältnis.

Diesem Vorgehen wird teilweise gefolgt. Für Abbruch wegen UE werden in der vorliegenden Bewertung Ereignishäufigkeiten und für SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Überlebenszeitanalysen als adäquat betrachtet. Jedoch sind diese vorgelegten Überlebenszeitanalysen unvollständig, da die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven fehlen.

Spezifische UE

Der pU legt in Modul 4 A für die Gesamtpopulation keine Subgruppenanalysen für die spezifischen UE vor, sodass für die relevante Teilpopulation keine Daten zu diesen Endpunkten vorliegen. Um dennoch potenziell relevante Effekte bei spezifischen UE zu identifizieren und den möglichen Einfluss fehlender Daten auf die Gesamtabwägung einzuschätzen, wurden die Auswertungen zu UE für die Gesamtpopulation geprüft.

Der pU hat in seinem Dossier für die Gesamtpopulation neben anderen Auswertungen für UE für eine Auswahl von Endpunkten zu Nebenwirkungen Überlebenszeitanalysen vorgelegt. Diese Auswahl umfasst prädefinierte Endpunkte (vom pU als UE von besonderem Interesse bezeichnet) und häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie UE. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und damit Beobachtungszeiten in den Studienarmen ist eine Auswahl spezifischer UE ausschließlich auf Basis von Ereignishäufigkeiten und Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen – mit Ausnahme des Endpunktes Abbruch wegen UE – nicht aussagekräftig. Daher ist das Vorgehen des pU, Überlebenszeitanalysen zu betrachten, grundsätzlich sinnvoll.

Jedoch legt der pU im Modul 4 A Daten zu häufigen UE (mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$) und häufigen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$) ausschließlich auf Ebene der bevorzugten Bezeichnung (PT, preferred term) des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) vor ohne entsprechende Angaben zur Ebene der Systemorganklasse (SOC).

Aufgrund des Musters der häufigen UE (siehe Tabelle 32 bis Tabelle 36) zeigt sich für manche SOC (beispielsweise SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Erkrankungen des Nervensystems, siehe Tabelle 32), dass die alleinige Betrachtung der PT für die abschließende Auswahl der spezifischen UE nicht ausreichend ist.

Eine Auswahl von auffälligen UE mit einem potenziell bedeutsamen Unterschied, die sich durch die Sichtung der Analysen des pU identifizieren lässt, ist für die Gesamtpopulation im Anhang C dargestellt. Auch für diese Überlebenszeitanalysen fehlen die Kaplan-Meier-Kurven. Eine abschließende Auswahl der UE einschließlich deren Operationalisierung ist jedoch ohne die Daten auf SOC-Ebene und ohne Kenntnis der entsprechenden Ergebnisse sowie dazugehörige Kaplan-Meier-Kurven für die Teilpopulation nicht möglich.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für die relevante Teilpopulation liegen keine Subgruppenanalysen vor. Die Analysen zur Gesamtpopulation sind nicht interpretierbar (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Daher entfällt die Kommentierung der vom pU ausgewählten Effektmodifikatoren.

Bei einer qualitativen Betrachtung zeigt sich jedoch eine auffällige Effektmodifikation beim Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation. Dabei sind 19,9 % der Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn im Osimertinibarm und 32,6 % im Vergleichsarm bis zum vorliegenden Auswertungszeitpunkt (2. Datenschnitt) verstorben (HR: 0,49 [0,30; 0,80]; $p = 0,005$). Dieser Effekt kehrt sich jedoch bei Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen bei Studienbeginn zuungunsten von Osimertinib um: dabei sind 34,4 % der Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen im Osimertinibarm und 21,6 % im Vergleichsarm verstorben (HR: 1,52 [0,79; 3,16]; $p = 0,216$). Es liegt ein Beleg für eine Interaktion zwischen diesen Gruppen vor ($p = 0,007$). Auch zu diesen Analysen liegen keine entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven vor.

Aufgrund der potenziell hohen Verzerrung mit gegebenenfalls unterschiedlichen Stärken in den einzelnen Subgruppen (siehe Abschnitt 2.7.2.2) bleibt jedoch unklar, ob der beschriebene Effekt allein aufgrund der Verzerrung zustande kommt und ob er sich konsistent in der relevanten Teilpopulation zeigen würde.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Osimertinib herangezogen.

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

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

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU legt in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3 weitere Untersuchungen vor. Diese sind jedoch für die Bewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.7.2.2) und die entsprechenden Ergebnisse werden nicht kommentiert.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm für die Nutzenbewertung herangezogene Gesamtpopulation der Studie AURA3 sowie im Vergleich einzelner Arme eingeschlossene Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS.

Direkter Vergleich

Der pU verweist auf die Evidenzstufe Ib der Studie AURA3, auf das aus seiner Sicht niedrige Verzerrungspotenzial auf Studienebene und die Validität der von ihm betrachteten Endpunkte. Der Endpunkt Gesamtüberleben sei objektiv und die Endpunkte zur Symptomatik sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels validierter Instrumente erhoben worden. Auch die Ergebnisse zu den UE sieht der pU als valide und aussagekräftig an, sodass aus seiner Sicht auf Basis der Studie AURA3 Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden können.

Diese Einschätzung des pU widerspricht seiner eigenen Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene. Die Aussagekraft der Studie AURA3 ist eingeschränkt, und es lassen sich daher höchstens Anhaltspunkte für alle betrachteten Endpunkte ableiten. Neben den Einschränkungen der Aussagesicherheit auf Endpunktebene (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2), liegen zudem für die relevante Teilpopulation keine Auswertungen zu den spezifischen UE vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Da keine Subgruppenanalysen für die relevante

Teilpopulation vorliegen besteht zudem eine Unsicherheit, ob in dieser Population Effektmodifikationen vorliegen.

Weitere Untersuchungen

Der vom pU vorgelegte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Die Aussagesicherheit des Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien wurde bereits in der Erstbewertung [1] kommentiert.

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

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

Der pU leitet auf Basis der Gesamtpopulation der Studie AURA3 sowie dem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien (nur für dem Endpunkt Gesamtüberleben) für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR sowie einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich mit Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

Der pU begründet seine Aussage zum Zusatznutzen mit dem numerischen Vorteil zugunsten von Osimertinib im Gesamtüberleben, der im Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien statistische Signifikanz erreicht. Für Gesamt mortalität leitet er aus diesen Ergebnissen insgesamt einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ab. Zudem sieht der pU aufgrund der statistisch signifikanter Ergebnisse für PFS, Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Zeit bis zum Therapieabbruch, Objektive Ansprechrates, Krankheitskontrollrate sowie Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, der der pU auch die Daten zum Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) zuordnet, jeweils einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Für den Endpunkt Nebenwirkungen stützt der pU seine Aussage zum Zusatznutzen auf statistisch signifikante Vorteile von Osimertinib bei UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führen, und schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (jeweils Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen). Die vom pU betrachteten UE von besonderem Interesse zieht der pU nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens heran, obwohl sich in seinen Ergebnissen auch Nachteile für Osimertinib zeigen.

Für die vorliegende Bewertung ergeben sich einige Abweichungen von der Einschätzung des pU. Zum einen ist für die Bewertung nur eine Teilpopulation der Studie relevant (siehe Abschnitt 2.3.2). Zudem werden die Endpunkte PFS, Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Zeit

bis zum Therapieabbruch, Objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate nicht für die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Auch werden für alle Endpunkte jeweils Anhaltspunkte abgeleitet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Die vom pU als weitere Untersuchungen vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Die Ableitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen für die vorliegende Nutzenbewertung wird in Abschnitt 2.5.2 beschrieben.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Osimertinib eingesetzt.

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

Der pU gibt an, dass die vorgelegten Daten aus dem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien, den der pU als adjustierten historischen Vergleich bezeichnet, sich vollumfänglich zur validen Beurteilung der Therapieeffekte von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und somit auch zur Herleitung des Zusatznutzens eignen.

Dieser Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Für die Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.2.

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung des NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Osimertinib angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR [4]. Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit einem fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC als Patientinnen und Patienten mit dem Stadium IIIb/IIIc und IVa/IVb gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union Internationale contre le Cancer (UICC) der 8. Auflage [43].

Gemäß Auftrag des G-BA umfasst die Zielpopulation in der vorliegenden Neubewertung nach Fristablauf dabei ausschließlich Patientinnen und Patienten nach einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt. Der pU stellt in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI in der GKV-Zielpopulation dar. Es fehlen somit Angaben zu dem Anteil der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass der Behandlungserfolg einer Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation äußerst gering ist. Um die Tumorlast und die damit assoziierten Symptome effektiv behandeln zu können, bestehe ein hoher therapeutischer Bedarf an einer zielgerichteten Therapie für die Patientengruppe mit NSCLC und einer T790M-Mutation des EGFR.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms entnimmt der pU der Online-Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) [44,45]. Der pU betrachtet die Daten in Altersgruppen von 0 bis über 75 Jahren. Den Einbezug von Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren begründet er damit, dass die Möglichkeit einer separaten Auswertung der unter 18-Jährigen nicht bestehe und der Anteil der betroffenen Minderjährigen (0,03 %) sehr gering sei.

Als Ausgangswert für seine Berechnungen prognostiziert der pU die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2017 anhand von für beide Geschlechter

gleichen linearen, mittleren jährlichen Steigerungsraten. Hierbei legt er Angaben der Jahre 2009 bis 2013 zugrunde und berechnet neben den Steigerungsraten (Inzidenz: 0,25 %/Jahr, Prävalenz: 0,80 %/Jahr) die prognostizierten Werte für das Jahr 2017 mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall. Es ergeben sich 82 968 (82 405 bis 83 534) prävalente und 54 045 (53 590 bis 54 502) inzidente Patientinnen und Patienten.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation leitet der pU für die betrachtete Patientenpopulation in 7 Berechnungsschritten ab. Dabei berechnet er jeweils den höchsten und den niedrigsten Anteilswert im Rahmen einer Spanne sowie einen mittleren Anteilswert.

1) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs

Für die Bestimmung der betrachteten Zielpopulation legt der pU die prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2017 als Ausgangswert für die Berechnung der Zielpopulation zugrunde. Zur Bestimmung der absoluten Obergrenze setzt er die prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz für 2016 plus die prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2017 an.

2) Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Der pU ermittelt den Anteil (75 % bis 80,85 %) aus 2 verschiedenen Quellen: anhand den Angaben des Tumorregisters München (TRM) zum kleinzelligen und nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom [46,47] und einer Registerdatenanalyse zur Versorgungssituation des Lungenkarzinoms in Deutschland der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) [48].

3) Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIb/IIIc und IVa/IVb nach UICC

Der pU gibt an, dass für die seit Januar 2017 aktuelle Stadieneinteilung (IIIb/IIIc und IVa/IVb) nach UICC [43] noch keine epidemiologischen Daten vorliegen. Aus diesem Grund bezieht er sich auf die bis Dezember 2016 gültige Fassung und berücksichtigt die Stadien IIIB und IV. Für die Bestimmung des Anteils zieht der pU 3 Quellen [46,48,49] heran. Anhand der deutschen Kohortenstudie von Boch et al. [49] berechnet er einen Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIb und IV an allen Patientinnen und Patienten mit NSCLC von 51,8 %. Diese Studie basiert auf Daten zum Krankheitsstadium und EGFR-Mutationsstatus neu diagnostizierter Patientinnen und Patienten mit NSCLC. In den Publikationen der ADT und des TRM werden lediglich Zahlen für die Stadien III und IV angegeben. Unter Berücksichtigung der Angaben von Boch et al. bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIb an allen im Stadium III und legt diesen den Daten der ADT und TRM zugrunde. Der pU ermittelt schließlich eine Spanne von 51,8 % bis 63,89 % für Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIb und IV und überträgt diese Anteile auf die aktuelle Stadieneinteilung.

4) Patientinnen und Patienten mit NSCLC und nachgewiesenen aktivierenden EGFR-Mutationen

Die Anteile der Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen gewinnt der pU aus 2 Quellen: Neben der Studie von Boch et al. [49] zieht er eine von ihm beauftragte Registerstudie (REASON-Studie) heran, in der 4000 neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC im Stadium IIIb/IIIc und IVa/IVb in Deutschland im Hinblick auf das Vorliegen einer EGFR-Mutation ausgewertet wurden [50]. Aus den beiden Quellen ergeben sich Anteile zwischen 4,9 % bis 10,3 %.

5) Patientinnen und Patienten mit NSCLC und nachgewiesenen EGFR-Mutationen, die eine EGFR-TKI-Behandlung erhalten

Der pU geht davon aus, dass eine EGFR-TKI-Behandlung in unterschiedlichen Therapielinien erfolgen kann. Aus der REASON-Studie [50] entnimmt der pU die Angaben, dass 56,6 % der Patientinnen und Patienten mit NSCLC und nachgewiesenen aktivierenden EGFR-Mutationen einen EGFR-TKI in der Erstlinientherapie und 22 % in der Zweitlinientherapie erhalten und addiert die daraus berechneten Patientenzahlen. Laut pU unterliegen diese Werte der Annahme, dass alle inzidenten Patientinnen und Patienten eine Erstlinientherapie und alle mit Progression eine Folgetherapie erhalten. Der pU betrachtet keine weiteren Therapielinien aufgrund der niedrigen zugrunde liegenden Patientenzahl.

6) Patientinnen und Patienten mit NSCLC und nachgewiesenen EGFR-Mutationen und einer T790M-Mutation, die eine TKI-Behandlung erhalten haben

Angaben zum Anteil der Patientengruppe mit NSCLC, die nach einer EGFR-TKI-Behandlung eine T790M-Resistenzmutation aufweisen, gewinnt der pU aus den Berichten der klinischen Studien AURA [51] und AURA2 [52]. Durch das Verhältnis der gescreenten Patientinnen und Patienten mit T790M-Mutation zu den gescreenten Patientinnen und Patienten ohne T790M-Mutation ergeben sich Anteile zwischen 49,5 % (AURA) bis 56,0 % (AURA2).

7) GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU geht von einem Anteil von 86,8 % GKV-Versicherten aus [53,54].

Insgesamt ergeben sich für die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI laut pU 1027 (529 bis 2764) Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt, macht der pU keine Angaben.

Er berechnet ausschließlich die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der übergeordneten Patientenpopulation mit NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach

Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI. Insgesamt liegt die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in dieser Population in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn einige Anteilswerte mit großer Unsicherheit behaftet sind. Dies wird im Folgenden weiter ausgeführt:

Zu Berechnungsschritt 3) Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIb/IIIc oder IVa/IVb setzt der pU eine Rate an, die laut eigener Anfrage an die Autoren auf der Inzidenz beruht [48]. Die Übertragbarkeit dieser Rate auf die Ausgangswerte, denen die Prävalenz zugrunde liegt, ist daher mit Unsicherheit behaftet.

Zu Berechnungsschritt 4) Es besteht ebenfalls Unsicherheit inwieweit die aus der vom pU beauftragten REASON-Studie [50] gewonnenen Anteile der mit einem EGFR-TKI-behandelten Patientengruppe die Versorgungsrealität in Deutschland widerspiegeln. Dies kann anhand der eingereichten Unterlagen nicht beurteilt werden, da weiterführende Angaben zum Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie fehlen.

Zu Berechnungsschritt 6) Der Anteil der Patientengruppe mit einer T790M-Mutation nach einer EGFR-TKI-Behandlung wurde aus klinischen Studien ermittelt. Epidemiologische Daten können aus dieser Studienart nur bedingt abgeleitet werden, um generelle Aussagen zum Krankheitsverlauf der Patientengruppe zu treffen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einer leicht steigenden Inzidenz und Prävalenz des Bronchialkarzinoms bis zum Jahr 2022 aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bei den Angaben zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung stellt der pU die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien für die erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI dar, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt. Diese befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für diese Patientengruppe folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- Eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie
oder
- Best supportive Care für Patientinnen und Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie.

Als zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes stellt der pU die Kosten für folgende Regime dar: Cisplatin oder Carboplatin jeweils in Kombination mit Pemetrexed, Docetaxel, Gemcitabin, Vinorelbin oder Paclitaxel. Gemäß der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA stehen für diese Patientengruppe darüber hinaus Cisplatin oder Carboplatin jeweils in Kombination mit Etoposid, Ifosfamid, Mitomycin oder Vindesin sowie die Monotherapien mit Pemetrexed, Gemcitabin, Vinorelbin, Docetaxel, Ifosfamid, Mitomycin und Cisplatin zu Verfügung. Die Kosten für diese Therapien sind nicht dargestellt.

Als Best supportive Care (BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [4,5,8,10,11,55,56]. Der pU geht bei allen Therapien von einer Behandlungsdauer von einem Jahr aus. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Osimertinib wird täglich verabreicht.

Bei den Kombinationstherapien mit Cisplatin geht der pU von einer Wiederholung der Therapie alle 3 Wochen aus. Für die Kombinationen mit Gemcitabin und Vinorelbin gibt er 2 Behandlungstage pro Zyklus, für die übrigen Therapien einen Behandlungstag pro Zyklus an.

Laut 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 [7]. Der pU legt auch für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine 3-wöchige Zyklusdauer zugrunde. Des Weiteren geht er bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner (Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vinorelbin) von den gleichen Angaben aus wie bei einer Kombination mit Cisplatin.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Osimertinib sowie den zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen überwiegend den Fachinformationen [4,5,8,10,11,55,56].

Der Verbrauch der Wirkstoffe in den Kombinationstherapien richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) der Patientinnen und Patienten. Für seine Berechnungen legt der pU die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß aktueller Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 zugrunde [54].

Für Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin legt der pU 75 bis 100 mg Cisplatin pro m² KOF zugrunde. Eine Fachinformation weist eine Dosierung von lediglich 80 mg/m² KOF für Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin aus [8]. Dies liegt innerhalb der berechneten Verbrauchsspanne des pU.

Für Carboplatin und Paclitaxel verwendet der pU das jeweils wirtschaftlichste Präparat für den Verbrauch. Es stehen jeweils Kombinationen mit Wirkstoffstärken zur Verfügung, die eine geringere Anzahl an Durchstechflaschen erfordern.

Den Verbrauch für Carboplatin mit maximal 500 mg/m² KOF entnimmt der pU der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [7]. Der pU setzt für die erforderliche Wirkstoffmenge pro Gabe eine Durchstechflasche mit 600 mg sowie eine Durchstechflasche mit 450 mg an. Wirtschaftlichere Alternativen erfordern eine größere Anzahl von Durchstechflaschen.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels geben den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2016 wieder, da das zu bewertende Arzneimittel zum 01.12.2016 zurückgezogen wurde. Die Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien stellen den Preisstand zum 01.02.2017 dar. Der pU berücksichtigt korrekt sowohl den Apothekenrabatt als auch sämtliche Herstellerrabatte.

Für Cisplatin, Vinorelbin und Paclitaxel wählt der pU für verschiedene Wirkstoffstärken jeweils unterschiedliche Hersteller. Bei den Kosten der Kombinationstherapien mit Carboplatin setzt der pU für Carboplatin Preise eines Herstellers an, der gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie keine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben hat und somit in diesem Falle nicht verordnungsfähig ist [7]. Für die Kosten von Carboplatin liegt daher eine Unterschätzung vor.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen [4,5,8,10,55] [11,56] und sind überwiegend nachvollziehbar.

Einige Fachinformationen enthalten Angaben wie z. B. Untersuchungen des Gehörs vor jedem Behandlungskurs. Diese hat der pU nicht berücksichtigt. Es würden sich bei Berücksichtigung nur geringfügig höhere Kosten ergeben. Zusätzlich können entsprechende Positionen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) für eine zytostatische Infusionstherapie berücksichtigt werden.

Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenterale Zubereitungen gemäß Hilfstaxe ergeben sich Kosten, welche der pU separat ausweist. Für Cisplatin, Carboplatin, Pemetrexed, Paclitaxel und Gemcitabin weist er eine Spanne aus. Bei der angesetzten Behandlungsdauer von einem Jahr ist jeweils nur der obere Wert der Spanne plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Osimertinib Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 97 696,87 € Diese beinhalten Kosten für Arzneimittel und für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sowie die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind plausibel.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten ebenfalls die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung gemäß Hilfstaxe weist der pU separat aus.

Die Arzneimittelkosten der Kombinationstherapien mit Carboplatin sind unterschätzt, da der pU keine zugelassenen Herstellerpräparate für Carboplatin gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie verwendet [7]. Alle anderen Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in ihrer Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unterliegen einer geringfügigen Unterschätzung, da der pU Angaben der Fachinformationen, wie z. B. Untersuchungen des Gehörs vor jedem Behandlungskurs und Leistungen im Rahmen der Infusionstherapie, nicht berücksichtigt. Der pU setzt teils eine Spanne für die Kosten der Herstellung zytostatikahaltiger parenterale Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an. Nur der obere Wert dieser Spanne ist plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten befindet sich in Tabelle 19 in Abschnitt 4.4.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine solide quantitative Einschätzung zu den erwarteten Versorgungsanteilen nicht möglich ist. Er geht jedoch davon aus, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten im ambulanten Sektor versorgt wird und eine Behandlung mit Osimertinib bevorzugt.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI für die eine zytotoxische

Chemotherapie infrage kommt, macht der pU keine Angaben. Er berechnet ausschließlich die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der übergeordneten Patientenpopulation mit NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI. Insgesamt liegt die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in dieser Population in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn einige Anteilswerte (der Anteil der Patientengruppe mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium, der Anteil der Patientengruppe mit fortgeschrittenem NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation sowie der Anteil der Patientengruppe mit einer T790M-Mutation) mit großer Unsicherheit behaftet sind.

Bei den Jahrestherapiekosten stellt der pU die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Patientinnen und Patienten dar, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt.

Die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel sind plausibel. Die Arzneimittelkosten der Kombinationstherapien mit Carboplatin sind unterschätzt, da der pU keine zugelassenen Herstellerpräparate für Carboplatin gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie verwendet [7]. Alle anderen Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in ihrer Größenordnung plausibel. Die Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen stellen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien eine geringfügige Unterschätzung dar, da der pU nicht alle Leistungen berücksichtigt, die in den Fachinformationen angegeben sind. Der pU setzt teils eine Spanne für die Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenterale Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an. Nur der obere Wert dieser Spanne ist plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Osimertinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 17: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR sowie einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie) <p>oder gegebenenfalls</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Best supportive Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie. 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen ^b
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: In der relevanten Teilpopulation der Studie AURA3 wurde in der Vergleichstherapie Cisplatin + Pemetrexed untersucht. Aussagen im Vergleich zu weiteren Therapien, die durch die Therapie nach Maßgabe des Arztes umfasst sind, sind auf Basis der Studie nicht möglich. EGFR: epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>		

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

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

Tabelle 18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Osimertinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI ^b , für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt	keine Angabe	Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt, macht der pU keine Angaben. Er berechnet ausschließlich die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der übergeordneten Patientenpopulation mit NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI (529 bis 2764). Insgesamt liegt die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in dieser Population in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn einige Anteilswerte (der Anteil der Patientengruppe mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium, der Anteil der Patientengruppe mit fortgeschrittenem NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation sowie der Anteil der Patientengruppe mit einer T790M-Mutation) mit großer Unsicherheit behaftet sind.
<p>a: Angabe des pU b: Es wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIb/IIIc bis IVa/IVb nach UICC befinden. EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union Internationale contre le Cancer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^{a, b}	Kommentar
Osimertinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt	97 696,87	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Cisplatin + Pemetrexed		72 952,20 bis 73 148,81 zzgl. 927,00 bis 2754,00 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Der pU setzt teils eine Spanne für die Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenterale Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an. Nur der obere Wert dieser Spanne ist plausibel.
Docetaxel		22 973,51 bis 23 066,22 zzgl. 2754,00 ^c	
Gemcitabin		8726,66 bis 9335,66 zzgl. 1458,00 bis 4131,00 ^c	
Paclitaxel		24 235,67 bis 24 328,38 zzgl. 927,00 bis 2754,00 ^c	
Vinorelbin		6863,12 bis 8647,84 zzgl. 4131,00 ^c	

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^{a, b}	Kommentar
Carboplatin + Pemetrexed	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt	78 611,45 bis 78 715,35 zzgl. 927,00 bis 2754,00 ^c	Die Arzneimittelkosten der Kombinationstherapien mit Carboplatin sind unterschätzt, da der pU für Carboplatin Preise eines Herstellers ansetzt, der gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie keine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben hat und somit in diesem Falle nicht verordnungsfähig ist [7]. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten der übrigen Wirkstoffe sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Der pU setzt teils eine Spanne für die Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenterale Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an. Nur der obere Wert dieser Spanne ist plausibel.
Docetaxel		28 632,76 zzgl. 2754,00 ^c	
Gemcitabin		14 385,91 zzgl. 1458,00 bis 4131,00 ^c	
Paclitaxel		29 637,71 zzgl. 927,00 bis 2754,00 ^c	
Vinorelbin		12 522,37 bis 13 698,09 zzgl. 4131,00 ^c	
BSC		Keine Angabe des pU	Die Kosten sind patientenindividuell verschieden.
<p>a: Angaben des pU b: Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen c: Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger parenterale Zubereitungen: Addition der Angaben des pU. BSC: Best supportive Care, EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; zzgl.: zuzüglich</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Wird die Anwendung von TAGRISSO® zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC in Betracht gezogen, muss zunächst der EGFR-T790M-Mutationsstatus bestimmt werden. Dafür muss in einem Labor ein validierter Test durchgeführt werden, entweder unter Verwendung von Tumor-DNA aus einer Gewebeprobe stammend oder von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA), die aus einer Plasmaprobe gewonnen wurde. Nur robuste, zuverlässige und sensitive Tests mit erwiesener Eignung für die Bestimmung des T790M-Mutationsstatus von Tumor-DNA (aus einer Gewebe- oder Plasmaprobe) dürfen verwendet werden.

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

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

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

Eine schwere, lebensbedrohliche oder tödliche interstitielle Lungenerkrankung (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® dauerhaft abgesetzt und eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung eingeleitet werden.

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

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

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

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

Im Rahmen des EU-Zulassungsprozesses kam das Committee for Medicinal Products for Human Use zu dem Schluss, dass für TAGRISSO® keine Risiko-Minimierungsmaßnahmen notwendig sind, die über Hinweise in der Produktinformation hinausgehen.“

5 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-14 [online]. 10.06.2016 [Zugriff: 06.07.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 402). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-14_Osimertinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
4. AstraZeneca. TAGRISSO 40 mg Filmtabletten, TAGRISSO 80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2017 [Zugriff: 10.07.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Eli Lilly Nederland. Fachinformation ALIMTA (Pemetrexed). 01.2017.
6. Accord Healthcare. Fachinformation Carboplatin Accord 10 mg/ml. 04.2015.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 08.06.2016 [Zugriff: 07.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-410/AM-RL-VI-Off-label-2016-06-08.pdf>.
8. Medac. Cisplatin 0,5mg/ml Lösung medac: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 05.05.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM Nutzen-V: Beratungsanforderung 2015-B-14; Osimertinib zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Progression eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, EGFR t790M mutationspositiven nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), die zuvor eine EGFR TKI Behandlung erhalten haben [unveröffentlicht]. 2015.
10. Axios Pharma. Fachinformation Docetaxel axios 20 mg/ml. 03.2014.
11. Accord Healthcare. Fachinformation Paclitaxel Accord. 09.2016.
12. 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.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

14. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, Ramalingam SS, Sequist LV, Su WC et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component. *J Clin Oncol* 2017; 35(12): 1288-1296.
15. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang GC et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17(12): 1643-1652.
16. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, Kim SW, Yang JJ, Ahn MJ et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(8): 990-998.
17. Masuda T, Imai H, Kuwako T, Miura Y, Yoshino R, Kaira K et al. Efficacy of platinum combination chemotherapy after first-line gefitinib treatment in non-small cell lung cancer patients harboring sensitive EGFR mutations. *Clin Transl Oncol* 2015; 17(9): 702-709.
18. Wu JY, Shih JY, Yang CH, Chen KY, Ho CC, Yu CJ et al. Second-line treatments after first-line gefitinib therapy in advanced nonsmall cell lung cancer. *Int J Cancer* 2010; 126(1): 247-255.
19. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ* 2015; 16(6): 657-670.
20. European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: condition specific guidance; procedure no. EMA/CHMP/703715/2012. 13.12.2012.
21. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: procedure no. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. 27.11.2012.
22. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline: procedure no. EMA/768937/2012. 27.11.2012.
23. European Medicines Agency. Caprelsa (Vandetanib): summary of opinion (initial authorisation); procedure no. EMA/CHMP/817228/2011. 17.11.2011.
24. European Medicines Agency. Xalkori (Crizotinib): summary of opinion (initial authorisation); procedure no. EMA/CHMP/453868/2012. 19.07.2012.
25. European Medicines Agency. Giotrif (Afatinib): summary of opinion (initial authorisation); procedure no. EMA/CHMP/447957/2013. 25.07.2013.
26. Bundesverfassungsgericht. Leitsatz zum Beschluss des Ersten Senats vom 6.12.2005, Absatz-Nr. (1-69) [online]. 06.12.2005. URL: http://www.bverfg.de/entscheidungen/rs20051206_1bvr034798.html.
27. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10): 947-957.

28. Thongprasert S, Duffield E, Saijo N, Wu YL, Yang JC, Chu DT et al. Health-related quality-of-life in a randomized phase III first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS). *J Thorac Oncol* 2011; 6(11): 1872-1880.
29. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013: eine Standortbestimmung. Berlin: DGHO; 2013. (Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO; Band 2). URL: https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.
30. Pilz LR, Manegold C, Schmid-Bindert G. Statistical considerations and endpoints for clinical lung cancer studies: can progression free survival (PFS) substitute overall survival (OS) as a valid endpoint in clinical trials for advanced non-small-cell lung cancer? *Transl Lung Cancer Res* 2012; 1(1): 26-35.
31. Griebisch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. *BMJ Open* 2014; 4(10): e005762.
32. Gutman SI, Piper M, Grant MD, Basch E, Oliansky DM, Aronson N. Progression-free survival: what does it mean for psychological well-being or quality of life? Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013.
33. European Medicines Agency. Inlyta (Axitinib): summary of opinion (initial authorisation): procedure no. EMA/293828/2012. 2012.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 18.03.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
35. Cella D, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH et al. Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 2946-2954.
36. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCmanualQLQ-C30.pdf>.
37. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *Eur J Cancer* 1994; 30A(5): 635-642.

38. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.
39. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 353.
40. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-144.
41. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, Van der Hoek K, Chia S, Melosky B et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9: 106.
42. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
43. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1): 39-51.
44. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Inzidenz C33-C34 & C34 & C33 in den Jahren 2009-2013 [online]. 03.11.2016 [Zugriff: 09.01.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
45. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur 5-Jahres-Prävalenz C33-C34 in den Jahren 2009-2013 [online]. 03.11.2016 [Zugriff: 09.01.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
46. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C33, C34 (nicht-kleinzelliges BC). 2016.
47. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C33, C34 (kleinzelliges BC). 2016.
48. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. 2016.
49. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Gruning W et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3(4).
50. AstraZeneca. An NIS registry for the epidemiological and scientific evaluation of EGFR mutation status in patients with newly diagnosed locally advanced or metastatic NSCLC (stage IIIB/IV non-small cell lung cancer): non-interventional study report [unveröffentlicht]. 2013.

51. AstraZeneca Pharmaceuticals. A phase I/II, open-label, multicentre study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and anti-tumour activity of ascending doses of AZD9291 in patients with advanced non small cell lung cancer who have progressed following prior therapy with an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor agent (AURA; phase II component): study D5160C00001; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
52. AstraZeneca Pharmaceuticals. A phase II, open label, single-arm study to assess the safety and efficacy of AZD9291 in patients with locally advanced/metastatic non small cell lung cancer whose disease has progressed with previous epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy and whose tumours are epidermal growth factor receptor mutation and T790M mutation positive (AURA2): study D5160C00002; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
53. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-Dezember 2015. 2016.
54. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand zum 31.12.2015 [Abrufdatum: 10.11.2016]. 2016.
55. Onkovis. Fachinformation Gemcitabin onkovis 200 mg. 03.2014.
56. Ratiopharm. Fachinformation Vinorelbin-ratiopharm 10mg/ml. 02.2014.

Anhang A – Ergänzende Analysen für die relevante Teilpopulation Cisplatin + Pemetrexed

Tabelle 20: Ergänzende Analyse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (Patientinnen und Patienten unter Risiko bezüglich des Responsekriteriums)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib		Cisplatin + Pemetrexed		Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
AURA3					
Morbidität					
<i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)^a</i>					
<i>Fatigue</i>	73	5,45 [2,79; 5,62] 36 (49,3)	43	1,48 [1,41; 2,73] 30 (69,3)	0,54 [0,33; 0,88]; 0,015
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	74	n. e. [5,55; n. e.] 24 (32,4)	43	2,79 [1,48; 4,27] 27 (62,8)	0,36 [0,21; 0,63]; <0,001
<i>Schmerzen</i>	72	n. e. [5,59; n. e.] 23 (31,9)	43	5,49 [2,89; 6,11] 19 (44,2)	0,70 [0,38; 1,30]; 0,251
<i>Appetitverlust</i>	72	5,82 [5,55; 5,82] 24 (33,3)	40	3,02 [1,48; 6,11] 23 (57,5)	0,53 [0,30; 0,96]; 0,036
<i>Diarrhoe</i>	74	n. e. [4,14; n. e.] 28 (37,8)	43	6,11 [6,11; n. e.] 9 (20,9)	2,22 [1,08; 5,03]; 0,029
<i>Dyspnoe</i>	72	5,82 [5,62; n. e.] 16 (22,2)	43	5,49 [2,89; 6,11] 21 (48,8)	0,35 [0,18; 0,67]; 0,002
<i>Schlaflosigkeit</i>	70	n. e. [n. e.; n. e.] 18 (25,7)	43	5,55 [4,07; n. e.] 18 (41,9)	0,54 [0,28; 1,04]; 0,064
<i>Verstopfung</i>	72	5,62 [5,62; n. e.] 20 (27,8)	43	5,62 [3,02; 6,11] 19 (44,2)	0,51 [0,27; 0,96]; 0,036
<i>Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)^a</i>					
<i>Dysphagie</i>	70	n. e. [n. e.; n. e.] 16 (22,9)	42	2,10 [0,72; 4,40] 28 (66,7)	0,23 [0,12; 0,42]; <0,001
<i>Dyspnoe</i>	70	5,62 [1,84; n. e.] 34 (48,6)	42	0,49 [0,33; 2,79] 29 (69,0)	0,48 [0,30; 0,80]; 0,005
<i>Alopezie</i>	70	n. e. [5,62; n. e.] 17 (24,3)	42	2,76 [1,61; n. e.] 20 (47,6)	0,38 [0,20; 0,73]; 0,004
<i>Hämoptyse</i>	70	n. e. [n. e.; n. e.] 10 (14,3)	41	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (19,5)	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergänzende Analyse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (Patientinnen und Patienten unter Risiko bezüglich des Responsekriteriums) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib		Cisplatin + Pemetrexed		Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
AURA3					
<i>Husten</i>	68	4,86 [2,86; n. e.] 34 (50,0)	39	1,61 [0,72; n. e.] 21 (53,8)	0,85 [0,50; 1,48]; 0,555
<i>periphere Neuropathie</i>	69	5,62 [4,76; n. e.] 30 (43,5)	41	4,40 [0,99; n. e.] 20 (48,8)	0,80 [0,46; 1,43]; 0,499
<i>Schmerzen (Arm/Schulter)</i>	70	n. e. [n. e.; n. e.] 20 (28,6)	42	n. e. [1,185; n. e.] 18 (42,9)	0,54 [0,29; 1,04]; 0,064
<i>Schmerzen (andere)</i>	70	5,62 [3,45; n. e.] 29 (41,4)	41	1,15 [0,56; 4,40] 28 (68,3)	0,46 [0,27; 0,77]; 0,004
<i>Schmerzen (Brust)</i>	69	n. e. [5,62; n. e.] 23 (33,3)	42	2,73 [0,72; n. e.] 24 (57,1)	0,46 [0,26; 0,82]; 0,009
<i>Mundschmerzen</i>	70	n. e. [3,42; n. e.] 33 (47,1)	42	2,79 [0,69; n. e.] 24 (57,1)	0,71 [0,42; 1,21]; 0,205
<i>Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)</i>					
<i>MID 7 Punkte</i>		k. A.		k. A.	
<i>MID 10 Punkte</i>	68	n. e. [4,73; n. e.] 25 (36,8)	39	4,07 [2,69; n. e.] 19 (48,7)	0,63 [0,35; 1,16]; 0,133

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergänzende Analyse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (Patientinnen und Patienten unter Risiko bezüglich des Responsekriteriums) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib		Cisplatin + Pemetrexed		Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
AURA3					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
<i>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^a</i>					
<i>globaler Gesundheitsstatus</i>	74	5,62 [5,62; n. e.] 21 (28,4)	43	3,02 [1,51; n. e.] 23 (53,5)	0,40 [0,22; 0,73]; 0,003
<i>körperliche Funktion</i>	73	5,62 [5,59; n. e.] 18 (24,7)	43	4,07 [1,48; 6,11] 23 (53,5)	0,33 [0,18; 0,62]; <0,001
<i>Rollenfunktion</i>	71	5,62 [5,49; n. e.] 26 (36,6)	41	1,81 [1,41; 6,11] 25 (61,0)	0,46 [0,26; 0,81]; 0,007
<i>emotionale Funktion</i>	74	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (16,2)	42	n. e. [5,49; n. e.] 13 (31,0)	0,47 [0,21; 1,03]; 0,058
<i>kognitive Funktion</i>	74	n. e. [5,59; n. e.] 25 (33,8)	43	3,22 [1,48; 6,11] 22 (51,2)	0,53 [0,30; 0,94]; 0,031
<i>soziale Funktion</i>	72	5,62 [5,62; n. e.] 22 (30,6)	42	4,40 [1,41; n. e.] 19 (45,2)	0,48 [0,26; 0,90]; 0,022
a: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; HR: Hazard Ratio; k. A. keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13; Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus					

Tabelle 21: Ergänzende Analyse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Verbesserungsrate) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (Patientinnen und Patienten unter Risiko bezüglich des Responsekriteriums)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib		Cisplatin + Pemetrexed		Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
AURA3					
Morbidität					
<i>Symptomatik (EORTC QLQ–C30 Symptomskalen)</i>					
<i>Fatigue</i>	54	28 (51,9)	33	8 (24,2)	2,14 [1,18; 4,52]; 0,011 ^a
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	15	13 (86,7)	11	2 (18,2)	4,77 [1,34; 16,96] ^b ; <0,001 ^a
<i>Schmerzen</i>	48	31 (64,6)	28	15 (53,6)	1,21 [0,83; 1,90]; 0,416 ^a
<i>Appetitverlust</i>	28	17 (60,7)	21	7 (33,3)	1,82 [0,99; 3,98]; 0,069 ^a
<i>Diarrhoe</i>	20	8 (40,0)	10	7 (70,0)	0,57 [0,29; 1,12] ^b ; 0,156 ^a
<i>Dyspnoe</i>	40	18 (45,0)	26	6 (23,1)	1,95 [0,96; 4,80]; 0,078 ^a
<i>Schlaflosigkeit</i>	40	20 (50,0)	26	5 (19,2)	2,60 [1,23; 7,05]; 0,013 ^a
<i>Verstopfung</i>	26	15 (57,7)	17	4 (23,5)	2,45 [0,71; 8,46] ^b ; 0,030 ^a
<i>Symptomatik (EORTC QLQ–LC13 Symptomskalen)</i>					
<i>Dysphagie</i>	9	7 (77,8)	2	2 (100)	0,90 [0,48; 1,67]; 0,686 ^a
<i>Dyspnoe</i>	55	28 (50,9)	29	8 (27,6)	1,85 [1,03; 3,86]; 0,046 ^a
<i>Alopezie</i>	10	7 (70,0)	7	2 (28,6)	2,45 [0,71; 8,46] ^b ; 0,117 ^a
<i>Hämoptyse</i>	9	7 (77,8)	4	2 (50,0)	1,56 [0,55; 4,40] ^b ; 0,451 ^a
<i>Husten</i>	47	30 (63,8)	25	14 (56,0)	1,14 [0,78; 1,81]; 0,611 ^a
<i>periphere Neuropathie</i>	15	9 (60,0)	11	5 (45,5)	1,32 [0,61; 2,85] ^b ; 0,596 ^a
<i>Schmerzen (Arm/Schulter)</i>	28	17 (60,7)	19	11 (57,9)	1,05 [0,65; 1,81]; 0,910 ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ergänzende Analyse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Verbesserungsrate) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (Patientinnen und Patienten unter Risiko bezüglich des Responsekriteriums) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib		Cisplatin + Pemetrexed		Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
AURA3					
Schmerzen (andere)	32	19 (59,4)	19	11 (57,9)	1,03 [0,65; 1,76]; 0,977 ^a
Schmerzen (Brust)	26	15 (57,7)	18	9 (50,0)	1,15 [0,67; 2,19]; 0,632 ^a
Mundschmerzen	8	5 (62,5)	10	4 (40,0)	1,56 [0,62; 3,96] ^b ; 0,396 ^a
<i>Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)</i>					
MID 7Punkte		k. A.		k. A.	
MID 10 Punkte	56	19 (33,9)	32	8 (25,0)	1,36 [0,70; 2,96]; 0,378
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
<i>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</i>					
globaler Gesundheitsstatus	61	23 (37,7)	36	5 (13,9)	2,71 [1,25; 7,53]; 0,013 ^a
körperliche Funktion	46	15 (32,6)	25	2 (8,0)	4,08 [1,01; 16,41] ^b ; 0,021 ^a
Rollenfunktion	40	17 (42,5)	20	3 (15,0)	2,83 [0,94; 8,54] ^{b,c} ; 0,035 ^a
emotionale Funktion	44	18 (40,9)	31	10 (32,3)	1,27 [0,70; 2,50]; 0,570 ^a
kognitive Funktion	32	14 (43,8)	20	7 (35,0)	1,25 [0,63; 2,80]; 0,570 ^a
soziale Funktion	29	17 (58,6)	21	4 (19,0)	3,08 [1,21; 7,83] ^b ; 0,006 ^a
<p>a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [12]) b: eigene Berechnung, vom pU wurden keine Angaben vorgelegt c: eigene Berechnung, asymptotisch. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13; Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

Tabelle 22: Schematische Übersicht über die Ergebnisse zur Morbidität (Symptomatik) aus verschiedenen Analysen – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed

Studie Endpunktkategorie/ Instrument Endpunkt	Hauptanalyse: MMRM	Ergänzende Analysen	
		Zeit bis zur Verschlechterung	Verbesserungsrate
AURA3			
Morbidität			
EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen			
Fatigue	+	+	+
Übelkeit und Erbrechen	+	+	+
Schmerzen	0	0	0
Appetitverlust	0	+	0
Diarrhoe	0	-	0
Dyspnoe	+	+	0
Schlaflosigkeit	+	0	+
Verstopfung	0	+	+
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen			
Dysphagie	0	+	0
Dyspnoe	+	+	+
Alopezie	+	+	0
Hämoptyse	0	k. A.	0
Husten	0	0	0
periphere Neuropathie	0	0	0
Schmerzen (Arm/Schulter)	0	0	0
Schmerzen (andere)	0	+	0
Schmerzen (Brust)	0	+	0
Mundschmerzen	0	0	0
0: Effekt statistisch nicht signifikant bzw. klinisch nicht relevant (das KI für das Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2])			
+: Effekt statistisch signifikant zugunsten von Osimertinib			
-: Effekt statistisch signifikant zuungunsten von Osimertinib			
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angaben; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Tabelle 23: Schematische Übersicht über die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus verschiedenen Analysen – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed

Studie Endpunktkategorie/ Instrument Endpunkt	Hauptanalyse: MMRM	Ergänzende Analysen	
		Zeit bis zur Verschlechterung	Verbesserungsrate
AURA3			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen			
globaler Gesundheitsstatus	+	+	+
körperliche Funktion	+	+	+
Rollenfunktion	+	+	+
emotionale Funktion	0	0	0
kognitive Funktion	0	+	0
soziale Funktion	+	+	+
<p>0: Effekt statistisch nicht signifikant bzw. klinisch nicht relevant (das KI für das Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2])</p> <p>+: Effekt statistisch signifikant zugunsten von Osimertinib</p> <p>-: Effekt statistisch signifikant zuungunsten von Osimertinib</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>			

Anhang B – Ergebnisse der Gesamtpopulation

Tabelle 24: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation)

Studie Charakteristika Kategorie	Osimertinib	Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed
AURA3	N ^a = 279	N ^a = 140
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (12)	62 (12)
Geschlecht [w / m], %	62/38	69/31
Ethnie, n (%)		
Weiß	89 (31,9)	45 (32,1)
Asiatisch	182 (65,2)	92 (65,7)
Andere	8 (2,9) ^b	3 (2,1) ^b
Raucherstatus, n (%)		
Nie geraucht	189 (67,7)	94 (67,1)
Aktiver Raucher	14 (5,0)	8 (5,7)
Ehemaliger Raucher	76 (27,2)	38 (27,1)
WHO-PS, n (%)		
0	102 (36,6)	56 (40,0)
1	177 (63,4)	84 (60,0)
Krankheitsstadium, n (%)		
Metastasierend	266 (95,3)	138 (98,6)
Nur lokal fortgeschritten	13 (4,7)	2 (1,4)
Hirnmetastasen, n (%)		
ja	93 (33,3)	51 (36,4)
nein	186 (66,7)	89 (63,6)
EGFR-Mutationen, n (%) ^c		
T790M	275 (98,6)	138 (98,6)
L858R	83 (29,7)	45 (32,1)
Exon 19 Deletion	191 (68,5)	87 (62,1)
andere	6 (2,2)	5 (3,6)
Therapieabbruch, n (%)	153 (54,8) ^d	131 (93,6) ^d
Studienabbruch, n (%)	92 (33,0) ^{b, e}	61 (43,6) ^{b, e}
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: Mehrfachnennung möglich</p> <p>d: Die meisten Therapieabbrüche basierten auf Krankheitsprogression (38,4 % vs. 67,6 %, bezogen auf die randomisierten Patientinnen und Patienten).</p> <p>e: Die meisten Studienabbrüche basierten auf Todesfälle (24,7 vs. 28,6 %) und Rücknahme der Einverständniserklärung (7,9 % vs. 13,6 %, bezogen auf die randomisierten Patientinnen und Patienten).</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Tabelle 25: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation)

Studie	Osimertinib	Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
AURA3	N = 279	N = 136 ^a
Behandlungsdauer ^b [Monate]		
1. Datenschnitt (15.04.2016)		
Median [Min; Max]	8,1 [0,2; 18,5]	4,2 [0,4; 14,5]
Mittelwert (SD)	8,6 (4,1)	4,8 (3,3)
2. Datenschnitt (02.09.2016)		
Median [Min; Max]	11,4 [0,2; 23,1]	4,2 [0,4; 18,3]
Mittelwert (SD)	11,2 (5,4)	5,2 (3,9)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a: Anzahl Patientinnen und Patienten, die Studienmedikation erhalten haben		
b: Die Dauer im Osimertinibarm wurde bis zum Datum der letzten Dosis und im Vergleichsarm bis zum Ende des letzten Zyklus erhoben.		
k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Tabelle 26: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib		Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed		Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
AURA3					
Mortalität					
Gesamtüberleben	279	n. e. [20,5; n. e.] 69 (24,7)	140	n. e. [20,5; n. e.] 40 (28,6)	0,74 [0,50; 1,10]; 0,130
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	279	0,26 [k. A.] 273 (97,8)	136	0,10 [k. A.] 135 (99,3)	–
SUE	279	n. e. 65 (23,3)	136	n. e. 35 (25,7)	0,47 [0,31; 0,73]; < 0,001
schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	279	n. e. 82 (29,4)	136	n. e. 64 (47,1)	0,31 [0,22; 0,43]; < 0,001
spezifische UE	Die Daten liegen unvollständig vor.				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Abbruch wegen UE	279	22 (7,9)	136	15 (11,0)	0,71 [0,38; 1,33]; 0,308
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [12]) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, MMRM) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib			Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed			Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^a	Werte Studien- beginn MW ^b (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW ^b (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SE)	
AURA3							
Morbidity							
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen)							
Fatigue	239	30,1 (24,77)	-5,74 (1,12)	97	33,6 (25,36)	4,75 (1,78)	-10,49 [-14,62; -6,36]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,60 [-0,84; -0,36]
Übelkeit und Erbrechen	239	6,7 (13,90)	-2,04 (0,65)	97	7,6 (13,61)	3,50 (1,04)	-5,54 [-7,96; -3,12]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,54 [-0,78; -0,30]
Schmerzen	239	24,2 (26,80)	-7,84 (1,07)	97	25,8 (27,11)	-1,98 (1,70)	-5,85 [-9,80; -1,91]; 0,004 Hedges' g ^e : -0,35 [-0,59; -0,11]
Appetitverlust	239	20,9 (27,83)	-5,47 (1,26)	97	24,1 (30,33)	2,76 (2,00)	-8,23 [-12,88; -3,59]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,42 [-0,66; -0,18]
Diarrhoe	239	9,2 (16,98)	4,55 (0,88)	97	11,0 (18,46)	-3,52 (1,39)	8,07 [4,83; 11,30]; < 0,001 Hedges' g ^e : 0,59 [0,35; 0,83]
Dyspnoe	239	25,2 (28,17)	-8,00 (1,10)	97	24,7 (23,71)	-1,20 (1,74)	-6,79 [-10,83; -2,75]; 0,001 Hedges' g ^e : -0,40 [-0,63; -0,16]

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, MMRM) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib			Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed			Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^a	Werte Studien- beginn MW ^b (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW ^b (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SE)	
AURA3							
Morbidity							
Schlaflosigkeit	239	28,7 (29,97)	-9,89 (1,13)	97	25,1 (28,07)	-2,31 (1,80)	-7,59 [-11,77; -3,40]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,43 [-0,67; -0,19]
Verstopfung	239	13,9 (23,68)	-3,91 (1,02)	97	18,9 (27,18)	1,88 (1,62)	-5,79 [-9,55; -2,03]; 0,003 Hedges' g ^e : -0,36 [-0,60; -0,12]
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)							
Dysphagie	228	5,0 (13,44)	1,02 (0,65)	113	3,2 (11,76)	5,28 (0,96)	-4,25 [-6,54; -1,97]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,42 [-0,65; -0,19]
Dyspnoe	228	22,8 (21,64)	-5,90 (0,78)	113	26,0 (22,84)	1,45 (1,13)	-7,36 [-10,05; -4,67]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,62 [-0,85; -0,39]
Alopezie	228	6,4 (15,25)	-1,58 (0,64)	113	7,7 (18,90)	2,68 (0,94)	-4,26 [-6,50; -2,02]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,43 [-0,66; -0,20 ^f]
Hämoptyse	228	3,1 (10,15)	-2,15 (0,25)	113	3,8 (15,27)	-0,94 (0,37)	-1,21 [-2,09; -0,33]; 0,007 Hedges' g ^e : -0,31 [-0,54; -0,08]

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, MMRM) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib			Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed			Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^a	Werte Studien- beginn MW ^b (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW ^b (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SE)	
AURA3							
Morbidity							
Husten	228	31,4 (29,04)	-12,23 (0,96)	113	36,3 (30,07)	-6,13 (1,40)	-6,10 [-9,43; -2,77]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,41 [-0,64; -0,18]
periphere Neuropathie	228	8,9 (16,66)	-0,38 (0,80)	113	13,0 (22,46)	2,42 (1,17)	-2,80 [-5,59; -0,02]; 0,049 Hedges' g ^e : -0,23 [-0,45; 0,00]
Schmerzen (Arm/Schulter)	228	15,9 (22,22)	-5,15 (0,85)	113	20,4 (26,52)	-1,04 (1,24)	-4,12 [-7,08; -1,15]; 0,007 Hedges' g ^e : -0,31 [-0,54; -0,09]
Schmerzen (andere)	228	21,5 (25,25)	-5,43 (0,94)	113	26,5 (27,52)	-0,79 (1,38)	-4,64 [-7,93; -1,35]; 0,006 Hedges' g ^e : -0,32 [-0,54; -0,09]
Schmerzen (Brust)	228	15,5 (23,07)	-5,30 (0,79)	113	20,1 (25,02)	0,47 (1,16)	-5,77 [-8,53; -3,01]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,47 [-0,70; -0,24]
Mundschmerzen	228	3,9 (12,48)	3,57 (0,78)	113	7,4 (14,59)	6,57 (1,15)	-3,00 [-5,75; -0,25]; 0,032 Hedges' g ^e : -0,25 [-0,47; -0,02]

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, MMRM) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib			Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed			Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^a	Werte Studien- beginn MW ^b (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW ^b (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SE)	
AURA3							
Gesundheitszustand							
EQ-5D-5L VAS	215	71,6 (20,17)	3,33 (0,98)	86	67,0 (21,75)	-2,74 (1,56)	6,07 [2,43; 9,70]; 0,001 Hedges' g ^e : 0,42 [0,16; 0,67]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen							
globaler Gesundheitsstatus	239	64,3 (22,07)	5,42 (0,98)	97	60,0 (23,95)	-3,63 (1,56)	9,05 [5,42; 12,68]; < 0,001 Hedges' g ^e : 0,59 [0,35; 0,83]
körperliche Funktion	239	79,1 (18,87)	3,87 (0,95)	97	79,7 (20,38)	-4,01 (1,50)	7,88 [4,38; 11,38]; < 0,001 Hedges' g ^e : 0,53 [0,29; 0,77]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Rollenfunktion	239	78,9 (25,85)	4,23 (1,26)	97	78,2 (27,36)	-7,01 (2,00)	11,24 [6,59; 15,89]; < 0,001 Hedges' g ^e : 0,57 [0,33; 0,81]
emotionale Funktion	239	78,7 (18,87)	7,36 (0,83)	97	74,1 (22,36)	2,74 (1,32)	4,62 [1,55; 7,69]; 0,003 Hedges' g ^e : 0,35 [0,12; 0,59]
kognitive Funktion	239	87,0 (17,24)	2,38 (0,79)	97	84,4 (19,37)	-3,59 (1,26)	5,97 [3,04; 8,89]; < 0,001 Hedges' g ^e : 0,48 [0,24; 0,72]

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, MMRM) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib			Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed			Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^a	Werte Studien- beginn MW ^b (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW ^b (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SE)	
AURA3							
soziale Funktion	239	84,0 (20,49)	3,84 (1,03)	97	79,7 (27,77)	-3,91 (1,64)	7,75 [3,92; 11,57]; < 0,001 Hedges' g ^e : 0,48 [0,24; 0,72]
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: definiert als letzter Messwert vor der ersten Einnahme der Studienmedikation c: wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung der ITT-Population d: Effekt, KI und p-Wert: MMRM e: eigene Berechnung basierend auf Effektschätzung der Mittelwertdifferenz und KI des MMRM aus Angaben zu Änderungen im Studienverlauf f: obere 95 %-KI-Grenze kleiner als -0,20</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13; Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Tabelle 28: Ergänzende Analysen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation, Patientinnen und Patienten unter Risiko bezüglich des Responsekriteriums)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib		Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed		Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
AURA3					
Morbidität					
<i>Symptomatik (EORTC QLQ–C30 Symptomskalen)^a</i>					
<i>Fatigue</i>	242	5,52 [4,14; 6,11] 116 (47,9)	110	2,69 [1,45; 5,45] 58 (52,7)	0,71 [0,52; 0,99]; 0,043
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	246	5,75 [5,65; n. e.] 70 (28,5)	116	4,34 [2,89; 5,78] 54 (46,6)	0,45 [0,32; 0,65]; <0,001
<i>Schmerzen</i>	239	6,11 [5,59; 6,11] 90 (37,7)	111	5,55 [4,24; 6,11] 45 (40,5)	0,79 [0,56; 1,14]; 0,207
<i>Appetitverlust</i>	237	5,82 [5,82; 6,11] 76 (32,1)	107	4,34 [2,79; 6,11] 51 (47,7)	0,53 [0,37; 0,77]; <0,001
<i>Diarrhoe</i>	245	5,59 [4,17; 6,11] 114 (46,5)	116	6,11 [5,78; n. e.] 25 (21,6)	2,47 [1,62; 3,92]; <0,001
<i>Dyspnoe</i>	233	5,72 [5,65; n. e.] 63 (27,0)	112	6,11 [4,34; n. e.] 41 (36,6)	0,58 [0,39; 0,87]; 0,009
<i>Schlaflosigkeit</i>	231	6,18 [5,65; 6,18] 66 (28,6)	109	5,55 [5,45; n. e.] 41 (37,6)	0,57 [0,39; 0,86]; 0,007
<i>Verstopfung</i>	238	n. e. [5,62; n. e.] 66 (27,7)	111	5,62 [4,07; n. e.] 44 (39,6)	0,52 [0,35; 0,76]; 0,001
<i>Symptomatik (EORTC QLQ–LC13 Symptomskalen)^a</i>					
<i>Dysphagie</i>	229	n. e. 68 (29,7)	116	3,42 [1,15; n. e.] 61 (52,6)	0,39 [0,28; 0,55]; <0,001
<i>Dyspnoe</i>	228	5,62 [4,14; n. e.] 104 (45,6)	114	0,56 [0,43; 0,99] 80 (70,2)	0,43 [0,32; 0,58]; <0,001
<i>Alopezie</i>	229	n. e. 51 (22,3)	114	5,78 [2,73; n. e.] 47 (41,2)	0,43 [0,29; 0,64]; <0,001
<i>Hämoptyse</i>	230	n. e. 27 (11,7)	114	5,78 [n. e.; n. e.] 26 (22,8)	0,44 [0,25; 0,75]; 0,003
<i>Husten</i>	215	n. e. 85 (39,5)	106	n. e. [1,12; n. e.] 49 (46,2)	0,73 [0,52; 1,05]; 0,085

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Ergänzende Analysen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation, Patientinnen und Patienten unter Risiko bezüglich des Responsekriteriums) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib		Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed		Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
AURA3					
Morbidität					
<i>periphere Neuropathie</i>	229	<i>n. e.</i> [4,86; <i>n. e.</i>] 98 (42,8)	113	4,76 [2,10; <i>n. e.</i>] 52 (46,0)	0,80 [0,58; 1,13]; 0,204
<i>Schmerzen (Arm/Schulter)</i>	227	<i>n. e.</i> 84 (37,0)	112	<i>n. e.</i> [2,14; <i>n. e.</i>] 46 (41,1)	0,77 [0,54; 1,11]; 0,160
<i>Schmerzen (andere)</i>	225	5,62 [5,03; <i>n. e.</i>] 98 (43,6)	110	2,79 [1,15; 4,96] 60 (54,5)	0,66 [0,48; 0,92]; 0,013
<i>Schmerzen (Brust)</i>	226	<i>n. e.</i> [5,62; <i>n. e.</i>] 81 (35,8)	113	2,10 [0,79; 4,80] 64 (56,6)	0,48 [0,34; 0,67]; <0,001
<i>Mundschmerzen</i>	229	5,49 [3,45; <i>n. e.</i>] 113 (49,3)	116	2,07 [1,18; <i>n. e.</i>] 61 (52,6)	0,75 [0,55; 1,04]; 0,081
<i>Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)</i>					
<i>MID 7 Punkte</i>		<i>k. A.</i>		<i>k. A.</i>	
<i>MID 10 Punkte</i>	223	6,11 [5,55; 6,11] 90 (40,4)	106	4,34 [2,86; <i>n. e.</i>] 46 (43,4)	0,72 [0,51; 1,04]; 0,079

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Ergänzende Analysen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation, Patientinnen und Patienten unter Risiko bezüglich des Responsekriteriums) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib		Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed		Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
<i>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^a</i>					
<i>globaler Gesundheitsstatus</i>	244	5,65 [5,62; n. e.] 88 (36,1)	113	5,49 [2,83; 6,24] 49 (43,4)	0,67 [0,47; 0,96]; 0,031
<i>körperliche Funktion</i>	244	6,11 [n. e.; n. e.] 62 (25,4)	116	6,11 [4,17; 6,24] 44 (37,9)	0,51 [0,35; 0,76]; 0,001
<i>Rollenfunktion</i>	239	6,11 [5,62; 6,11] 94 (39,3)	110	2,79 [1,54; 4,40] 57 (51,8)	0,52 [0,38; 0,73]; < 0,001
<i>emotionale Funktion</i>	246	6,11 [6,11; n. e.] 52 (21,1)	114	n. e. [5,55; n. e.] 32 (28,1)	0,60 [0,39; 0,94]; 0,026
<i>kognitive Funktion</i>	245	n. e. [5,72; n. e.] 80 (32,7)	116	4,21 [2,76; n. e.] 53 (45,7)	0,54 [0,38; 0,77]; < 0,001
<i>soziale Funktion</i>	244	6,11 [5,62; 6,18] 83 (34,0)	111	n. e. [4,07; n. e.] 42 (37,8)	0,65 [0,45; 0,95]; 0,026
a: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13; Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus					

Tabelle 29: Ergänzende Analysen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Verbesserungsrate) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation, Patientinnen und Patienten unter Risiko bezüglich des Responsekriteriums)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib		Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed		Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
AURA3					
Morbidität					
<i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)</i>					
<i>Fatigue</i>	192	104 (54,2)	100	29 (29,0)	1,87 (1,37; 2,67) < 0,001
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	60	46 (76,7)	37	15 (40,5)	1,89 (1,30; 3,03) < 0,001
<i>Schmerzen</i>	151	91 (60,3)	79	35 (44,3)	1,36 (1,05; 1,84) 0,022
<i>Appetitverlust</i>	108	61 (56,5)	60	19 (31,7)	1,78 (1,22; 2,78) 0,002
<i>Diarrhoe</i>	62	23 (37,1)	31	19 (61,3)	0,61 (0,39; 0,94) 0,031
<i>Dyspnoe</i>	136	60 (44,1)	74	21 (28,4)	1,55 (1,06; 2,41) 0,027
<i>Schlaflosigkeit</i>	142	77 (54,2)	65	18 (27,7)	1,96 (1,33; 3,11) < 0,001
<i>Verstopfung</i>	80	44 (55,0)	46	19 (41,3)	1,33 (0,92; 2,05) 0,157
<i>Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)</i>					
<i>Dysphagie</i>	31	21 (67,7)	10	4 (40,0)	1,69 (0,89; 4,75) 0,134
<i>Dyspnoe</i>	169	90 (53,3)	89	27 (30,3)	1,76 (1,27; 2,54) < 0,001
<i>Alopezie</i>	40	23 (57,5)	21	8 (38,1)	1,51 (0,87; 3,05) 0,162
<i>Hämoptyse</i>	20	18 (90,0)	9	5 (55,6)	1,62 (1,02; 3,65) 0,044
<i>Husten</i>	150	95 (63,3)	84	44 (52,4)	1,21 (0,96; 1,56) 0,103
<i>periphere Neuropathie</i>	57	32 (56,1)	36	12 (33,3)	1,68 (1,05; 3,00) 0,035
<i>Schmerzen (Arm/Schulter)</i>	90	53 (58,9)	52	30 (57,7)	1,02 (0,77; 1,39) 0,925

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergänzende Analysen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Verbesserungsrate) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation, Patientinnen und Patienten unter Risiko bezüglich des Responsekriteriums) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib		Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed		Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
AURA3					
Morbidität					
Schmerzen (andere)	114	61 (53,5)	69	27 (39,1)	1,37 (0,99; 1,97) 0,062
Schmerzen (Brust)	84	51 (60,7)	56	28 (50,0)	1,21 (0,90; 1,70) 0,230
Schmerzmedikation	83	4 (4,8)	47	4 (8,5)	0,57 (0,14; 2,30) 0,433
Mundschmerzen	24	13 (54,2)	25	10 (40,0)	1,35 (0,74; 2,61) 0,397
<i>Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)</i>					
MID 7 Punkte		k. A.		k. A.	
MID 10 Punkte	190	64 (33,7)	91	19 (20,9)	1,61 (1,06; 2,61) 0,029
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
<i>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</i>					
globaler Gesundheitsstatus	215	73 (34,0)	105	17 (16,2)	2,10 (1,35; 3,50) <0,001
körperliche Funktion	166	61 (36,7)	78	10 (12,8)	2,87 (1,64; 5,68) <0,001
Rollenfunktion	135	71 (52,6)	65	14 (21,5)	2,44 (1,56; 4,21) <0,001
emotionale Funktion	150	68 (45,3)	86	26 (30,2)	1,50 (1,06; 2,22) 0,023
kognitive Funktion	119	60 (50,4)	62	24 (38,7)	1,30 (0,93; 1,92) 0,141
soziale Funktion	121	73 (60,3)	64	18 (28,1)	2,15 (1,46; 3,40) <0,001
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [12])					
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13; Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR. relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus					

Tabelle 30: Schematische Übersicht über die Ergebnisse zur Morbidität aus verschiedenen Analysen (Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation)

Studie Endpunktkategorie/ Instrument Endpunkt	Hauptanalyse: MMRM	Ergänzende Analysen	
		Zeit bis zur Verschlechterung	Verbesserungsrate
AURA3			
Morbidität			
EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen			
Fatigue	+	+	+
Übelkeit und Erbrechen	+	+	+
Schmerzen	0	0	+
Appetitverlust	0	+	+
Diarrhoe	-	-	-
Dyspnoe	0	+	+
Schlaflosigkeit	0	+	+
Verstopfung	0	+	0
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen			
Dysphagie	0	+	0
Dyspnoe	+	+	+
Alopezie	+	+	0
Hämoptyse	0	+	+
Husten	0	0	0
periphere Neuropathie	0	0	+
Schmerzen (Arm/Schulter)	0	0	0
Schmerzen (andere)	0	+	0
Schmerzen (Brust)	+	+	0
Mundschmerzen	0	0	0
<p>0: Effekt statistisch nicht signifikant bzw. klinisch nicht relevant (das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2])</p> <p>+: Effekt statistisch signifikant zugunsten von Osimertinib</p> <p> -: Effekt statistisch signifikant zuungunsten von Osimertinib</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen</p>			

Tabelle 31: Schematische Übersicht über die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus verschiedenen Analysen – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation)

Studie Endpunktkategorie/ Instrument Endpunkt	Hauptanalyse: MMRM	Ergänzende Analysen	
		Zeit bis zur Verschlechterung	Verbesserungsrate
AURA3			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen			
globaler Gesundheitsstatus	+	+	+
körperliche Funktion	+	+	+
Rollenfunktion	+	+	+
emotionale Funktion	0	+	+
kognitive Funktion	+	+	0
soziale Funktion	+	+	+
0: Effekt statistisch nicht signifikant bzw. klinisch nicht relevant (das KI für das Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]) +: Effekt statistisch signifikant zugunsten von Osimertinib -: Effekt statistisch signifikant zuungunsten von Osimertinib EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen ; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (nur für die Gesamtpopulation der Studie AURA3 vorhanden)

Tabelle 32: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 279	Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed ^b N = 136
AURA3		
Gesamtrate UE	273 (97,8)	135 (99,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	157 (56,3)	51 (37,5)
Nasopharyngitis	30 (10,8)	7 (5,1)
Paronychie	52 (18,6)	2 (1,5)
Infektion der oberen Atemwege	29 (10,4)	10 (7,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	50 (17,9)	49 (36,0)
Anaemie	22 (7,9)	38 (27,9)
Neutropenie	10 (3,6)	18 (13,2)
Stoffwechsel- und Ernahrungsstoerungen	77 (27,6)	66 (48,5)
Appetit vermindert	57 (20,4)	49 (36,0)
Psychiatrische Erkrankungen	38 (13,6)	19 (14,0)
Erkrankungen des Nervensystems	77 (27,6)	51 (37,5)
Kopfschmerz	29 (10,4)	15 (11,0)
Augenerkrankungen	52 (18,6)	25 (18,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	12 (4,3)	18 (13,2)
Gefaessserkrankungen	26 (9,3)	21 (15,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	135 (48,4)	51 (37,5)
Husten	16 (17,9)	19 (14,0)
Dyspnoe	28 (10,0)	18 (13,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	201 (72,0)	107 (78,7)
Obstipation	43 (15,4)	47 (34,6)
Diarrhoe	115 (41,2)	15 (11,0)
Uebelkeit	56 (20,1)	67 (49,3)
Stomatitis	44 (15,8)	22 (16,2)
Erbrechen	36 (12,9)	28 (20,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 279	Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed ^b N = 136
AURA3		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	166 (59,5)	37 (27,2)
Dermatitis akneiform	39 (14,0)	3 (2,2)
trockene Haut	53 (19,0)	6 (4,4)
Pruritus	37 (13,3)	7 (5,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	103 (36,9)	41 (30,1)
Rueckenschmerzen	34 (12,2)	13 (9,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	117 (41,9)	88 (64,7)
Asthenie	20 (7,2)	20 (14,7)
Ermuedung	48 (17,2)	39 (28,7)
Unwohlsein	12 (4,3)	14 (10,3)
Oedem peripher	14 (5,0)	15 (11,0)
Fieber	21 (7,5)	15 (11,0)
Untersuchungen	102 (36,6)	55 (40,4)
Alaninaminotransferase erhoeht	19 (6,8)	16 (11,8)
Aspartataminotransferase erhoeht	15 (5,4)	16 (11,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	15 (5,4)	16 (11,8)
Thrombozytenzahl vermindert	14 (5,0)	21 (15,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	29 (10,4)	7 (5,1)
<p>a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt: Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 33: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 279	Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed ^b N = 136
AURA3		
Gesamtrate SUE	65 (23,3)	35 (25,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (5,7)	4 (2,9)
Pneumonie	4 (1,4)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,7)	5 (3,7)
Anaemie	1 (0,4)	3 (2,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (0,7)	3 (2,2)
Appetit vermindert	0 (0)	2 (1,5)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (2,2)	5 (3,7)
Epilepsie	0 (0)	3 (2,2)
Herzerkrankungen	6 (2,2)	2 (1,5)
Gefässerkrankungen	1 (0,4)	5 (3,7)
tiefe Beinvenenthrombose	0 (0)	4 (2,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18 (6,5)	3 (2,2)
Dyspnoe	4 (1,4)	0 (0)
Lungenembolie	6 (2,2)	2 (1,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (1,8)	5 (3,7)
Uebelkeit	1 (0,4)	2 (1,5)
Erbrechen	3 (1,1)	1 (0,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (1,4)	1 (0,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (1,8)	5 (3,7)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	1 (0,4)	2 (1,5)
Fieber	2 (0,7)	2 (1,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 279	Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed ^b N = 136
AURA3		
Untersuchungen	1 (0,4)	2 (1,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (1,1)	1 (0,7)
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt: Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 34: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 279	Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed ^b N = 136
AURA3		
Gesamtrate UE CTCAE-Grad ≥ 3	82 (29,4)	64 (47,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (4,3)	7 (5,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (1,8)	21 (15,4)
Anaemie	2 (0,7)	15 (11,0)
Neutropenie	1 (0,4)	8 (5,9)
Thrombozytopenie	1 (0,4)	5 (3,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (3,2)	13 (9,6)
Appetit vermindert	4 (1,4)	4 (2,9)
Hyperglykaemie	1 (0,4)	3 (2,2)
Hypokaliaemie	0 (0)	3 (2,2)
Hyponatriaemie	2 (0,7)	3 (2,2)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (2,2)	6 (4,4)
Epilepsie	0 (0)	3 (2,2)
Gefäßerkrankungen	1 (0,4)	4 (2,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (5,4)	5 (3,7)
Lungenembolie	5 (1,8)	3 (2,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (2,9)	11 (8,1)
Uebelkeit	2 (0,7)	5 (3,7)
Erbrechen	1 (0,4)	3 (2,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (3,2)	7 (5,1)
Asthenie	3 (1,1)	6 (4,4)
Untersuchungen	19 (6,8)	21 (15,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	4 (1,4)	9 (6,6)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0)	5 (3,7)
Leukozytenzahl erniedrigt	0 (0)	3 (2,2)
a: MedDRA Version 19,0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt: Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; vs.: versus		

Tabelle 35: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 279	Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed ^b N = 136
AURA3		
Gesamtrate Abbruch wegen UE	22 (7,9)	15 (11,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,1)	1 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (1,1)	1 (0,7)
Herzerkrankungen	3 (1,1)	1 (0,7)
Herzinsuffizienz	3 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (3,9)	1 (0,7)
interstitielle Lungenerkrankung	4 (1,4)	1 (0,7)
Pneumonitis	6 (2,2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,4)	3 (2,2)
Uebelkeit	0 (0)	2 (1,5)
Erbrechen	0 (0)	3 (2,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (0,7)	2 (1,5)
Untersuchungen	0 (0)	3 (2,2)
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt: Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Carboplatin + Pemetrexed		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 36: Ergänzende Darstellung einer Auswahl der UE mit bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib		Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed		Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
AURA3					
Nebenwirkungen^a					
Anorexie	279	n. e. [k. A.] 57 (20,4)	136	n. e. [k. A.] 49 (36,0)	0,32 [0,21; 0,47]; < 0,001
Asthenie	279	n. e. [k. A.] 75 (26,9)	136	3,06 [k. A.] 70 (51,5)	0,30 [0,21; 0,42]; < 0,001
Diarrhö	279	n. e. [k. A.] 115 (41,2)	136	n. e. [k. A.] 15 (11,0)	3,67 [2,21; 6,56]; < 0,001
Erbrechen	279	n. e. [k. A.] 36 (12,9)	136	n. e. [k. A.] 28 (20,6)	0,39 [0,23; 0,65]; < 0,001
Fieber	279	n. e. [k. A.] 21 (7,5)	136	n. e. [k. A.] 15 (11,0)	0,46 [0,23; 0,93]; 0,030
Hauteffekte	279	6,97 [k. A.] 146 (52,3)	136	n. e. [k. A.] 22 (16,2)	3,40 [2,22; 5,48]; < 0,001
Nageleffekte	279	n. e. [k. A.] 68 (24,4)	136	n. e. [k. A.] 2 (1,5)	12,24 [3,83; 74,62]; < 0,001
Oedem peripher	279	n. e. [k. A.] 14 (5,0)	136	n. e. [k. A.] 15 (11,0)	0,29 [0,13; 0,62]; 0,002
Übelkeit	279	n. e. [k. A.] 56 (20,1)	136	3,94 [k. A.] 67 (49,3)	0,20 [0,14; 0,30]; < 0,001
Verstopfung	279	n. e. [k. A.] 43 (15,4)	136	n. e. [k. A.] 47 (34,6)	0,24 [0,16; 0,38]; < 0,001
a: Erfasst werden folgende Nebenwirkungen: Anorexie (AESI Gruppe), Asthenie (AESI Gruppe), Diarrhö (PT), Erbrechen (PT), Fieber (PT), Hauteffekte (AESI Gruppe), Nageleffekte (AESI Gruppe), Oedem peripher (PT), Übelkeit (PT), Verstopfung (PT).					
AESI: adverse event of special interest (unerwünschtes Ereignis vom besonderen Interesse); HR: Hazard Ratio; k. A: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Anhang D – Kaplan-Meier-Kurven (Gesamtüberleben)

Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie AURA3

In der vorliegenden Bewertung werden Überlebenszeitanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben und Nebenwirkungen (mit Ausnahme Abbruch wegen UE) als relevant betrachtet. Entsprechende Kaplan-Meier-Kurven liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. Im Folgenden wird die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Gesamtpopulation dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven für weitere Endpunkte liegen auch für die Gesamtpopulation nicht vor.

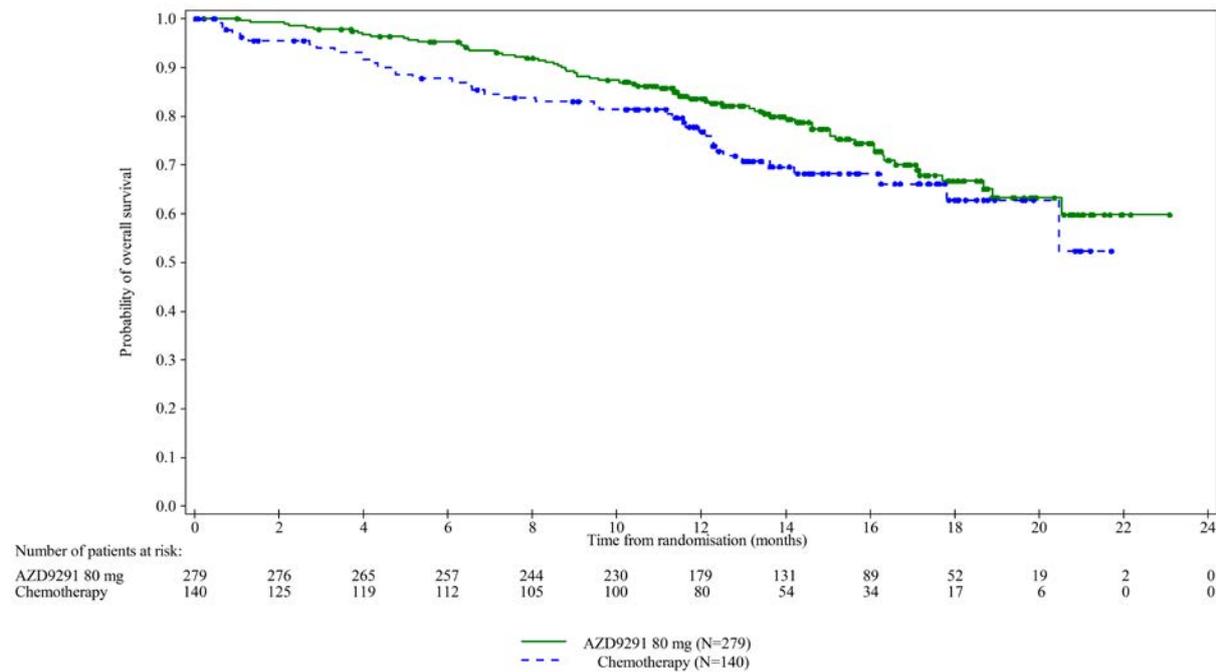


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Gesamtpopulation AURA3)

Ergänzende Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus dem Vergleich einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien

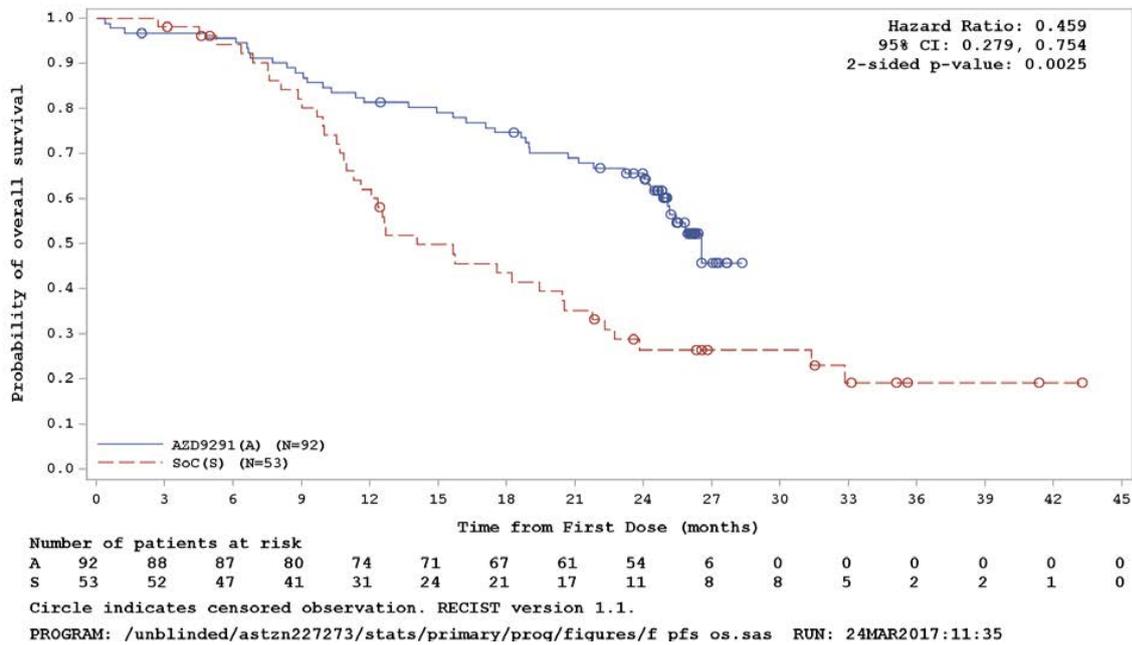


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien, Zweitlinienkohorte aus der RCT IMPRESS)

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientinnen und Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

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

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

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientinnen und Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientinnen und Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientinnen und 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 Patientinnen und Patientenorganisationen ein.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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