



IQWiG-Berichte – Nr. 1207

Osimertinib (NSCLC, adjuvant) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-86
Version: 1.0
Stand: 29.09.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.06.2021

Interne Auftragsnummer

A21-86

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

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anna-Katharina Barnert
- Lars Beckmann
- Tatjana Hermanns
- Kirsten Janke
- Michaela Florina Kerekes
- Dominik Schierbaum
- Sonja Schiller
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Osimertinib, Karzinom – nicht kleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT02511106

Keywords

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie	11
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	11
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	12
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist	12
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	12
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	13
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	13
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	25
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	25
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	27
2.4.2.3 Ergebnisse	28
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	35
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	40
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	40
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	43
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	45
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	47
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	47
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	47
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	47

3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	47
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	53
3.2.1	Behandlungsdauer	54
3.2.2	Verbrauch	54
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	54
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	54
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	54
3.2.6	Versorgungsanteile	54
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	55
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	55
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	55
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	57
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	58
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
5	Literatur	63
Anhang A	Suchstrategien.....	67
Anhang B	Kaplan-Meier-Kurven (Fragestellung 2)	68
B.1	Mortalität.....	68
B.2	Morbidität.....	69
B.2.1	Subgruppen zum krankheitsfreien Überleben	70
B.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	72
B.3.1	Subgruppen zum körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2	73
B.4	Nebenwirkungen	76
Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 2)	83
Anhang D	Eigene Berechnungen.....	91
Anhang E	Herleitung der Responsekriterien für den Physical Component Summary (PCS) und Mental Component Summary (MCS) des SF-36	92
Anhang F	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	95

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib.....	3
Tabelle 3: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib.....	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo	13
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo.....	15
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo	19
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo	20
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo.....	22
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo.....	23
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo.....	24
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo	26
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo.....	27
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo	30
Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo.....	37
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib vs. beobachtendes Abwarten	41
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.....	44
Tabelle 19: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	46
Tabelle 20: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	56
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	57
Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	58
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo.....	84

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo	87
Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo	88
Tabelle 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo	89
Tabelle 27: Anzahl Items pro Domäne und Gewichtung der Domänen in den Component Summaries PCS und MCS	93
Tabelle 28: Minima und Maxima des PCS und MCS des SF-36 in verschiedenen Szenarien.....	93

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	48
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020).....	68
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum krankheitsfreien Überleben (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020).....	69
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum krankheitsfreien Überleben für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IB (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020).....	70
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum krankheitsfreien Überleben für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium II (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020).....	71
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum krankheitsfreien Überleben für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIA (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020).....	71
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020).....	72
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um $\geq 9,6$ Punkte (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020).....	72
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IB, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020).....	73
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium II, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020).....	74
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIA, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020).....	75
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020).....	76
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020).....	77
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020).....	77
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs, Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020).....	78

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt ILD und Pneumonitis (SUEs, Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020).....	78
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kardiale Ereignisse (schwere UEs, Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)	79
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs, Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)	79
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (PT, UEs, Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020).....	80
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Mundulzeration (PT, UEs, Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020).....	80
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stomatitis (PT, UEs, Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020).....	81
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs, Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020).....	81
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Paronychie (PT, UEs, Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020).....	82
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetit vermindert (PT, UEs, Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020).....	82
Abbildung 25: Eigene Berechnung zur Zusammenfassung der Subgruppen der Patientinnen und Patienten in den Krankheitsstadien II und IIIA für den körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2.....	91

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SF-36v2	Short Form-36 Health Survey Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	standardised MedDRA Queries (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO-PS	World Health Organization Performance Status

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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.06.2021 übermittelt.

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

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

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

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

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

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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Osimertinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.06.2021 übermittelt.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	adjuvante Behandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa ^b mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitutionsmutation (L858R) des EGFR, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie	Stadium IB: ■ beobachtendes Abwarten oder ■ eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe Stadien II und IIIa: ■ eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe
2	adjuvante Behandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa ^b mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitutionsmutation (L858R) des EGFR, nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist	beobachtendes Abwarten

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet geht der G-BA davon aus, dass Patientinnen und Patienten im Stadium IIIa₃ / IIIa₄ sowie Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren nicht umfasst sind.
 EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der 2 Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist

Der pU folgt zunächst der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die beiden Fragestellungen. Allerdings gibt der pU an, dass er davon ausgeht, dass gemäß den Empfehlungen der Leitlinien sowie den Angaben der Fachinformation alle Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sei, diese auch erhielten. Somit kommen aus Sicht des pU Patientinnen und Patienten, die noch keine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, für die diese aber geeignet ist, für eine Therapie mit Osimertinib nur in seltenen Fällen oder gar nicht infrage. Der pU sucht zwar für beide Fragestellungen nach Studien für seine Nutzenbewertung und schließt eine Studie für die Patientenpopulation zu Fragestellung 2 ein. Allerdings leitet er den Zusatznutzen anhand der vorliegenden Evidenz für das gesamte Anwendungsgebiet von Osimertinib ab.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt abweichend vom Vorgehen des pU separat für die beiden Fragestellungen.

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

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie

Ergebnisse

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

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

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT ADAURA.

Bei der Studie ADAURA handelt es sich um eine laufende, doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Osimertinib mit Placebo. In die Studie wurden

erwachsene Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III A (Klassifikation nach der 7. Edition des American Joint Committee on Cancer [AJCC]) nach vollständiger Tumorresektion eingeschlossen, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufwiesen.

In die Studie ADAURA wurden insgesamt 682 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Osimertinib oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Krankheitsstadium (IB vs. II vs. III A), dem EGFR-Mutationsstatus (Deletion in Exon 19 vs. Substitutionsmutation in Exon 21 [L858R]) und der Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch).

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

Primärer Endpunkt in der Studie war das krankheitsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Eignung der Patientenpopulation der Studie ADAURA für Fragestellung 2

In die Studie ADAURA wurden Patientinnen und Patienten mit oder ohne adjuvante platinbasierte Chemotherapie eingeschlossen. Auf Basis der vom pU vorgelegten Angaben bleibt unklar, ob Patientinnen und Patienten die zuvor keine adjuvante Chemotherapie erhielten, für diese geeignet gewesen wären. Solche Patientinnen und Patienten wären der Fragestellung 1 der Nutzenbewertung zuzuordnen. In der Studie ADAURA haben nur etwa ein Viertel der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IB und 3 Viertel der Patientinnen und Patienten in den Krankheitsstadien II und III A vor Studieneinschluss eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Aus dem Dossier geht nicht hervor, warum für die verbleibenden Patientinnen und Patienten eine adjuvante Chemotherapie jeweils nicht geeignet war. Für Patientinnen und Patienten in den Krankheitsstadien II und III A ergäbe sich durch die Zuordnung zu Fragestellung 1 eine abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie, eine systemische antineoplastische Therapie nach ärztlicher Maßgabe anstelle von beobachtendem Abwarten.

Insgesamt bleibt auf Basis der vorliegenden Angaben unklar, ob die Patientenpopulation der Studie ADAURA vollständig der Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung zugeordnet werden kann, oder ob auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die für eine adjuvante Chemotherapie geeignet gewesen wären, diese aber nicht erhalten haben, und damit der Fragestellung 1 zuzuordnen wären. Diese Unsicherheit führt jedoch nicht zum Ausschluss der Studie. Es wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse der Studie Aussagen zum Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung möglich sind. Die beschriebenen Unklarheiten fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

In der Studie ADAURA wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet.

Die in der Studie durchgeführten Untersuchungen umfassen zwar nicht vollständig die Empfehlungen der S3-Leitlinie, das Untersuchungsregime in der Studie ADAURA insgesamt wird für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ADAURA als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Rezidive wird als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2), sowie für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs, liegt jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor.

Unter Berücksichtigung der Unsicherheit in Bezug auf die eingeschlossene Patientenpopulation können für die vorliegende Fragestellung auf Basis der Studie ADAURA für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

Rezidive

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore

Für den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Responderanalyse über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Responderanalyse über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu Placebo. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium vor. Für Patientinnen und Patienten im Stadium II und IIIA ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Patientinnen und Patienten im Stadium IB zeigt sich dagegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

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

schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)

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

ILD und Pneumonitis (SUEs) und kardiale Ereignisse (schwere UEs)

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

Weitere spezifische UEs

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie

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

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

In der Gesamtschau zeigen sich ein positiver und mehrere negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt.

Ein positiver Effekt für Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten zeigt sich für den Endpunkt Rezidive mit dem Ausmaß erheblich. Demgegenüber stehen negative Effekte für Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, insbesondere in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Negative Effekte bei schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen zeigen sich für den übergeordneten Endpunkt der schweren UEs mit dem Ausmaß gering und für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs) mit dem Ausmaß erheblich. Unter den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen zeigen sich mehrere spezifische UEs zum Nachteil von Osimertinib mit beträchtlichem Ausmaß. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium II und IIIA beim körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 ein negativer Effekt von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten mit dem Ausmaß erheblich. Die negativen Effekte stellen jedoch den positiven Effekt für den Endpunkt Rezidive mit dem Ausmaß erheblich nicht gänzlich infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

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

Tabelle 3: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	adjuvante Behandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III ^a mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitutionsmutation (L858R) des EGFR, nach vollständiger Tumoresektion, ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie	Stadium IB: <ul style="list-style-type: none"> ▪ beobachtendes Abwarten oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe Stadien II und III ^a : <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe 	Zusatznutzen nicht belegt
2	adjuvante Behandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III ^a mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitutionsmutation (L858R) des EGFR, nach vollständiger Tumoresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist	beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet geht der G-BA davon aus, dass Patientinnen und Patienten im Stadium III ₃ /III ₄ sowie Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren nicht umfasst sind. c. In die Studie ADAURA wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem WHO-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem WHO-PS ≥ 2 übertragen werden können. EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; WHO-PS: World Health Organization Performance Status			

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

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	adjuvante Behandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa ^b mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitutionsmutation (L858R) des EGFR, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie	Stadium IB: ■ beobachtendes Abwarten oder ■ eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe Stadien II und IIIa: ■ eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe
2	adjuvante Behandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa ^b mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitutionsmutation (L858R) des EGFR, nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist	beobachtendes Abwarten
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet geht der G-BA davon aus, dass Patientinnen und Patienten im Stadium IIIa ₃ / IIIa ₄ sowie Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren nicht umfasst sind. EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom		

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der 2 Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist

Der pU folgt zunächst der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die beiden Fragestellungen. Allerdings gibt der pU in Modul 1 des Dossiers an, dass er davon ausgeht, dass gemäß den Empfehlungen der Leitlinien sowie den Angaben der Fachinformation alle Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sei, diese auch erhielten. Somit kommen aus Sicht des pU Patientinnen und Patienten, die noch keine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, für die diese aber geeignet ist, für eine Therapie mit Osimertinib nur in seltenen Fällen oder gar nicht infrage. Der pU sucht zwar für beide Fragestellungen nach Studien für seine Nutzenbewertung und schließt eine Studie für die Patientenpopulation zu Fragestellung 2 ein. Allerdings leitet er den Zusatznutzen anhand der vorliegenden Evidenz in Modul 4 A des Dossiers, Abschnitt 4.4.3, für das gesamte Anwendungsgebiet von Osimertinib ab, in anderen Abschnitten dagegen nur für die Patientenpopulation der Fragestellung 2 (z. B. in Modul 1 Abschnitt 1.5).

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Gemäß Fachinformation kann Osimertinib unabhängig davon verabreicht werden, ob für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine adjuvante Chemotherapie infrage kommt oder nicht [3]. In der S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [4] wird für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IB zudem beschrieben, dass die Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie nicht geklärt ist. Für diese Patientenpopulation wird gemäß Leitlinie eine individuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Komorbidität, des Alters und der kardiopulmonalen Funktion empfohlen. Eine Entscheidung gegen eine adjuvante Chemotherapie kann demnach auch unabhängig davon getroffen werden, ob sich diese für die Patientin oder den Patienten eignet. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt daher separat für die in Tabelle 4 genannten Fragestellungen.

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

2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Osimertinib (Stand zum 16.04.2021)
- bibliografische Recherche zu Osimertinib (letzte Suche am 16.04.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Osimertinib (letzte Suche am 20.04.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Osimertinib (letzte Suche am 20.04.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Osimertinib (letzte Suche am 28.06.2021), Suchstrategien siehe Anhang A.

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

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der in seinem Dossier keine Einschätzung zum Zusatznutzen für Fragestellung 1 vornimmt. Der pU geht davon aus, dass Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 für eine Therapie mit Osimertinib nur in seltenen Fällen oder gar nicht infrage kommen (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.2).

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

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Osimertinib (Stand zum 16.04.2021)
- bibliografische Recherche zu Osimertinib (letzte Suche am 16.04.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Osimertinib (letzte Suche am 20.04.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Osimertinib (letzte Suche am 20.04.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Osimertinib (letzte Suche am 28.06.2021), Suchstrategien siehe Anhang A.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
D5164C00001 (ADAURA ^d)	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6,7]	ja [8-10]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
 c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen.
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung wird die Studie ADAURA herangezogen. Der Studienpool stimmt grundsätzlich mit dem des pU überein. Abweichend vom pU, dessen Vorgehen zur getrennten Ableitung des Zusatznutzens für die beiden Fragestellungen im Dossier nicht konsistent ist, wird die Studie für die vorliegende Nutzenbewertung für die Bewertung des Zusatznutzens zu Fragestellung 2 herangezogen (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.2).

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ADAURA	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre [≥ 20 Jahre in Japan und Taiwan]) <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit histologisch bestätigtem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom^b im Stadium IB, II oder IIIA ▪ mit EGFR-aktivierender Mutation (Deletion in Exon 19 oder Substitutionsmutation in Exon 21 [L858R])^c ▪ nach vollständiger Tumoresektion mit oder ohne anschließende adjuvante platinbasierte Chemotherapie^d ▪ WHO-PS 0 oder 1 	Osimertinib (N = 339) Placebo (N = 343)	Screening: bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: bis zum Rezidiv, nicht akzeptabler Toxizität, oder Entscheidung der Patientinnen / Patienten, maximal 3 Jahre Beobachtung ^e : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Studienende	185 Studienzentren in: Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Hong-Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Türkei, Ungarn, Ukraine, USA, Vietnam 10/2015–laufend Datenschnitt: 17.01.2020 (primäre Analyse) ^f	primär: krankheitsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die Patienten und Patientinnen sollten vorrangig Adenokarzinome aufweisen.</p> <p>c. Die Mutation kann allein oder in Kombination mit anderen EGFR-Mutationen auftreten, einschließlich der Mutation T790M.</p> <p>d. Behandlungsbeginn frühestens vier Wochen nach Operation. Bei Patientinnen und Patienten ohne adjuvante Chemotherapie durften zwischen Operation und Randomisierung höchstens zehn Wochen verstreichen, für Patientinnen und Patienten mit adjuvanter Chemotherapie höchstens 26 Wochen.</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>f. Die primäre Analyse des krankheitsfreien Überlebens sollte ursprünglich nach 247 Ereignissen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Stadium II-III A erfolgen. Nach Empfehlung des IDMC wurde diese vorgezogen.</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; IDMC: unabhängiges Datenüberwachungskomitee; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO-PS: World Health Organization Performance Status</p>						

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

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

Bei der Studie ADAURA handelt es sich um eine laufende, doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Osimertinib mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa (Klassifikation nach der 7. Edition des American Joint Committee on Cancer [AJCC]) nach vollständiger Tumoresektion eingeschlossen, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufwiesen. Das Vorliegen der EGFR-Mutationen wurde durch ein Zentrallabor mittels Cobas-Test bestimmt. Die Patientinnen und Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand aufweisen (World Health Organization Performance Status [WHO-PS] ≤ 1). Patientinnen und Patienten mit einem WHO-PS > 1 waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

In die Studie ADAURA wurden insgesamt 682 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Osimertinib (N = 339) oder Placebo

(N = 343) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA), dem EGFR-Mutationsstatus (Deletion in Exon 19 vs. Substitutionsmutation in Exon 21 [L858R]) und der Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch).

Die Behandlung mit Osimertinib im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation [3]. Eine Dosisanpassung war beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen entsprechend möglich.

Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zum Auftreten eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität, bis zur Entscheidung der Patientin / des Patienten oder bis zur regulären Beendigung der Studientherapie nach 3 Jahren.

Primärer Endpunkt in der Studie war das krankheitsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Eignung der Patientenpopulation der Studie ADAURA für Fragestellung 2

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

Gemäß Angabe des pU in Modul 4 A des Dossiers wurde die Entscheidung, ob die Patientinnen und Patienten eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten sollten, durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt vor der Randomisierung getroffen. Aus dem Dossier geht allerdings nicht hervor, nach welchen Kriterien diese Entscheidung getroffen wurde. Gemäß S3-Leitlinie wird eine adjuvante Chemotherapie nach vollständiger Tumorresektion für Patientinnen und Patienten in den Krankheitsstadien II und IIIA bei gutem Allgemeinzustand empfohlen [4]. In der Studie ADAURA wiesen zwar alle Patientinnen und Patienten einen guten Allgemeinzustand (WHO-PS \leq 1) auf, allerdings haben nur 76 % der Patientenpopulation in den Stadien II und IIIA eine adjuvante Chemotherapie erhalten (siehe Tabelle 9). Für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IB wird gemäß S3-Leitlinie eine individuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Komorbidität, des Alters und der kardiopulmonalen Funktion empfohlen [4]. In der Studie ADAURA haben 26 % der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IB eine adjuvante Chemotherapie erhalten (siehe Tabelle 9). Angaben dazu, warum für die verbleibenden Patientinnen und Patienten eine

adjuvante Chemotherapie jeweils nicht geeignet war, legt der pU für keine dieser Patientengruppen vor.

Der pU beschreibt lediglich allgemein, dass die Studie ADAURA Patientinnen und Patienten umfasse, die alle indizierten adjuvanten Behandlungsoptionen bereits erhalten haben oder für die diese nicht geeignet waren. Letzteres traf nach Angabe des pU zu, wenn aufgrund von patientenspezifischen Faktoren keine Eignung für eine adjuvante Chemotherapie vorlag oder aufgrund des Krankheitsstadiums die adjuvante Therapie nicht indiziert war. Für die letztgenannte Gruppe bleibt unklar, ob der pU hierunter auch Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IB fasst, für die eine adjuvante Chemotherapie grundsätzlich geeignet gewesen wäre. Solche Patientinnen und Patienten wären der Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung zuzuordnen. Gleiches gilt für Patientinnen und Patienten in den Krankheitsstadien II und IIIA, falls für sie eine adjuvante Chemotherapie infrage kam. Für diese Patientinnen und Patienten ergäbe sich durch die Zuordnung zu Fragestellung 1 zudem eine abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie, eine systemische antineoplastische Therapie nach ärztlicher Maßgabe anstelle von beobachtendem Abwarten.

Insgesamt bleibt auf Basis der vorliegenden Angaben unklar, ob die Patientenpopulation der Studie ADAURA vollständig der Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung zugeordnet werden kann, oder ob auch ein relevanter Anteil Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die für eine adjuvante Chemotherapie geeignet gewesen wären, diese aber nicht erhalten haben, und damit der Fragestellung 1 zuzuordnen wären. Diese Unsicherheit führt jedoch nicht zum Ausschluss der Studie. Es wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse der Studie Aussagen zum Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung möglich sind. Die beschriebenen Unklarheiten fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein (siehe Abschnitt 2.4.2.2).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

- Bildgebung (Computer - oder Magnetresonanztomografie) der Brust und des Bauchs einschließlich Leber und Nebennieren nach 12 und 24 Wochen, anschließend alle 24 Wochen bis zu 5 Jahre, ab Jahr 5 jährlich.

- körperliche Untersuchung nach 2, 4 und 12 Wochen, anschließend alle 12 Wochen bis Jahr 3, danach alle 24 Wochen bis Jahr 5.

Laut S3-Leitlinie [4] existiert noch kein optimales Nachsorgekonzept für Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa nach vollständiger Tumoresektion. Die Leitlinie empfiehlt eine vierteljährliche Untersuchung in den ersten 2 Jahren, anschließend halbjährlich und ab 5 Jahren jährlich. Die Untersuchung sollte eine dezidierte Anamnese, eine körperliche Untersuchung und geeignete bildgebende Verfahren umfassen. Gemäß europäischer Leitlinie werden in den ersten 2 Jahren halbjährliche und anschließend jährliche Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren empfohlen [11].

Trotz der Abweichungen in den empfohlenen Zeitabständen der Durchführung der bildgebenden Verfahren gemäß S3-Leitlinie wird das Untersuchungsregime in der Studie ADAURA insgesamt für die vorliegende Nutzenbewertung als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

Datenschnitte

Für die laufende Studie ADAURA liegen Auswertungen zu 1 Datenschnitt vom 17. Januar 2020 vor. Dieser Datenschnitt zur primären Auswertung war ursprünglich nach 247 Ereignissen im krankheitsfreien Überleben in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium II-IIIa geplant. Nach der Empfehlung eines unabhängigen Datenüberwachungskomitees im Rahmen von regelmäßig stattfindenden Wirksamkeits- und Sicherheitsbeurteilungen wurde der Datenschnitt um 2 Jahre vorgezogen und am 17. Januar 2020 nach 156 Ereignissen im krankheitsfreien Überleben in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Stadium II-IIIa durchgeführt. Dieser Datenschnitt wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Finale Auswertungen der Studie ADAURA

Ursprünglich sollte die finale Auswertung des Gesamtüberlebens circa 1 Jahr nach der primär geplanten Analyse (nach dem Auftreten von 247 Ereignissen im krankheitsfreien Überleben) erfolgen. Dieser Zeitpunkt wurde jedoch nach der, durch das unabhängige Datenüberwachungskomitee empfohlenen, Entblindung der Studie und in Rücksprache mit der zuständigen Gesundheitsbehörde angepasst. Die finale Auswertung des Gesamtüberlebens erfolgt nun beim Erreichen von 94 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben in der Patientenpopulation in den Krankheitsstadien II und IIIa.

Die finale Auswertung für das krankheitsfreie Überleben ist nach dem Erreichen von 247 Ereignissen im krankheitsfreien Überleben in der Patientenpopulation in den Krankheitsstadien II und IIIa geplant. Falls zum Zeitpunkt dieser Analyse jedoch bedeutend weniger als 70 Ereignisse in der Patientenpopulation mit Krankheitsstadium IB auftreten, soll eine weitere Auswertung bei Erreichen dieser Ereigniszahl erfolgen (Analyse IB).

Gemäß Angaben im Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur wird der Studienbericht zur finalen Auswertung der Studie ADAURA für das 2. Quartal 2024 erwartet.

Nachbeobachtung

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
ADAURA	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende ^a
Morbidität Rezidive	bis zum Rezidiv oder bis zur geplanten finalen Auswertung ^b , je nachdem, was zuerst auftrat
gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	bis zum Rezidiv, zur letzten Dosis der Studienmedikation, oder Studienabbruch, je nachdem, was zuerst auftrat
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis zu 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
a. Das Studienende ist bei Erreichen von 94 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben in der Patientenpopulation in den Krankheitsstadien II und IIIA geplant. b. Die finale Auswertung ist beim Auftreten von 247 Ereignissen im krankheitsfreien Überleben in der Patientenpopulation in den Krankheitsstadien II und IIIA geplant. Falls zum Zeitpunkt dieser Analyse bedeutend weniger als 70 Ereignisse im krankheitsfreien Überleben in der Patientenpopulation mit Krankheitsstadium IB auftreten, sollen alle Patientinnen und Patienten bis zur dieser Ereigniszahl weiter beobachtet werden, und es soll eine weitere Auswertung bei Erreichen dieser Ereigniszahl erfolgen (Analyse IB).	
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 28 Tage für UEs) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Osimertinib N^a = 339	Placebo N^a = 343
ADAURA		
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (10)	62 (10)
Geschlecht [w / m], %	68/32	72/28
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	122 (36)	122 (36)
asiatisch	216 (64)	218 (64)
andere	1 (0,3)	2 (1)
fehlend	0 (0)	1 (0,3)
AJCC Stadium bei Diagnose ^b , n (%)		
IB	107 (32)	109 (32)
Nicht IB	232 (68)	234 (68)
IIA	86 (25)	90 (26)
IIB	29 (9)	26 (8)
IIIA	117 (35)	118 (34)
Vorherige adjuvante Chemotherapie, n (%)	202 (60)	207 (60)
IB ^c	27 (25)	30 (28)
Nicht IB ^c	175 (75)	177 (76)
IIA ^c	60 (70)	65 (72)
IIB ^c	20 (69)	20 (77)
IIIA ^c	95 (81)	92 (78)
Raucherstatus, n (%)		
nie geraucht	231 (68)	257 (75)
aktiver Raucher	4 (1)	3 (1)
ehemaliger Raucher	104 (31)	83 (24)
WHO Performance Status, n (%)		
0	216 (64)	218 (64)
1	123 (36)	125 (36)
EGFR-Mutation ^{d, e} , n (%)		
Exon-19-Deletion	185 (55)	188 (55)
Exon-21-Substitutionsmutation (L858R)	153 (45)	155 (45)
Resektionstyp, n (%)		
Lobektomie	328 (97)	322 (94)
Manschettenresektion	1 (0,3)	3 (1)
Bilobektomie	7 (2)	8 (2)
Pneumonektomie	3 (1)	10 (3)
Therapieabbruch, n (%)	92 (27)	174 (51)
Studienabbruch, n (%)	30 (9) ^f	36 (11) ^f

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Osimertinib N ^a = 339	Placebo N ^a = 343
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b. Klassifikation nach der 7. Auflage des AJCC. c. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in dem jeweiligen AJCC Stadium. d. Die Patientinnen und Patienten können mehr als eine EGFR-Mutation haben. e. Die Testung auf mutationspositive EGFR-Varianten erfolgte in einem Zentrallabor. f. Studienabbruch aufgrund von Tod betraf im Osimertinib-Arm 8 (2,4 %) Patientinnen und Patienten, im Placeboarm 20 (5,8 %) Patientinnen und Patienten. AJCC: American Joint Committee on Cancer; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; WHO: Weltgesundheitsorganisation		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Studienarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 62 Jahre alt und der Anteil weiblicher und männlicher Patienten war in beiden Armen vergleichbar. Einen WHO-PS von 0 wiesen 64 % der Patientinnen und Patienten auf. Mit 68 % befand sich der größere Anteil der Patientinnen und Patienten in den Krankheitsstadien II-III A, ein Stadium IB wiesen jeweils 32 % der Patientinnen und Patienten auf. Eine Exon 19 Deletionsmutation lag in beiden Studienarmen mit 55 % etwas häufiger vor, als eine L858R-Mutation in Exon 21 mit 45 %.

Eine vorherige adjuvante Chemotherapie erhielten ca. 75 % der Patientinnen und Patienten in den Stadien II-III A und 26 % im Stadium IB.

Im Vergleich zum Interventionsarm brachen im Vergleichsarm fast doppelt so viele Patientinnen und Patienten die Therapie ab. Hauptgründe für den Therapieabbruch waren im Interventionsarm das Auftreten von UEs (10,7 %) und die Entscheidung der Patientin / des Patienten (8,9 %). Im Vergleichsarm brachen 43,1 % der Patientinnen und Patienten aufgrund des Wiederauftretens der Erkrankung die Therapie ab.

Angaben zum Studienverlauf

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

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

Studie	Osimertinib	Placebo
Dauer Studienphase	N = 339	N = 343
Endpunktkategorie		
ADAURA		
Behandlungsdauer [Monate] ^a		
Median [Min; Max]	22,5 [0; 38]	18,7 [0; 36]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Min; Max]	26,1 [k. A.]	26,5[k. A.]
Morbidität		
Rezidive ^c		
Median [Min; Max]	22,1 [k. A.]	16,6 [k. A.]
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Median [Min; Max]	22,1 [k. A.]	16,6 [k. A.]
Nebenwirkungen ^a		
Median [Min; Max]	23,3 [k. A.]	19,2 [k. A.]
a. Die Angaben beziehen sich auf die Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (Osimertinib: N = 337, Placebo: N = 343). b. Beobachtungsdauer wird auf Basis der beobachteten Zeit bis zur Zensierung aller nicht verstorbenen Patienten berechnet. c. Berechnet als mediane Zeit von Randomisierung bis zum Ereignis oder zur Zensierung. k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die mediane Behandlungsdauer war im Osimertinib-Arm mit 22,5 Monaten im Vergleich zum Placeboarm mit 18,7 Monaten etwas länger.

Angaben zu Folgetherapien

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

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Osimertinib N = 339	Placebo N = 343
ADAURA		
erste Folgetherapie	30 (8,8)	125 (36,4)
Afatinib	1 (0,3)	11 (3,2)
Erlotinib	1 (0,3)	8 (2,3)
Erlotinib-Hydrochlorid	1 (0,3)	6 (1,7)
Gefitinib	8 (2,4)	34 (9,9)
Icotinib-Hydrochlorid	1 (0,3)	7 (2,0)
Osimertinib	0 (0)	10 (2,9)
Osimertinib-Mesilat	3 (0,9)	9 (2,6)
Radiotherapie	4 (1,2)	19 (5,5)
zweite Folgetherapie	9 (2,7)	42 (12,2)
Gefitinib	1 (0,3)	4 (1,2)
Osimertinib	0 (0)	5 (1,5)
Osimertinib-Mesilat	0 (0)	5 (1,5)
Radiotherapie	2 (0,6)	7 (2,0)

n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Folgetherapien waren für Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen nach Wiederauftreten der Erkrankung ohne Einschränkungen erlaubt. Insgesamt erhielten zum vorliegenden Datenschnitt 8,8 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 36,4 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine antineoplastische Folgetherapie. Eine zweite Folgetherapie erhielten 2,7 % bzw. 12,2 % der Patientinnen und Patienten.

In beiden Studienarmen war die häufigste erste antineoplastische Folgetherapie die Gabe des EGFR-Inhibitors Gefitinib. Osimertinib wurde im Vergleichsarm ebenfalls häufig als erste Folgetherapie eingesetzt. Sowohl Gefitinib als auch Osimertinib sind für die Behandlung des lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen zugelassen [3,12].

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

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

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

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ADAURA als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU geht davon aus, dass die beobachteten klinischen Effekte der Studie ADAURA aufgrund der hinreichenden Vergleichbarkeit ausgewählter Patientencharakteristika der Studienpopulation mit Patientinnen und Patienten in Deutschland auch in der deutschen Zielpopulation in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten. Er verweist darauf, dass die Studie ADAURA weltweit in 185 Studienzentren und 24 Ländern durchgeführt wird und die Patientinnen und Patienten zu 36 % kaukasischer Abstammung sind. Darüber hinaus geht der pU noch auf die Charakteristika Alter, Geschlecht und Krankheitsstadium ein.

Hinsichtlich der Vorbehandlung mit einer adjuvanten Chemotherapie beschreibt der pU, dass in der Studie ADAURA eine ähnliche Quote wie im deutschen Versorgungsalltag beobachtet werde. Der pU verweist hierzu auf eine retrospektive Beobachtungsstudie zu Behandlungsprotokollen, die ergeben habe, dass der Anteil deutscher Patientinnen und Patienten im Stadium IB-IIIa mit einer adjuvanten systemischen Therapie nach Tumorresektion bei 51,9 % lag [13]. Bezogen auf alle Patientinnen und Patienten in Deutschland in dem jeweiligen Krankheitsstadium erhalten nach Angabe des pU demnach 17,1 % der Patientinnen und Patienten in Stadium IB, 59,6 % der Patientinnen und Patienten in Stadium IIA, 60,9 % der Patientinnen und Patienten in Stadium IIB und 66,7 % der Patientinnen und Patienten in Stadium IIIa eine adjuvante Chemotherapie.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Rezidive
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand des Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse [SOC], UEs)
 - Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) und Pneumonitis (bevorzugte Begriff [PT]-Sammlung des pU, SUEs)
 - Kardiale Ereignisse (standardisierte MedDRA-Abfrage [SMQ] Herzinsuffizienz und SMQ Kardiomyopathie, schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

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

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

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Schwere UE ^s ^b	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	ILD und Pneumonitis ^c (PT, SUEs)	Kardiale Ereignisse ^d (schwere UE ^s ^b)	Weitere spezifische UE ^s ^e
ADAURA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse lokales / regionäres Rezidiv, Fernrezidiv mit ZNS-Rezidiven und Tod aus jeglichem Grund</p> <p>b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. PT-Sammlung des pU (enthaltene PTs: interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, akute interstitielle Pneumonitis, Alveolitis, diffuse alveoläre Schädigung, idiopathische Lungenfibrose, Lungenerkrankung, pulmonale Toxizität und Lungenfibrose).</p> <p>d. operationalisiert über die SMQ Herzinsuffizienz und die SMQ Kardiomyopathie</p> <p>e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC, UEs), „Diarrhö“ (PT, UEs), „Mundulzeration“ (PT, UEs), „Stomatitis“ (PT, UEs), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC, schwere UEs), „Paronychie“ (PT, UEs), „Appetit vermindert“ (PT, UEs).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung, MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem</p>										

Der pU legt für den Endpunkt progressionsfreien Überleben (PFS) auch Angaben dazu vor, bei welchem Anteil der Patientinnen und Patienten in den Studienarmen eine symptomatische Progression vorlag. Aus den vorliegenden Angaben geht jedoch nicht hervor, wie die symptomatische Progression erhoben wurde bzw. ob bei der Erhebung für alle Progressionsereignisse erfasst wurde, ob eine Symptomatik vorlag. Zudem legt der pU keine Ereigniszeitanalysen zur symptomatischen Progression vor. Aufgrund der fehlenden Auswertungen sowie der fehlenden Angaben zur Operationalisierung sind die Ergebnisse zur symptomatischen Progression für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

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

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

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

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Rezidive wird als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels SF-36v2, wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund von stark abnehmenden und differenziellen Rückläufen der Fragebogen als hoch bewertet. Darüber hinaus liegen zwischen den Erhebungen große Zeitabstände (24 Wochen), die bei der Operationalisierung über die Zeit bis zur

bestätigten Verschlechterung berücksichtigt werden müssen. Der große Zeitabstand zwischen den Erhebungen kann bei unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen dazu führen, dass eine Verschlechterung im kürzer beobachteten Arm mit höherer Wahrscheinlichkeit nicht mehr bestätigt werden kann.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels SF-36v2, von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgeht.

Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegt mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Die geplante Beobachtung bis Behandlungsende (plus 28 Tage) bei diesen Endpunkten führte zu deutlichen Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen (23,3 vs. 19,2 Monate). Die Beobachtungszeit wird somit durch die Therapieabbruchgründe (maßgeblich durch das Wiederauftreten der Erkrankung) gesteuert, welche sich zwischen den Studienarmen deutlich unterscheiden. Im Interventionsarm brachen insgesamt 27,3 % der Patientinnen und Patienten und im Vergleichsarm 50,7 % die Behandlung ab. Bei 26,1 % bzw. 85,1 % der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch war der Grund für den Abbruch ein Rezidiv und bei 39,1 % bzw. 5,7 % ein UE.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Ergebnisse für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgeht.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unter Berücksichtigung der Unsicherheit in Bezug auf die eingeschlossene Patientenpopulation können für die vorliegende Fragestellung auf Basis der Studie ADAURA für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.4.1.2).

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Osimertinib mit Placebo bei Patientinnen und Patienten nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in Anhang B dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang C dargestellt.

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ADAURA					
Mortalität					
Gesamtüberleben	339	n. e. 9 (2,7)	343	– ^a 20 (5,8)	0,48 [0,23; 1,02]; 0,055 ^b
Morbidität					
Rezidive					
Rezidivrate ^c	339	– 37 (10,9)	343	– 159 (46,4)	RR: 0,24 [0,17; 0,32]; < 0,001 ^d
lokal / regionär	339	– 23 (6,8)	343	– 61 (17,8)	–
Fernrezidiv	339	– 10 (2,9)	343	– 78 (22,7)	–
ZNS-Rezidive	339	– 4 (1,2)	343	– 33 (9,6)	–
lokal / regionär und Fernrezidiv	339	– 4 (1,2)	343	– 18 (5,2)	–
Tod	339	– 0 (0)	343	– 2 (0,6)	–
krankheitsfreies Überleben ^e	339	n. e. 37 (10,9)	343	27,5 [22,0; 35,0] 159 (46,4)	0,20 [0,15; 0,27]; < 0,001 ^f
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2					
körperlicher Summenscore (PCS) ^g	339	n. e. 19 (5,6)	343	n. e. 8 (2,3)	2,21 [1,04; 4,70]; 0,040 ^b
psychischer Summenscore (MCS) ^h	339	n. e. 30 (8,8)	343	n. e. 27 (7,9)	1,02 [0,60; 1,71]; 0,950 ^b
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	337	0,4 [0,3; 0,5] 329 (97,6)	343	1,0 [0,7; 1,1] 306 (89,2)	
SUEs	337	n. e. 54 (16,0)	343	n. e. 42 (12,2)	1,21 [0,81; 1,81]; 0,343 ^b
schwere UEs ⁱ	337	n. e. 68 (20,2)	343	n. e. 46 (13,4)	1,46 [1,01; 2,10]; 0,045 ^b
Abbruch wegen UEs	337	n. e. 37 (11,0)	343	n. e. 10 (2,9)	3,08 [1,73; 5,45]; < 0,001 ^b

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	337	2,8 [1,9; 5,3] 238 (70,6)	343	n. e. 122 (35,6)	2,72 [2,20; 3,36]; < 0,001 ^b
ILD und Pneumonitis ^j (PT, SUEs)	337	n. e. 1 (0,3)	343	n. e. 0 (0)	k. A.
Kardiale Ereignisse ^k (schwere UEs ^l)	337	n. e. 3 (0,9)	343	n. e. 1 (0,3)	2,53 [0,35; 18,05] 0,355 ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	337	1,9 [1,1; 2,6] 239 (70,9)	343	26,9 [19,2; n. b.] 149 (43,4)	2,29 [1,87; 2,81]; < 0,001 ^b
darin enthalten:					
Diarrhö (PT, UEs)	337	34,9 [14,3; n. b.] 156 (46,3)	343	n. e. 68 (19,8)	2,69 [2,07; 3,50]; < 0,001 ^b
Mundulzeration (PT, UEs)	337	n. e. 39 (11,6)	343	n. e. 8 (2,3)	3,88 [2,19; 6,88]; < 0,001 ^b
Stomatitis (PT, UEs)	337	n. e. 59 (17,5)	343	n. e. 14 (4,1)	3,73 [2,36; 5,90]; < 0,001 ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)	337	n. e. 17 (5,0)	343	n. e. 3 (0,9)	4,12 [1,71; 9,90]; 0,002 ^b
Paronychie (PT, UEs)	337	n. e. 85 (25,2)	343	n. e. 5 (1,5)	6,79 [4,49; 10,27]; < 0,001 ^b
Appetit vermindert (PT, UEs)	337	n. e. 44 (13,1)	343	n. e. 13 (3,8)	3,12 [1,85; 5,24]; < 0,001 ^b

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
a. Median nicht sinnvoll interpretierbar. b. Effektschätzung und 95 %-KI mittels U- und V-Statistiken aus unstratifiziertem Log-Rank-Test; p-Wert via unstratifizierten Log-Rank-Test. c. Anteil an Patientinnen und Patienten, Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt. d. Effektschätzung und 95 %-KI mittels Log-Binomial-Modell. e. operationalisiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum 1. Auftreten eines Ereignisses, Einzelkomponenten siehe Rezidivrate f. Effektschätzung und 95 %-KI mittels U- und V-Statistiken aus stratifiziertem Log-Rank-Test; p-Wert via stratifizierten Log-Rank-Test; Stratifizierungsvariablen: Stadium (IB vs. II vs. IIIA), EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletion vs. Exon-21-Substitutionsmutation [L858R], entweder allein oder in Kombination mit anderen EGFR-Mutationen) und Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch). g. Auswertungen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 7 und einem Maximum von ca. 70) h. Auswertungen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um $\geq 9,6$ Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 6 und einem Maximum von ca. 70) i. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 . j. PT-Sammlung des pU (enthaltene PTs: interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, akute interstitielle Pneumonitis, Alveolitis, diffuse alveoläre Schädigung, idiopathische Lungenfibrose, Lungenerkrankung, pulmonale Toxizität und Lungenfibrose). k. operationalisiert über die SMQ Herzinsuffizienz und die SMQ Kardiomyopathie. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.4.2.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

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 zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der neben Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studie auch Auswertungen zu Patientinnen und Patienten in den Krankheitsstadien II und IIIA berücksichtigt, und auf dieser Basis insgesamt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Morbidität

Rezidive

Operationalisierung

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für den Endpunkt Rezidive der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv und zusätzlich auch die Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung herangezogen.

Ergebnis

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

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für die Endpunktkategorie Morbidität insgesamt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet. Eine separate Einschätzung für den Endpunkt Rezidive nimmt der pU nicht vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore

Operationalisierung

Der pU legt im Dossier neben Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36v2 jeweils auch Responderanalysen über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Gemäß Studienplanung entspricht die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der prädefinierten Operationalisierung für den SF-36v2. Als bestätigt galt eine Verschlechterung dann, wenn sich über 2 aufeinanderfolgende Messungen eine Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte für den körperlichen Summenscore (PCS) bzw. um $\geq 9,6$ Punkte für den psychischen Summenscore (MCS) zeigte. Dies entspricht für die in der Studie eingesetzte Fragebogenversion mit einer Recallzeit von 4 Wochen jeweils einer Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (normierte Skala mit einem Minimum von ca. 7 [PCS] bzw. 6 [MCS] und einem Maximum von jeweils ca. 70; zur Herleitung der Responsekriterien siehe Anhang E). Patientinnen und Patienten ohne Werte zu Baseline oder zu Folgevisiten wurden zu Tag 1 zensiert. Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung oder Tod nach mindestens 2 verpassten Visiten wurden zur letzten verfügbaren Visite vor diesen zensiert. Aus den vorliegenden Angaben geht hervor, dass solche Zensierungen in beiden Studienarmen jeweils nur für einen geringen Anteil der Patientinnen und Patienten erfolgten. Die Responderanalysen über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Unsicherheiten, die sich aus den mit der Zeit abnehmenden Rücklaufquoten mit deutlichen Unterschieden zwischen den Studienarmen sowie der relativ großen Zeitspanne von 24 Wochen zwischen den Erhebungen des SF-36v2 ergeben, werden im Verzerrungspotenzial berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2.2). Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für seine Bewertung Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen heranzieht.

Ergebnis

Für den körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Responderanalyse über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu Placebo. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium vor. Für Patientinnen und Patienten im Stadium II und IIIA ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Patientinnen und Patienten im Stadium IB zeigt sich dagegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt (siehe Abschnitt 2.4.2.4).

Für den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Responderanalyse über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für seine Bewertung Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen heranzieht und einen Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis dieser Auswertungen als nicht belegt ansieht.

Nebenwirkungen

Der pU leitet für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen insgesamt einen Nachteil von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten ab. Diese Einschätzung trifft der pU basierend auf den Ergebnissen zu den übergeordneten Endpunkten SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs und dem spezifischen UE ILD und Pneumonitis. Eine Aussage zu einzelnen Endpunkten trifft er dabei nicht. Zu weiteren spezifischen UEs trifft der pU ebenfalls keine separate Aussage zum Zusatznutzen. Aus diesen Gründen wird bei den folgenden Endpunkten zu Nebenwirkungen auf eine jeweilige Beschreibung verzichtet, inwieweit die Aussage zum Zusatznutzen von der Einschätzung des pU abweicht.

SUEs

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

schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)

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

ILD und Pneumonitis (SUEs) und kardiale Ereignisse (schwere UEs)

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

Weitere spezifische UEs

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

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

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer vs. Frauen)
- Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA)

Die genannten Merkmale waren a priori definiert. Subgruppenanalysen waren in der Studie ADAURA nur für das krankheitsfreie Überleben präspezifiziert. Im Dossier legt der pU Subgruppenanalysen zu allen Endpunkten der vorliegenden Nutzenbewertung vor.

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

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

Tabelle 16 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Osimertinib mit Placebo bei Patientinnen und Patienten nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo

Studie	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
ADAURA						
Morbidity						
Rezidive						
Rezidivrate						
Krankheitsstadium						
IB	106	– 11 (10,4)	106	– 29 (27,4)	RR: 0,38 [0,19; 0,70]	0,001
II	118	– 11 (9,3)	118	– 52 (44,1)	RR: 0,21 [0,11; 0,37]	< 0,001
IIIA	115	– 15 (13,0)	119	– 78 (65,5)	RR: 0,20 [0,12; 0,31]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,282
Krankheitsfreies Überleben						
Krankheitsstadium						
IB	106	n. e. 11 (10,4)	106	– ^a 29 (27,4)	0,39 [0,18; 0,76]	0,005
II	118	n. e. 11 (9,3)	118	28,1 [20,4; n. b.] 52 (44,1)	0,17 [0,08; 0,31]	< 0,001
IIIA	115	38,8 [34,3; n. b.] 15 (13,0)	119	12,7 [11,0; 18,3] 78 (65,5)	0,12 [0,07; 0,20]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,041
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
SF-36v2						
körperlicher Summenscore (PCS)						
Krankheitsstadium						
IB	106	n. e. 2 (1,9)	106	n. e. 5 (4,7)	0,43 [0,06; 2,00]	0,291
II	118	n. e. 8 (6,8)	118	n. e. 2 (1,7)	3,93 [0,98; 26,03]	0,053
IIIA	115	n. e. 9 (7,8)	119	n. e. 1 (0,8)	7,98 [1,50; 147,36]	0,011
Gesamt					Interaktion:	0,030

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo

Studie	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
SF-36v2						
körperlicher Summenscore (PCS)						
Krankheitsstadium						
IB	106	n. e. 2 (1,9)	106	n. e. 5 (4,7)	RR: 0,40 [0,08; 2,02] ^b	0,284 ^c
II und IIIA	233	– 17 (7,3)	237	– 3 (1,3)	RR: 5,75 [1,71; 19,33] ^d	0,005 ^d
II	118	n. e. 8 (6,8)	118	n. e. 2 (1,7)	RR: 4,00 [0,87; 18,44] ^b	0,059 ^c
IIIA	115	n. e. 9 (7,8)	119	n. e. 1 (0,8)	RR: 9,31 [1,20; 72,34] ^b	0,008 ^c
Gesamt					Interaktion	0,010 ^e
a. Median nicht sinnvoll interpretierbar. b. eigene Berechnung c. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [14]) d. eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt, Mantel-Haenszel-Methode e. eigene Berechnung; p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität, bezogen auf die beiden Subgruppen „IB“ und „II und IIIA“ HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PCS: Physical Component Summary; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2						

Anmerkung zu den vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen

Die Ereigniszeitanalysen des pU beruhen auf einer Log-Rank-Teststatistik. Die Berechnung der dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle ist jedoch nicht nachvollziehbar. Für eigene Berechnungen ist es erforderlich, aus der Breite der Konfidenzintervalle einen Standardfehler zu berechnen. Dies ist im vorliegenden Fall nicht möglich, da die Konfidenzintervalle auf der logarithmischen Skala nicht symmetrisch sind. Daher können keine eigenen Berechnungen auf Basis der Schätzungen des pU durchgeführt werden. Dies betrifft das Zusammenfassen der Subgruppen zu den Krankheitsstadien II und IIIA für den körperlichen Summenscore des SF-36v2. Für die eigenen Berechnungen zum körperlichen Summenscore wird als Annäherung daher als Effektmaß das relative Risiko (RR) herangezogen.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium für die Ergebnisse der Operationalisierung krankheitsfreies Überleben vor. Für diese Operationalisierung zeigt sich für Patientinnen und Patienten in allen 3 Stadien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib im Vergleich zu Placebo. Die Effektmodifikation für das Merkmal Krankheitsstadium zeigt sich allerdings nicht für die Rezidivrate, und liegt damit nicht konsistent für die Ergebnisse beider Operationalisierungen vor. Daher wird nicht davon ausgegangen, dass die Effektmodifikation für den Endpunkt Rezidive relevant ist. Daher erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt Rezidive auf Basis der Gesamtpopulation.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser die Effektmodifikation für das krankheitsfreie Überleben für seine Bewertung nicht berücksichtigt. Dies begründet er damit, dass für das Merkmal Krankheitsstadium keine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg festgestellt werden könne.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 – körperlicher Summenscore (PCS)

Für den körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium vor.

Die vorliegende Datenlage legt nahe, dass die Ergebnisse zwischen den Stadien II und IIIA hinreichend homogen sind und zusammengefasst werden können. Der pU legt für die Ereigniszeitanalysen keine zusammenfassende Auswertung für die Krankheitsstadien II und IIIA vor. Als Annäherung erfolgte daher eine zusammenfassende Effektschätzung der Stadien II und IIIA über die Berechnung des RR (siehe Anhang D). Die Ableitung des Zusatznutzens für den körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 im Weiteren beruht auf den Ergebnissen der eigenen Berechnungen.

Für die gepoolte Analyse der Krankheitsstadien II und IIIA zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten im Stadium II und IIIA ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Patientinnen und Patienten im Stadium IB zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Effektmodifikation für den körperlichen Summenscore für seine Bewertung nicht berücksichtigt. Dies begründet er analog zum krankheitsfreien Überleben damit, dass für das Merkmal Krankheitsstadium keine auffällige

Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg festgestellt werden könne.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [15].

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.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für Endpunkte zu Morbidität und Nebenwirkungen

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

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

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da keine Angaben zum Schweregrad der UEs vorliegen, welche jeweils zu einem Abbruch mindestens 1 Therapiekomponente führten.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib vs. beobachtendes Abwarten (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Osimertinib vs. Placebo mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. – ^c HR: 0,48 [0,23; 1,02] p = 0,055	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Rezidive Rezidivrate	Ereignisanteil (%): 10,9 % vs. 46,4 % RR: 0,24 [0,17; 0,32] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
krankheitsfreies Überleben	n. e. vs. 27,5 HR: 0,20 [0,15; 0,27] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2		
körperlicher Summenscore (PCS) ^d Krankheitsstadium		
IB	Ereignisanteil (%): 1,9 % vs. 5,7 % RR: 0,40 [0,08; 2,02] p = 0,284	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
II und IIIA	Ereignisanteil (%): 7,3 % vs. 1,3 % RR: 5,75 [1,71; 19,33] RR: 0,17 [0,05; 0,58] ^e p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Nutzen, Ausmaß: erheblich
psychischer Summenscore (MCS)	n. e. vs. n. e. HR: 1,02 [0,60; 1,71] p = 0,950	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,21 [0,81; 1,81] p = 0,343	höherer/ geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,46 [1,01; 2,10] HR: 0,68 [0,48; 0,99] ^e p = 0,045 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib vs. beobachtendes Abwarten (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Osimertinib vs. Placebo mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 3,08 [1,73; 5,45] HR: 0,32 [0,18; 0,58] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)	2,8 vs. n. e. HR: 2,72 [2,20; 3,36] HR: 0,37 [0,30; 0,45] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
ILD und Pneumonitis (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: k. A. p = k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Kardiale Ereignisse (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,53 [0,35; 18,05] p = 0,355	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) darin enthalten: Diarrhö (UEs) Mundulzeration (UEs) Stomatitis (UEs)	1,9 vs. 26,9 HR: 2,29 [1,87; 2,81] HR: 0,44 [0,36; 0,53] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt 34,9 vs. n. e. HR: 2,69 [2,07; 3,50] HR: 0,37 [0,29; 0,48] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt n. e. vs. n. e. HR: 3,88 [2,19; 6,88] HR: 0,26 [0,15; 0,46] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt n. e. vs. n. e. HR: 3,73 [2,36; 5,90] HR: 0,27 [0,17; 0,42] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Osimertinib vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Osimertinib vs. Placebo mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,12 [1,71; 9,90] HR: 0,24 [0,10; 0,58] ^e p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Paronychie (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 6,79 [4,49; 10,27] HR: 0,15 [0, 1; 0,22] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Appetit vermindert (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,12 [1,85; 5,24] HR: 0,32 [0,19; 0,54] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). c. Median nicht sinnvoll interpretierbar. d. Die Ableitung des Zusatznutzens beruht auf der Effektschätzung des RR, die für den körperlichen Summenscore näherungsweise herangezogen wurde (siehe Abschnitt 2.4.2.4). e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MCS: Mental Component Summary; n. e.: nicht erreicht; PCS: Physical Component Summary; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ■ Rezidive: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	gesundheitsbezogene Lebensqualität ■ körperlicher Summenscore (PCS) ▫ Krankheitsstadium (II und IIIA) Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: erheblich
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ■ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Abbruch wegen UEs ■ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) ■ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs, darin enthalten: Diarrhö [UEs], Mundulzeration [UEs], Stomatitis [UEs]) ■ Paronychie (UEs) ■ Appetit vermindert (UEs) jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
PCS: Physical Component Summary; UEs: unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau zeigen sich ein positiver und mehrere negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt.

Ein positiver Effekt für Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten zeigt sich für den Endpunkt Rezidive mit dem Ausmaß erheblich. Demgegenüber stehen negative Effekte für Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, insbesondere in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Negative Effekte bei schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen zeigen sich für den übergeordneten Endpunkt der schweren UEs mit dem Ausmaß gering und für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs) mit dem Ausmaß erheblich. Unter den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen zeigen sich mehrere spezifische UEs zum Nachteil von Osimertinib mit beträchtlichem Ausmaß. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium II und IIIA beim körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 ein negativer Effekt von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten mit dem Ausmaß erheblich. Die negativen Effekte stellen jedoch den positiven Effekt für den Endpunkt Rezidive mit dem Ausmaß erheblich nicht gänzlich infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studie ADAURA für Patientinnen und Patienten nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist, einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, beobachtendes Abwarten, ableitet. Zum Teil bezieht der pU diesen Zusatznutzen auf das gesamte Anwendungsgebiet von Osimertinib, wobei sein Vorgehen im Dossier diesbezüglich nicht konsistent ist (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.2).

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	adjuvante Behandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIAb mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitutionsmutation (L858R) des EGFR, nach vollständiger Tumoresektion, ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie	Stadium IB: ▪ beobachtendes Abwarten oder ▪ eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe Stadien II und IIIA: ▪ eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe	Zusatznutzen nicht belegt
2	adjuvante Behandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIAb mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitutionsmutation (L858R) des EGFR, nach vollständiger Tumoresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist	beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet geht der G-BA davon aus, dass Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA₃/III₄ sowie Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren nicht umfasst sind.
 c. In die Studie ADAURA wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem WHO-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem WHO-PS ≥ 2 übertragen werden können.

EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; WHO-PS: World Health Organization Performance Status

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Osimertinib [3]. Demnach ist Osimertinib gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet angezeigt als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumoresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB bis IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

Für die Bestimmung der Zielpopulation wird die Stadieneinteilung nach der Klassifikation des AJCC, 7. Auflage [16], zugrunde gelegt.

Aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in 2 Fragestellungen mit folgenden Patientengruppen:

- Patientinnen und Patienten ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie (Fragestellung 1)
- Patientinnen und Patienten nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist (Fragestellung 2)

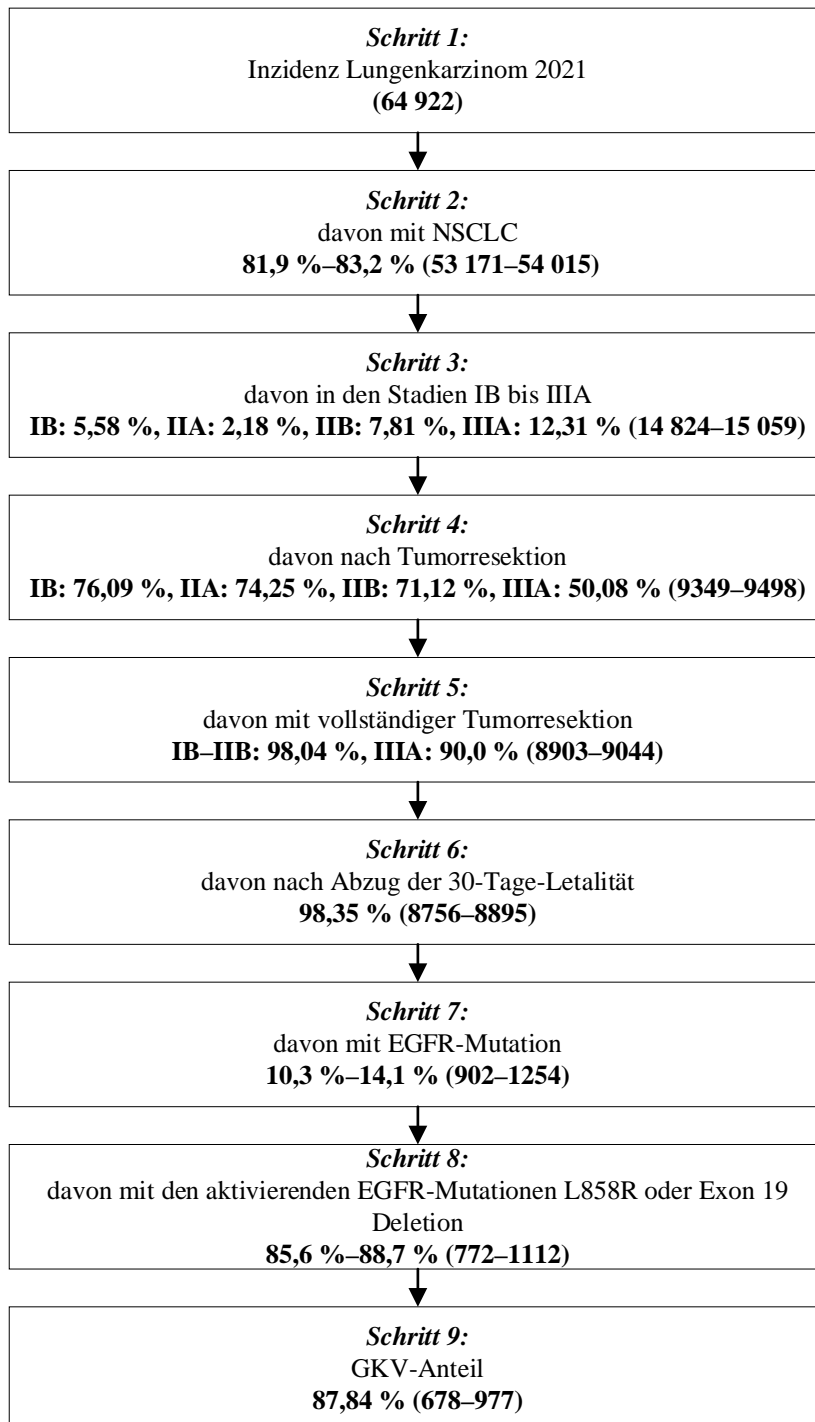
Darüber hinaus wird seitens des G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA₃ / IIIA₄ und Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren nicht umfasst sind.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und im Anschluss näher erläutert.



Angabe der absoluten Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern.
EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht
kleinzelliges Lungenkarzinom

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in
der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2021

Als Ausgangsbasis für seine Berechnungen prognostiziert der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2021. Hierzu zieht der pU die Veröffentlichungen „Krebs in Deutschland“ für die Jahre 2011/2012 [17], 2013/2014 [18] und 2015/2016 [19] des Robert Koch-Instituts (RKI) heran. Basierend auf den darin ausgewiesenen Angaben zur Anzahl der Neuerkrankungen der Jahre 2012 bis 2016 prognostiziert er anhand einer linearen Regression unter Annahme einer gleichbleibenden Wachstumsrate und Gesamtbevölkerung eine Anzahl von 64 922 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2021 neu am Lungenkarzinom erkranken.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU eine Spanne von 81,9 % bis 83,2 % an. Die Untergrenze basiert dabei auf Angaben des Tumorregisters München (TRM) [20,21] für ca. 33 800 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom der Diagnosejahre 1998 bis 2019. Für die Obergrenze verweist der pU auf eine Publikation der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) [22] mit Daten zu ca. 279 200 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom und verfügbaren Angaben zur Histologie aus den Jahren 2000 bis 2016. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet der pU eine Anzahl von 53 171 bis 54 015 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IB bis IIIA

Für die Schritte 3 bis 6 zieht der pU jeweils den „Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren“ der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) heran [23]. Dieser enthält Kennzahlen aus dem Jahr 2018 aus 55 Lungenkrebszentren. Dem Bericht entnimmt der pU die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten in den Stadien IB (5,58 %), IIA (2,18 %), IIB (7,81 %) und IIIA (12,31 %) bezogen auf alle berichteten Primärfälle (Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkrebs; n = 21 364). Diese Anteilswerte überträgt der pU auf das Ergebnis aus Schritt 2 und schätzt somit insgesamt eine Anzahl von 14 824 bis 15 059 Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IB bis IIIA.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten nach Tumorresektion

Der pU grenzt die Zielpopulation in diesem Schritt auf diejenigen Patientinnen und Patienten ein, die sich einem operativen Eingriff zur Tumorresektion unterziehen. Hierfür entnimmt er dem beschriebenen Bericht der DKG [23] jeweils den Anteil der operativen Primärfälle mit anatomischer Lungenresektion an allen Primärfällen mit Lungenkarzinom in den Stadien IB (76,09 %), IIA (74,25 %), IIB (71,12 %) und IIIA (50,08 %). Angewendet auf die Ergebnisse unterteilt nach Stadien aus Schritt 3 schätzt der pU insgesamt eine Anzahl von 9349 bis 9498 Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IB bis IIIA nach Tumorresektion.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten nach vollständiger Tumorresektion

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit vollständiger Tumorresektion setzt der pU die im Bericht der DKG [23] ausgewiesenen medianen Anteile mit lokaler R0-Resektion im Stadium I und II (98,04 %) und im Stadium IIIA/IIIB (90 %) an. Übertragen auf die Ergebnisse

unterteilt nach Stadien des vorherigen Schrittes ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 8903 bis 9044 Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IB bis IIIA nach vollständiger Tumorresektion.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten nach vollständiger Tumorresektion abzüglich 30-Tage-Letalität

Der pU grenzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten auf diejenigen ein, die nicht in der frühen postoperativen Phase verstorben sind. Dem Bericht der DKG [23] entnimmt er hierzu eine mediane 30-Tage-Letalität nach Resektionen in Höhe von 1,65 % bezogen auf alle operativen Primärfälle mit anatomischer Lungenresektion. Durch einen Umkehrschluss überträgt er einen Anteil von 98,35 % auf das Ergebnis aus Schritt 5 und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 8756 bis 8895 Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach vollständiger Tumorresektion nicht verstorben sind.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation

Der pU setzt für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation eine Spanne von 10,3 % bis 14,1 % an. Für die Untergrenze verweist der pU auf die deutsche multizentrische REASON-Studie, in der Daten zu 4200 zwischen November 2009 und März 2011 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ausgewertet wurden [24]. Für die Obergrenze zieht der pU eine systematische Recherche und Metaanalyse von Zhang et al. zum Anteil von EGFR-Mutationen bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC heran [25]. Dieser Publikation entnimmt er den gepoolten Anteil von 62 Studien zu EGFR-Mutationen in Europa. Hierbei gibt der pU u. a. mit Verweis auf Zhang et al. [25] an, dass es keine Hinweise darauf gebe, dass sich die Häufigkeit von EGFR-Mutationen zwischen frühen und fortgeschrittenen Stadien unterscheidet. Angewendet auf das Ergebnis aus Schritt 6 berechnet der pU somit eine Anzahl von 902 bis 1254 Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation.

Schritt 8: Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder Exon 19 Deletion

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder Exon 19 Deletion an allen Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation setzt der pU eine Spanne von 85,6 % bis 88,7 % an. Die Untergrenze entnimmt er einer multizentrischen Studie aus Süddeutschland von Gahr et al. zu insgesamt 1201 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem NSCLC im Jahr 2010, von denen 118 eine EGFR-Mutation aufweisen [26]. Für die Obergrenze verweist der pU auf eine Publikation von Faehling et al. zu 265 zwischen 2006 und 2015 diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit NSCLC und vorliegender EGFR-Testung, von denen 44 Patientinnen und Patienten eine aktivierende EGFR-Mutation aufweisen [27]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 7 berechnet der pU eine Anzahl von 772 bis 1112 Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder Exon 19 Deletion.

Schritt 9: Patientinnen und Patienten in der GKV

Der pU setzt für den Anteil der Patientinnen und Patienten in der GKV unter den Betroffenen einen Anteil in Höhe von 87,84 % [28,29] an und schätzt somit insgesamt eine Anzahl von 678 bis 977 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Der pU nimmt keine explizite Aufteilung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in die Patientengruppen je Fragestellung vor. Er geht davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante Chemotherapie geeignet ist, diese erhalten. Somit komme für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 eine Therapie mit Osimertinib nur in seltenen Fällen oder gar nicht infrage. Infolge weist der pU die in Schritt 9 berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Gesamtheit der Fragestellung 2 zu.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt liegt die vom pU geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Im Folgenden wird auf einzelne Aspekte der Herleitung eingegangen, die zum Teil zu methodischen Unsicherheiten führen:

Zu Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2021

Der pU zieht für seine Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die neu am Lungenkarzinom erkranken, 3 Veröffentlichungen des RKI heran [17-19]. Auf Basis einer aktuelleren Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) für die Jahre 2012 bis 2017 (Datenstand: 16.03.2021) [30] ergibt sich unter Beibehaltung der Methodik zur Prognose des pU eine geringere Anzahl an Patientinnen und Patienten, die in den darauffolgenden Jahren neu am Lungenkarzinom erkranken (ca. 59 500 für das Jahr 2021). Dem Bericht des RKI „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ [19] ist für das Jahr 2020 eine Prognose in Höhe von ca. 62 380 Neuerkrankungen am Lungenkrebs zu entnehmen. Dies deutet ebenfalls darauf hin, dass die Inzidenz für das Jahr 2021 etwas geringer sein könnte als vom pU ausgewiesen.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Es ist eine aktuellere Auswertung der ADT verfügbar, die zusätzlich Angaben zu Patientinnen und Patienten der Diagnosejahre 2017 und 2018 enthält [31]. Dieser Auswertung lässt sich für den Anteil des NSCLC an allen Lungenkarzinomen ein Anteilswert in Höhe von 82,6 % entnehmen. Dieser liegt innerhalb der vom pU angewendeten Spanne (81,9 % bis 83,2 %).

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IB bis IIIA

Seitens des G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA₃ / IIIA₄ nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind. Der pU nimmt keine entsprechende Einschränkung vor, sondern schließt in diesem Schritt alle Patientinnen und

Patienten in den Stadien IB bis IIIA ein. Dieses Vorgehen führt daher tendenziell zu einer Überschätzung. Diese wird jedoch zum Teil dadurch aufgewogen, dass bei Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA₃ und IIIA₄ gemäß Leitlinien [4,32] nur teilweise eine operative Therapie empfohlen wird und der pU im darauffolgenden Schritt ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Tumorresektion berücksichtigt.

Zudem ist zu beachten, dass die Stadieneinteilung im Bericht der DKG [23] gemäß der 8. Auflage der Klassifikation des AJCC erfolgte, die sich in Teilen von der 7. Auflage unterscheidet [16].

Zu den Schritten 3 bis 6:

Hinsichtlich der Ermittlung der Anteilswerte für diese Schritte ist zu berücksichtigen, dass sich die Anteilswerte im Bericht der DKG [23] jeweils auf Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom und nicht ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit NSCLC beziehen. Die Übertragung dieser Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit NSCLC ist daher mit Unsicherheit behaftet.

Zu den Schritten 5 und 6:

Sowohl der Anteil der Patientinnen und Patienten mit vollständiger Tumorresektion als auch der Anteil für die 30-Tage-Letalität wurden anhand der Primärfälle aus dem Bericht der DKG [23] mit zum Teil für das Anwendungsgebiet nicht relevanten Stadien ermittelt. Die Übertragung dieser Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IB bis IIIA ist daher mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation

Die vom pU angesetzte Untergrenze auf Basis der REASON-Studie wurde bereits in früheren Verfahren herangezogen (z. B. [33,34]). Auch eine kürzlich veröffentlichte Auswertung aus dem Jahr 2021 des CRISP-Registers von ca. 3700 Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (davon ca. 2300 mit Testung auf EGFR-Mutation) aus 150 deutschen Zentren bestätigt die vom pU angesetzte Spanne [35].

In bisherigen Verfahren (z. B. [33,34]) wurde auf Basis einer monozentrischen Kohortenstudie von Boch et al. aus dem Jahr 2013 mit insgesamt 552 Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die zwischen Oktober 2009 und Dezember 2010 eingeschlossen wurden, ein geringerer Anteilswert in Höhe von 4,9 % herangezogen [36]. Anhand der aktuelleren Datenlage scheint der Anteil der EGFR-Mutationen jedoch eher im Rahmen der vom pU ausgewiesenen Spanne zu liegen.

Zur Aufteilung in Patientengruppen je Fragestellung:

Die Annahme des pU, dass alle Patientinnen und Patienten mit einer Eignung für eine adjuvante Chemotherapie diese erhalten, und die daraus resultierende Zuweisung der gesamten GKV-Zielpopulation zu der Fragestellung 2, ist nicht nachvollziehbar. Gemäß Fachinformation kann Osimertinib unabhängig davon verabreicht werden, ob für die Patientinnen und Patienten im

vorliegenden Anwendungsgebiet eine adjuvante Chemotherapie infrage kommt oder nicht [3], sodass Osimertinib grundsätzlich auch für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 infrage kommt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Die Entwicklung der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre bis 2026 schätzt der pU analog zu seinem Vorgehen in Schritt 1 anhand der Veröffentlichungen „Krebs in Deutschland“ für die Jahre 2011/2012 [17], 2013/2014 [18] und 2015/2016 [19] des RKI. Der pU erwartet bis zum Jahr 2026 einen Anstieg der Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom auf 71 772 und einen Anstieg der 5-Jahres-Prävalenz auf 140 300 Patientinnen und Patienten. Analog der Kritik zu Schritt 1 handelt es sich bei diesen Schätzungen im Vergleich zu aktuelleren Daten des ZfKD [30] und der Prognose des RKI [19] tendenziell um eine Überschätzung.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 20 in Verbindung mit Tabelle 21.

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

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

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Patientinnen und Patienten ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie (Fragestellung 1):
 - Für Patientinnen und Patienten im Stadium IB:
 - beobachtendes Abwarten oder
 - eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe
 - Für Patientinnen und Patienten in den Stadien II und IIIA:
 - eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe
- Patientinnen und Patienten nach vorheriger adjuvanter platinbasierte Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist (Fragestellung 2):
 - beobachtendes Abwarten

Der pU liefert für die systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten von Cisplatin oder Carboplatin jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin). Die Angaben des pU zu

Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin) werden nicht bewertet, da diese Kombinationstherapien in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch verordnungsfähig sind.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten gibt der pU an, dass keine Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch gemacht werden können und die Kosten daher nicht bezifferbar seien. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Osimertinib entsprechen der Fachinformation [3]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Anwendung aus und setzt eine Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Jahr an. Zudem weist er darauf hin, dass eine Behandlungsdauer von mehr als 3 Jahren nicht untersucht wurde [3].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Osimertinib entsprechen der Fachinformation [3]. Demnach beträgt die empfohlene Dosierung 1-mal täglich 80 mg Osimertinib.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Osimertinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Osimertinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 70 637,96 € Diese beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU nennt Kontraindikationen, Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen als Aspekte mit möglichem Einfluss auf den Versorgungsanteil von Osimertinib. Die Kontraindikationen von Osimertinib stellt der pU korrekt gemäß Fachinformation dar [3]. Zudem geht der pU davon aus, dass die Versorgung mit Osimertinib überwiegend im ambulanten Sektor erfolgt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Osimertinib sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	adjuvante Behandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III ^a mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitutionsmutation (L858R) des EGFR, nach vollständiger Tumoresektion, ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie	Stadium IB: ■ beobachtendes Abwarten oder ■ eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes Stadien II und IIIA: ■ eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt
2	adjuvante Behandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III ^a mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitutionsmutation (L858R) des EGFR, nach vollständiger Tumoresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist	beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet geht der G-BA davon aus, dass Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA3/III^a4 sowie Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren nicht umfasst sind.
 c. In die Studie ADAURA wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem WHO-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem WHO-PS ≥ 2 übertragen werden können.
 EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; WHO-PS: World Health Organization Performance Status

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 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Osimertinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III ^b mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitutionsmutation (L858R) des EGFR, nach vollständiger Tumorresektion, davon	678–977	Insgesamt liegt die vom pU geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.
	Patientinnen und Patienten ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie (Fragestellung 1)	– ^c	Die Annahme des pU, dass alle Patientinnen und Patienten mit einer Eignung für eine adjuvante Chemotherapie diese erhalten, und die daraus resultierende Zuweisung der gesamten GKV-Zielpopulation zu der Fragestellung 2, ist nicht nachvollziehbar. Gemäß Fachinformation kann Osimertinib unabhängig davon verabreicht werden, ob für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine adjuvante Chemotherapie infrage kommt oder nicht [3], sodass Osimertinib grundsätzlich auch für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 infrage kommt.
	Patientinnen und Patienten nach vorheriger adjuvanter platinbasierte Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist (Fragestellung 2)	678–977 ^c	
<p>a. Angaben des pU b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet geht der G-BA davon aus, dass Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA₃ / IIIA₄ sowie Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren nicht umfasst sind. c. Der pU geht davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante Chemotherapie geeignet ist, diese erhalten und somit für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 eine Therapie mit Osimertinib nur in seltenen Fällen oder gar nicht infrage komme.</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in €	Jahrestherapie-kosten in €	Kommentar
Osimertinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III ^a mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitutionsmutation (L858R) des EGFR, nach vollständiger Tumorresektion	70 637,96	0	0	70 637,96	Die angegebenen Jahrestherapie-kosten sind plausibel.

Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in €	Jahrestherapie-kosten in €	Kommentar	
beobachtendes Abwarten ^c	Patientinnen und Patienten ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie (Fragestellung 1)	nicht bezifferbar					Die Angabe des pU ist plausibel.
eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe							Die Bewertung der Angaben entfällt, da diese Kombinations-therapien in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch verordnungsfähig sind (siehe Abschnitt 3.2).
Cisplatin							
+ Gemcitabin		10 201,10–10 679,77	648,05–741,08	2818,80	10 849,14–11 420,86		
+ Docetaxel		23 238,05	648,05–741,08	1409,40	23 886,09–23 979,13		
+ Pemetrexed		76 901,21	774,86–915,42	1409,40	77 676,08–77 816,64		
+ Paclitaxel		19 745,52	895,74–988,78	1409,40	20 641,26–20 734,30		
+ Vinorelbin		8745,62–10 354,24	1200,21–1269,72	4212,00	9945,83–11 623,96		
Carboplatin							
+ Gemcitabin		16 910,54	319,46	2818,80	17 230,00		
+ Docetaxel		29 947,49	319,46	1409,40	30 266,95		
+ Pemetrexed		83 610,65	446,28–493,80	1409,40	84 056,93–84 104,46		
+ Paclitaxel		26 190,65	567,16	1409,40	26 757,82		
+ Vinorelbin		13 433,84–14 403,20	638,93	2818,80	14 072,77–15 042,13		
beobachtendes Abwarten	Patientinnen und Patienten nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet sind (Fragestellung 2)	nicht bezifferbar					

Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in €	Jahrestherapie-kosten in €	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet geht der G-BA davon aus, dass Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA₃ / IIIA₄ sowie Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren nicht umfasst sind. c. nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</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 dargestellt.

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

Wird die Anwendung von TAGRISSO in Betracht gezogen, muss der EGFR-Mutationsstatus (in Tumorproben für die adjuvante Therapie und in Tumor- oder Plasmaproben bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung) mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden.

Die empfohlene Dosierung beträgt 80 mg Osimertinib einmal täglich. Patienten, die adjuvant behandelt werden, sollten die Therapie bis zum Auftreten eines Rezidivs oder inakzeptabler Toxizität erhalten. Eine Behandlungsdauer von mehr als 3 Jahren wurde nicht untersucht. Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Lungenkarzinom sollten die Therapie bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität erhalten. Falls eine TAGRISSO-Dosis ausgelassen wird, sollte die Einnahme nachgeholt werden, es sei denn, bis zur nächsten Dosis bleiben weniger als 12 Stunden. Eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion kann aufgrund individueller Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte erforderlich sein. Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, sollte die Dosis auf 40 mg einmal täglich reduziert werden.

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

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

Eine schwere, lebensbedrohliche oder tödliche interstitielle Lungenerkrankung (ILD) bzw. ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis) wurden in klinischen Studien bei Patienten beobachtet, die mit TAGRISSO behandelt wurden.

Um eine ILD auszuschließen, sollte eine sorgfältige Prüfung aller Patienten mit einem akuten Auftreten und/oder einer ungeklärten Verschlechterung von Atemwegssymptomen (Atemnot, Husten und Fieber) erfolgen. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte unterbrochen werden, solange das Untersuchungsergebnis dieser Symptome aussteht. Falls eine ILD diagnostiziert wird, sollte TAGRISSO abgesetzt und eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung eingeleitet werden.

Vor Behandlungsbeginn sollten die Patienten über Anzeichen und Symptome für SJS unterrichtet werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf SJS hindeuten, sollte die TAGRISSO-Therapie sofort unterbrochen oder abgesetzt werden.

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

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

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

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

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

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

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. AstraZeneca. TAGRISSO (Osimertinib) 40mg/ 80 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 31.08.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0 - Februar 2018 - AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018.
5. AstraZeneca. A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Multi-centre, Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA); Clinical Study Report Osimertinib (AZD9291)-D5164C00001 [unveröffentlicht]. 2020.
6. AstraZeneca. A Phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled multi-centre, study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus Placebo, in patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive stage IB-III A non-small cell lung carcinoma, following complete tumour resection with or without adjuvant chemotherapy (ADAURA) [online]. [Zugriff: 20.07.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000662-65.
7. AstraZeneca. AZD9291 Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy [online]. 2021 [Zugriff: 20.07.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511106>.
8. European Medicines Agency. Tagrisso; CHMP group of variations including an extension of indication assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 11.08.2021]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso>.
9. Wu YL, Herbst RS, Mann H et al. ADAURA: Phase III, Double-blind, Randomized Study of Osimertinib Versus Placebo in EGFR Mutation-positive Early-stage NSCLC After Complete Surgical Resection. Clin Lung Cancer 2018; 19(4): e533-e536. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2018.04.004>.

10. Wu YL, Tsuboi M, He J et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(18): 1711-1723.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2027071>.
11. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 4): iv1-iv21. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx222>.
12. AstraZeneca. IRESSA 250 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 01.09.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. Chouaid C, Danson S, Andreas S et al. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. *Lung Cancer* 2018; 124: 310-316.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.07.042>.
14. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
[https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
16. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J 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.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
17. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015.
18. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017.
19. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile.
20. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C33, C34 (Nicht-kleinzelliges BC). 2021.
21. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C33, C34 (Kleinzelliges BC). 2021.
22. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. 2018.
23. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2020. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2019 / Kennzahlenjahr 2018. 2020.

24. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(8): 1254-1261. <https://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.Epi-14-1149>.
25. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7(48): 78985-78993. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.12587>.
26. Gahr S, Stoehr R, Geissinger E et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. *Br J Cancer* 2013; 109(7): 1821-1828. <https://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.511>.
27. Faehling M, Schwenk B, Kramberg S et al. Oncogenic driver mutations, treatment, and EGFR-TKI resistance in a Caucasian population with non-small cell lung cancer: survival in clinical practice. *Oncotarget* 2017; 8(44): 77897-77914. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.20857>.
28. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln; Jahreswerte 2008 - 2019. 2020.
29. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand zum 31.12.2019 [online]. 2020 [Zugriff: 25.03.2021]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/_inhalt.html;jsessionid=72385093B83CDDE23C9038CEFB407728.live731.
30. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 09.07.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
31. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Versorgungssituation beim Lungenkarzinom [online]. 2020 [Zugriff: 01.09.2021]. URL: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf.
32. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) [online]. 2019. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-118_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
34. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 17.03.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/631/#dossier>.

35. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer* 2021; 152: 174-184. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.012>.
36. Boch C, Kollmeier J, Roth A 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). <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002560>.
37. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey. Lincoln: QualityMetric; 2011.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
osimertinib OR AZD9291 OR AZD-9291

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
osimertinib* OR AZD9291 OR AZD-9291 OR (AZD 9291)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

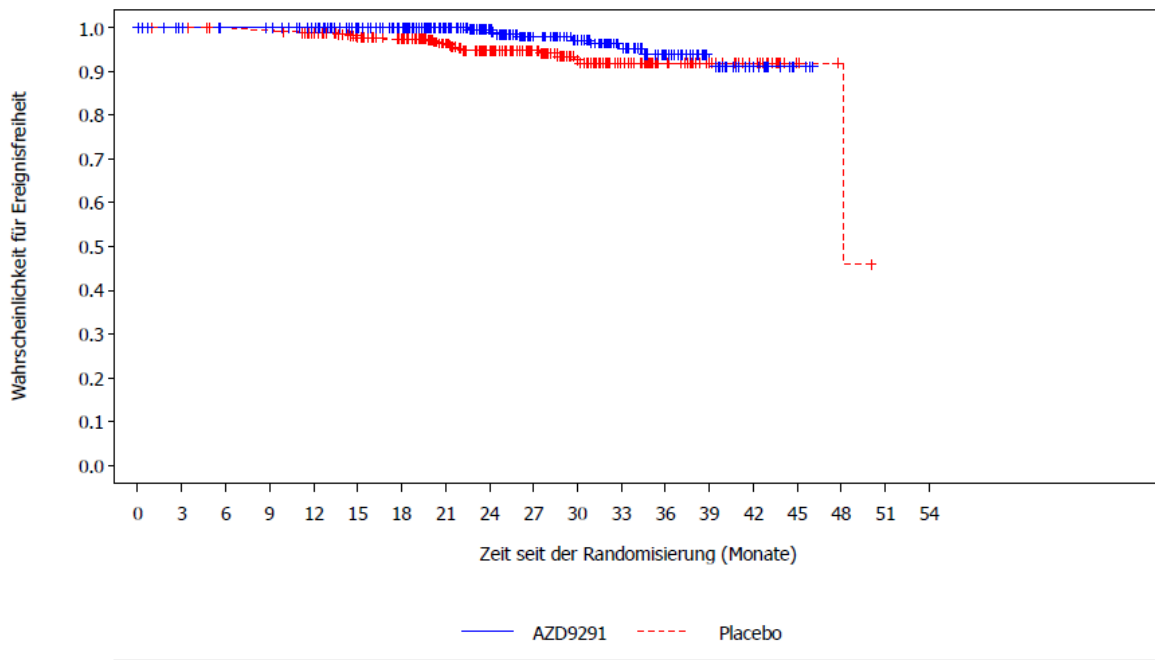
Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
osimertinib OR AZD9291 OR AZD-9291 OR AZD 9291

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven (Fragestellung 2)

B.1 Mortalität

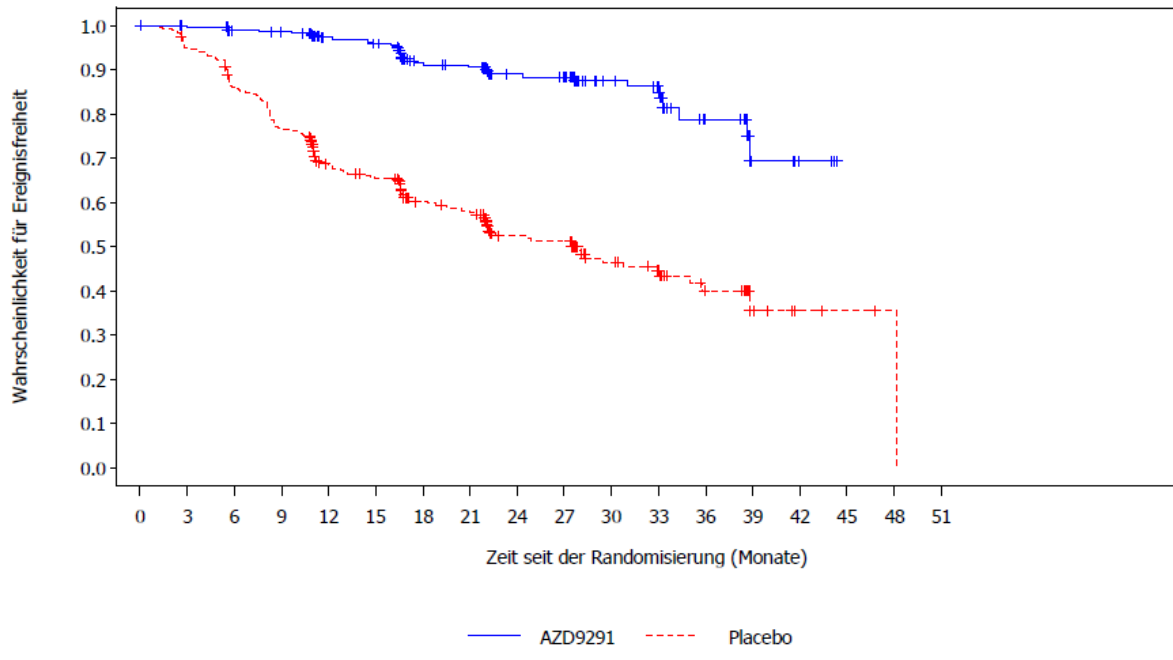


Anzahl an Patienten unter Risiko:

339	333	330	329	320	298	280	238	205	156	122	84	56	33	17	3	0	0	0	AZD9291
343	342	337	335	327	306	287	242	206	158	116	80	53	30	21	5	2	0	0	Placebo

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)

B.2 Morbidität



Anzahl an Patienten unter Risiko:

339	325	313	310	272	267	208	204	138	135	74	65	27	8	5	0	0	0	AZD9291
343	317	287	255	207	196	148	141	88	86	53	39	20	7	3	2	1	0	Placebo

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum krankheitsfreien Überleben (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)

B.2.1 Subgruppen zum krankheitsfreien Überleben

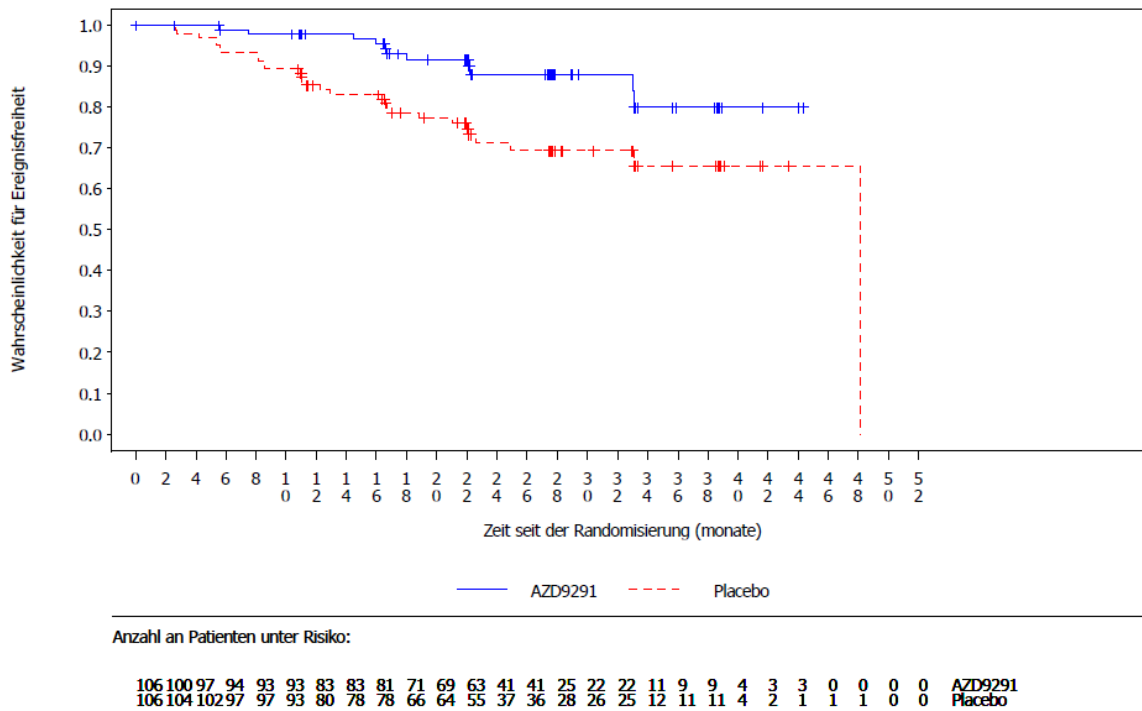


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum krankheitsfreien Überleben für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IB (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)

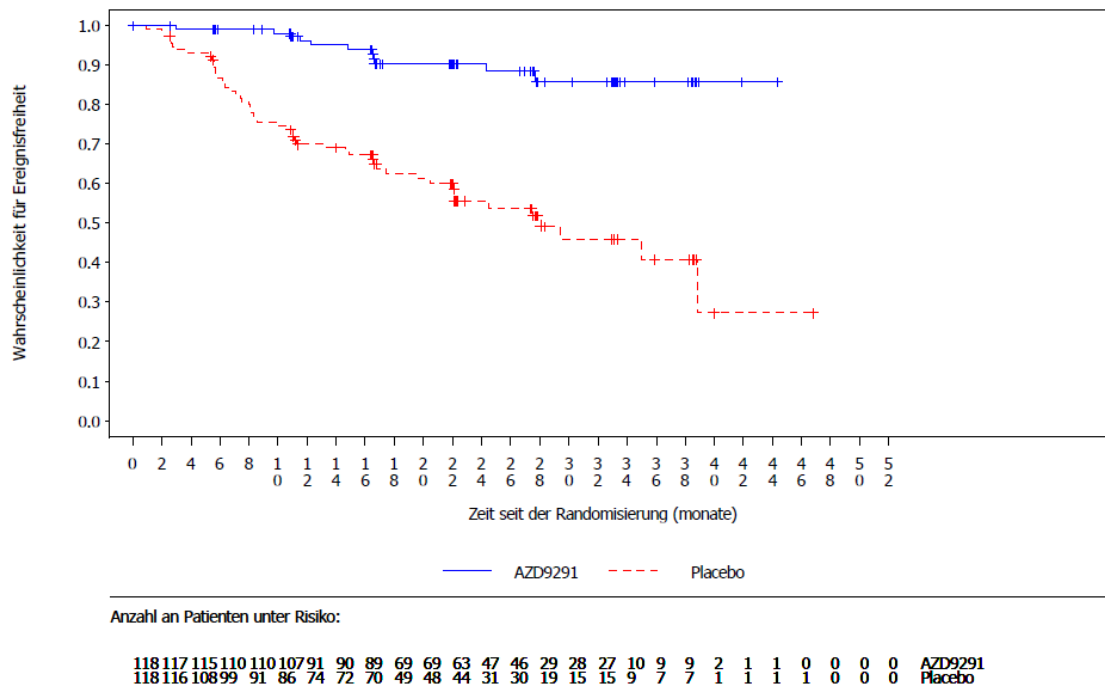


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum krankheitsfreien Überleben für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium II (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)

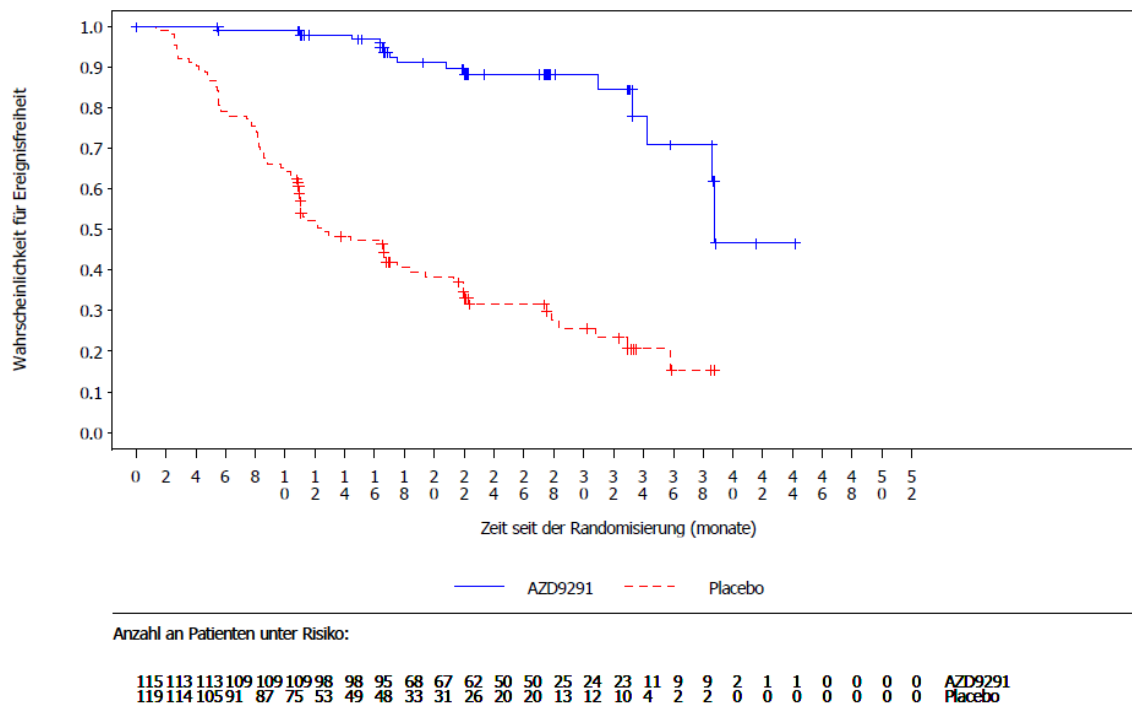


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum krankheitsfreien Überleben für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIA (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)

B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

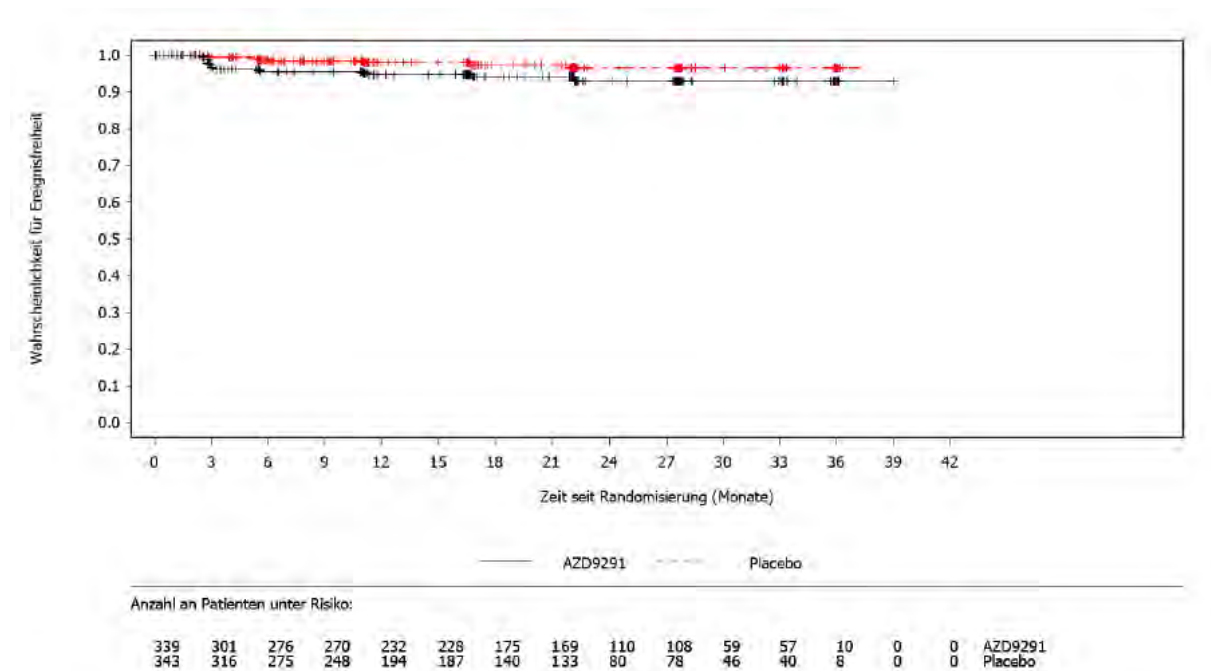


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)

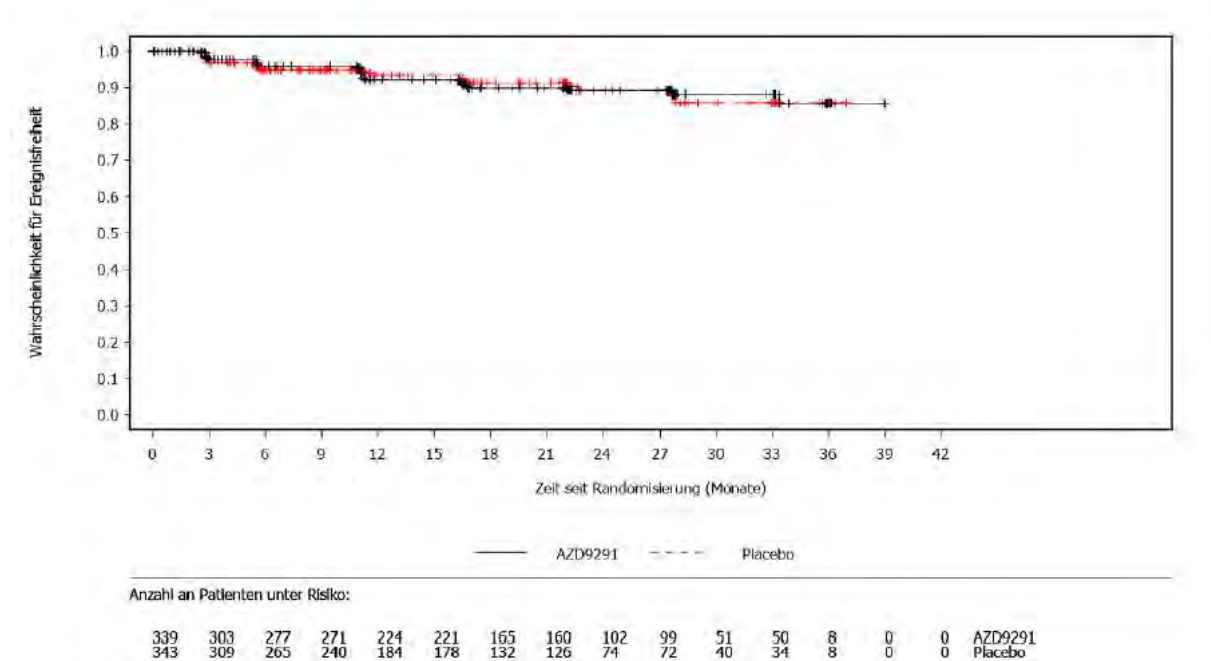


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um $\geq 9,6$ Punkte (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)

B.3.1 Subgruppen zum körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2

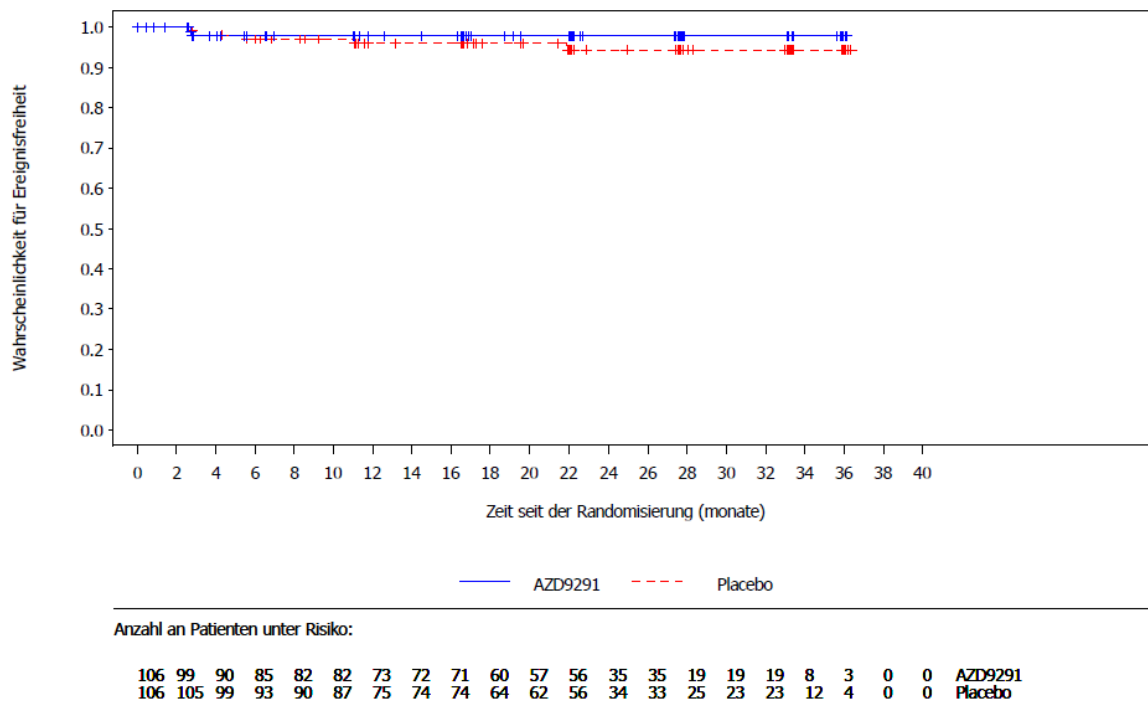


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IB, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)

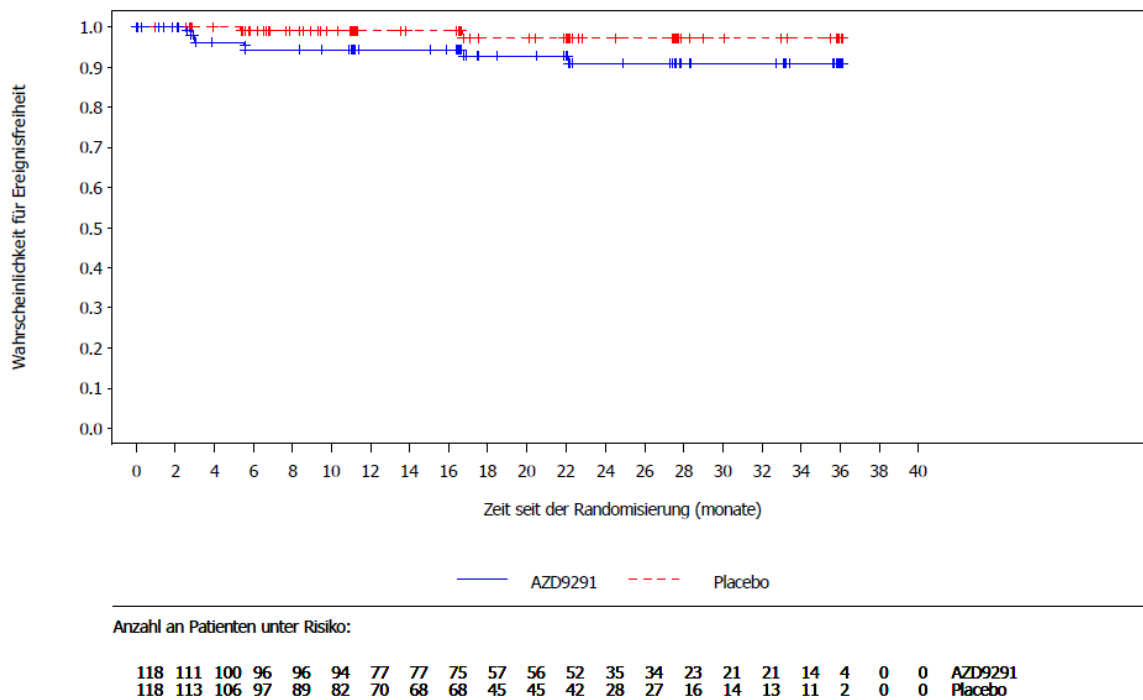


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium II, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)

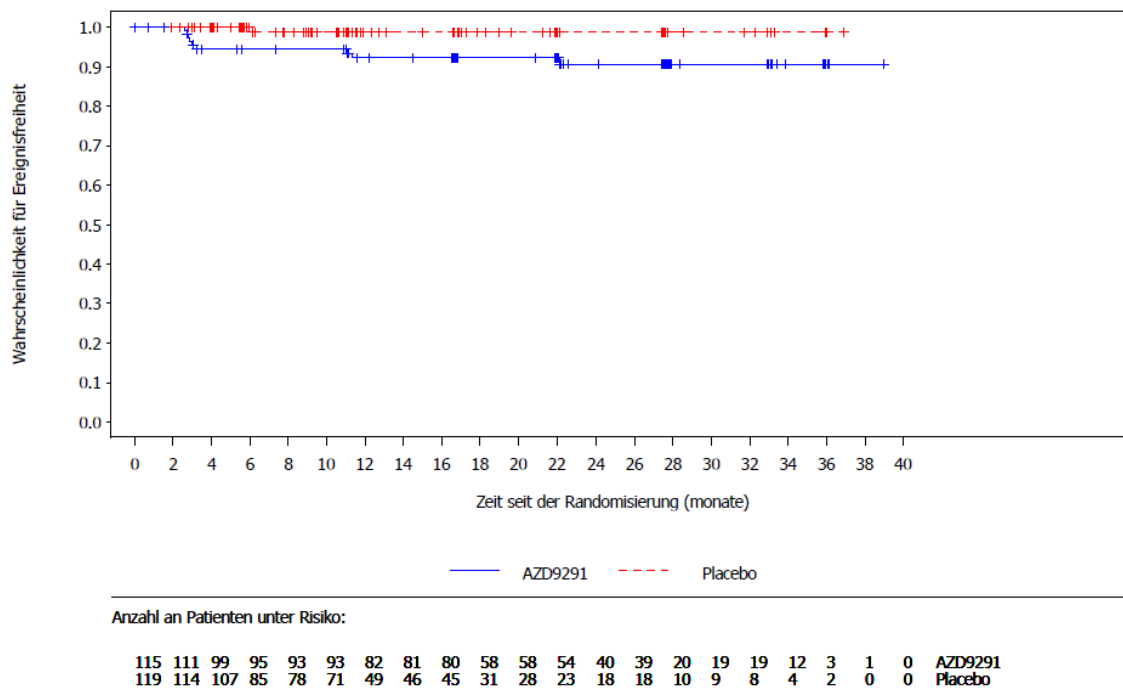
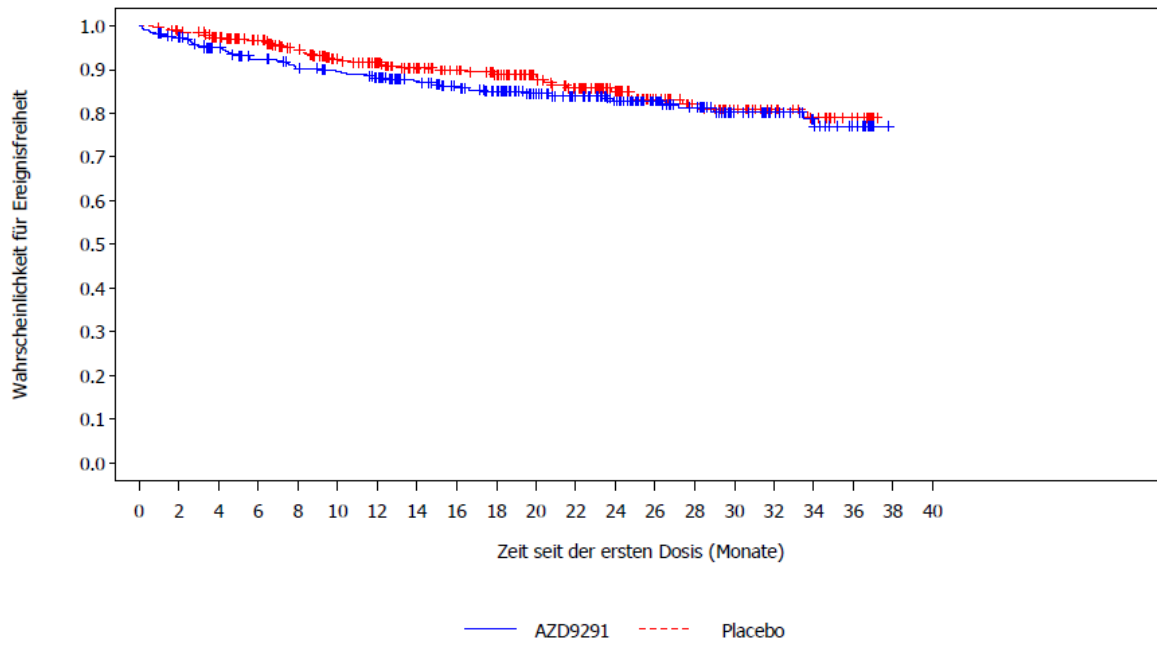


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIA, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)

B.4 Nebenwirkungen



Anzahl an Patienten unter Risiko:

337	319	295	280	268	260	252	231	216	199	176	156	133	113	97	75	61	49	34	0	0	AZD9291
343	335	314	296	266	240	220	197	185	169	146	130	108	85	72	59	46	39	31	0	0	Placebo

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)

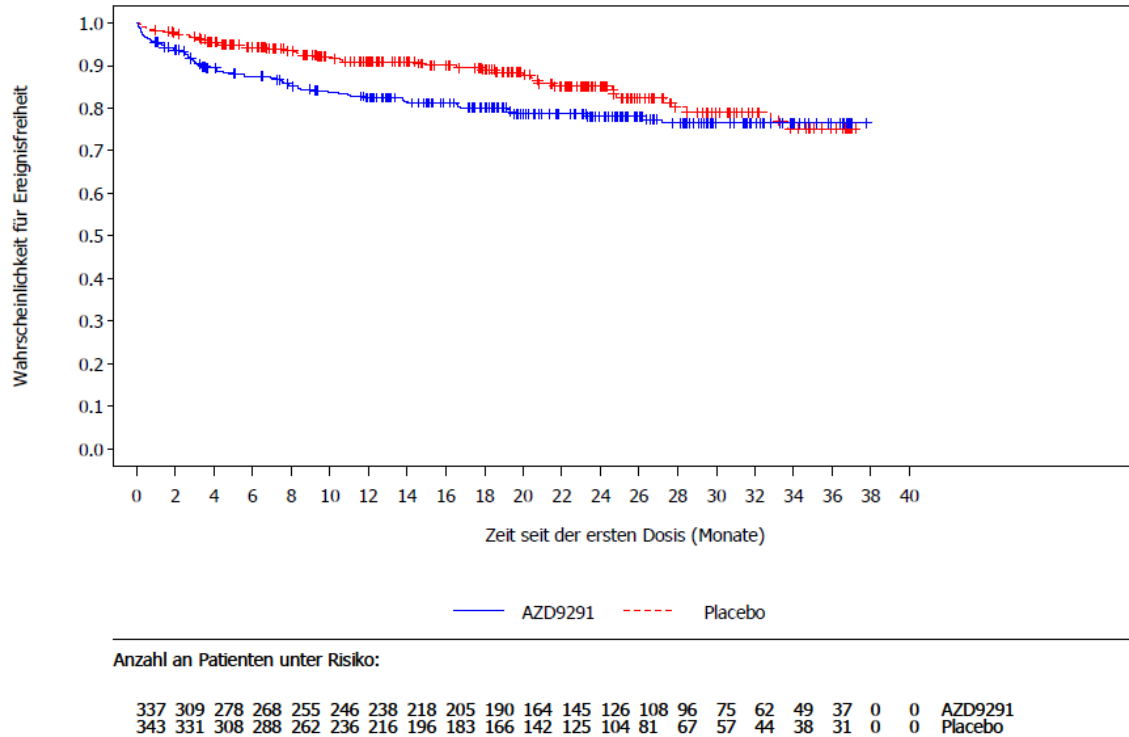


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)

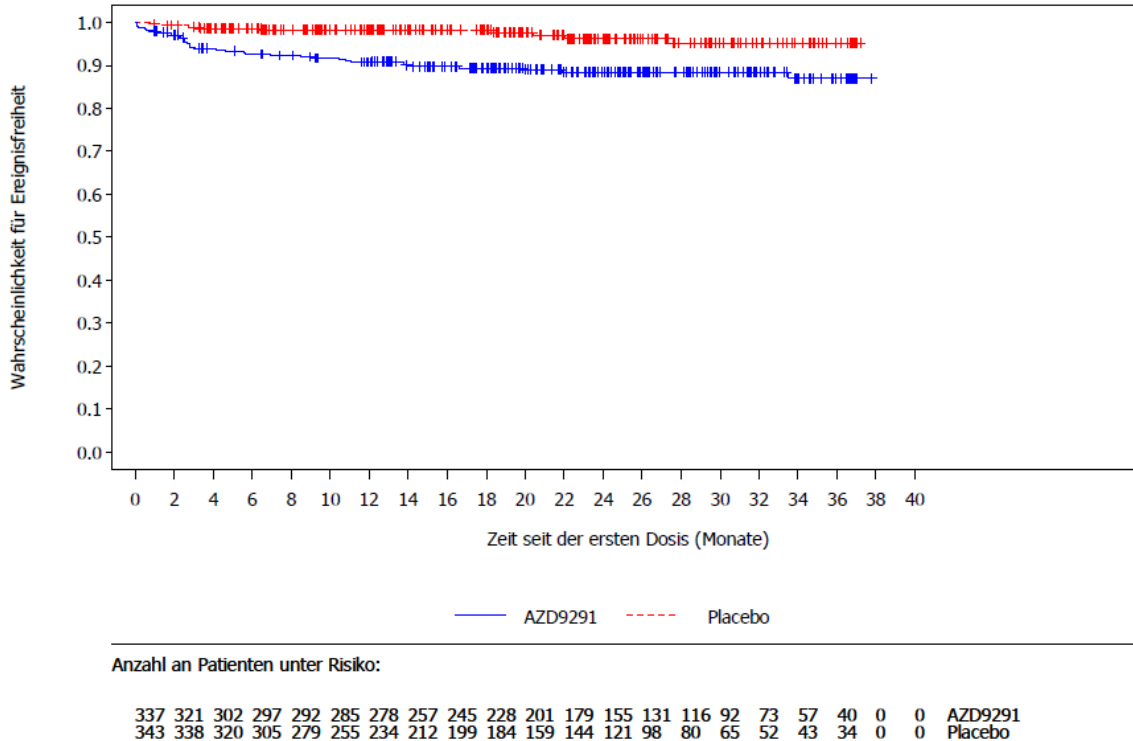
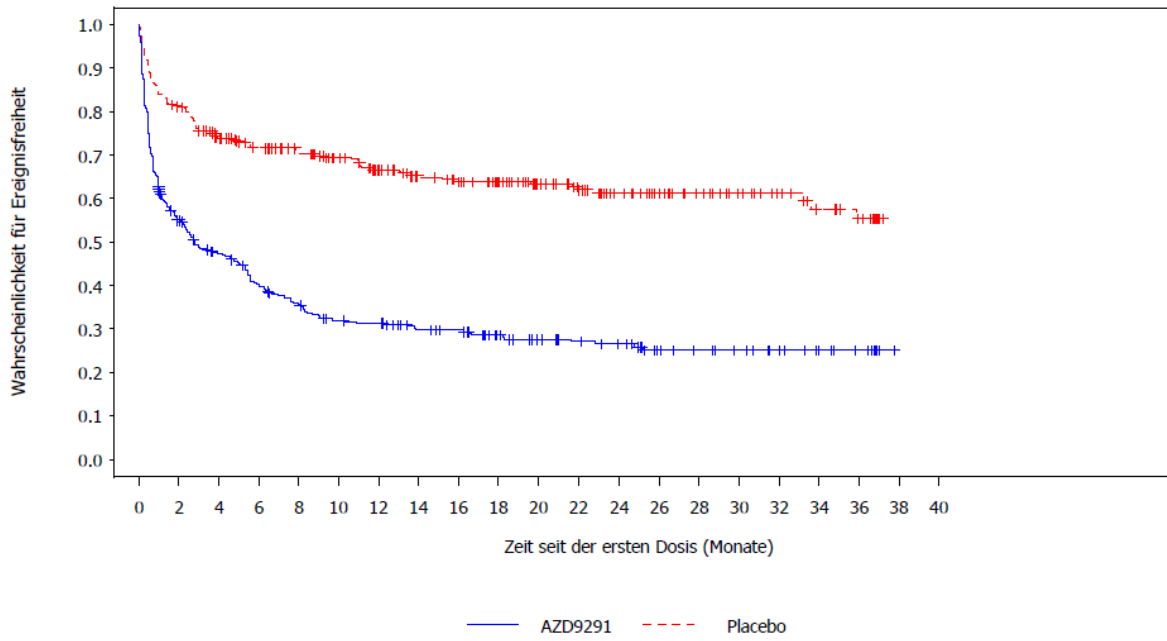


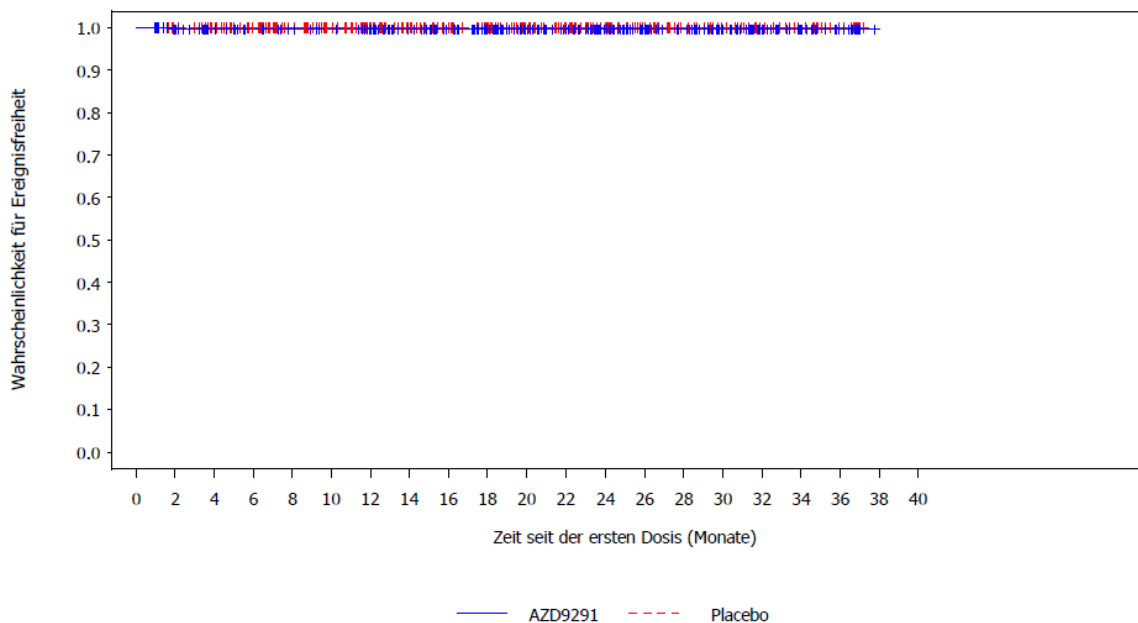
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)



Anzahl an Patienten unter Risiko:

337	180	149	124	109	95	92	78	75	62	53	48	44	34	29	26	22	18	14	0	0	AZD9291
343	277	238	217	198	178	157	143	135	124	104	90	75	62	51	44	36	29	24	0	0	Placebo

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs, Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)



Anzahl an Patienten unter Risiko:

337	325	308	300	293	287	281	260	247	229	202	180	155	131	116	92	73	58	40	0	0	AZD9291
343	339	323	306	280	256	234	212	199	184	159	144	121	98	81	65	52	43	34	0	0	Placebo

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt ILD und Pneumonitis (SUEs, Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)

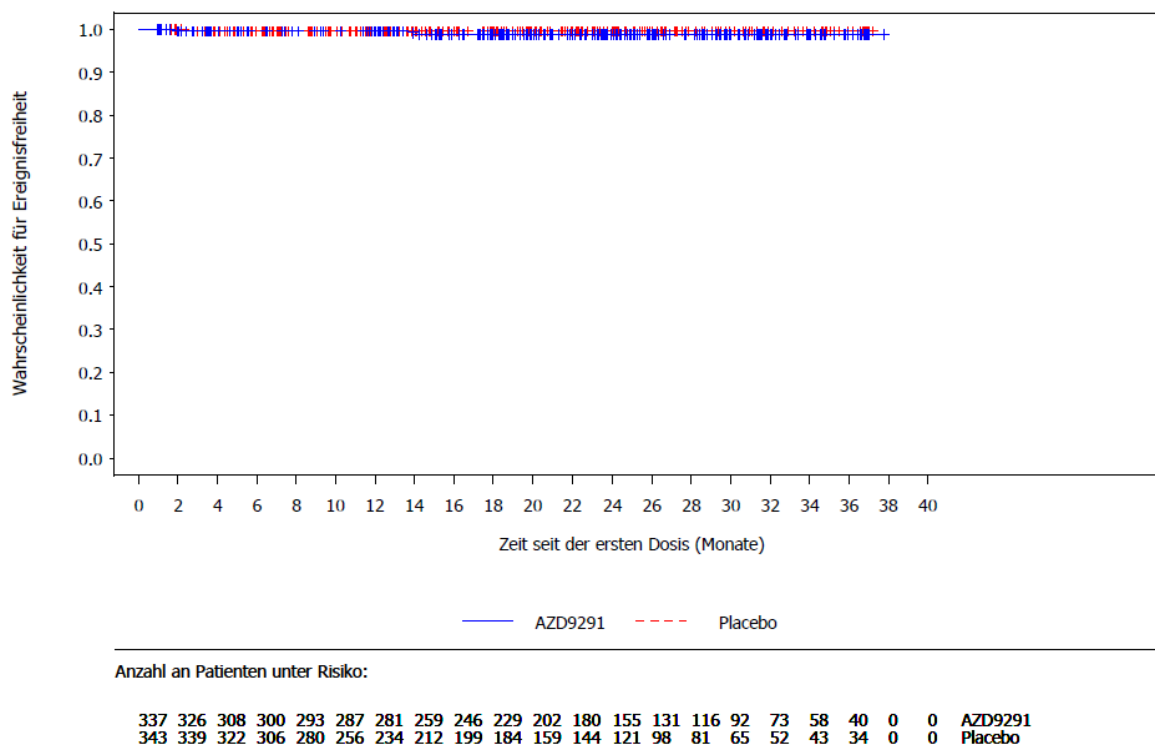


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kardiale Ereignisse (schwere UEs, Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)

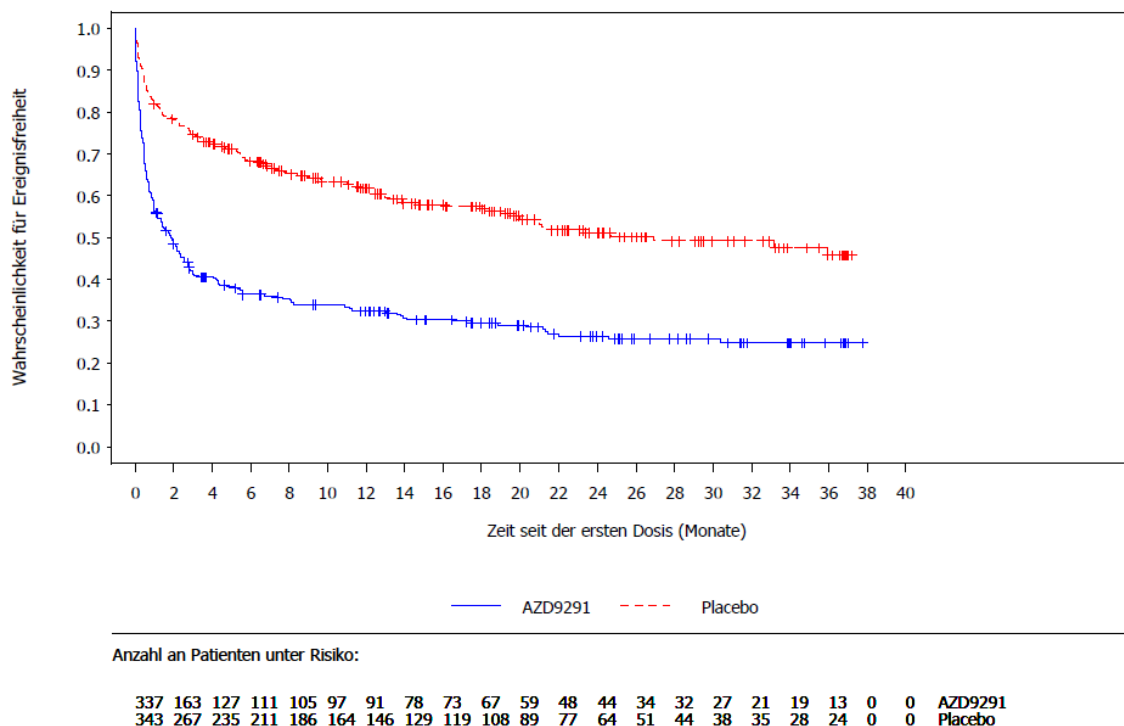
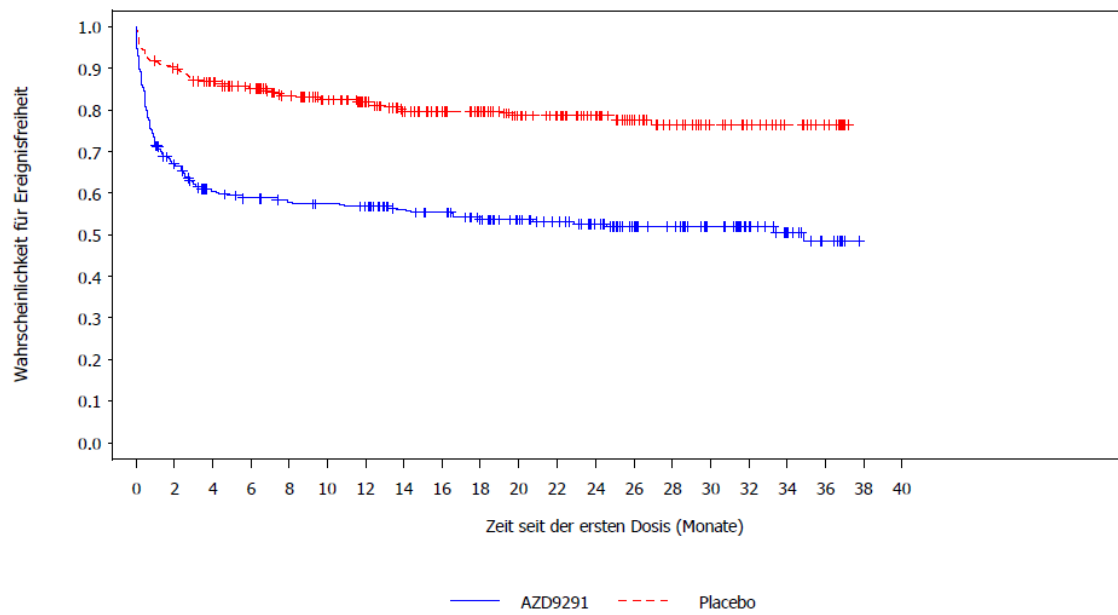


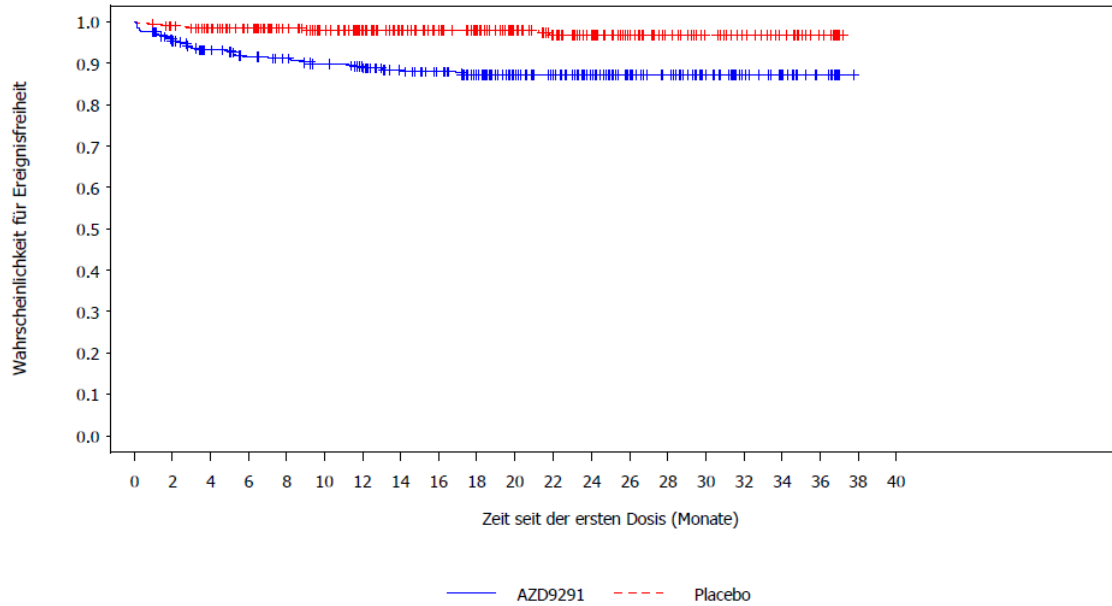
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs, Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)



Anzahl an Patienten unter Risiko:

337	220	189	181	174	169	165	149	142	129	115	100	89	73	66	55	42	33	19	0	0	AZD9291
343	308	282	263	237	213	192	170	158	146	127	116	96	76	63	50	42	34	28	0	0	Placebo

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (PT, UEs, Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)



Anzahl an Patienten unter Risiko:

337	312	286	273	265	255	247	224	214	196	171	151	128	108	95	76	61	53	38	0	0	AZD9291
343	336	318	301	275	251	229	207	194	179	154	137	116	93	77	62	52	43	34	0	0	Placebo

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Mundulzeration (PT, UEs, Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)

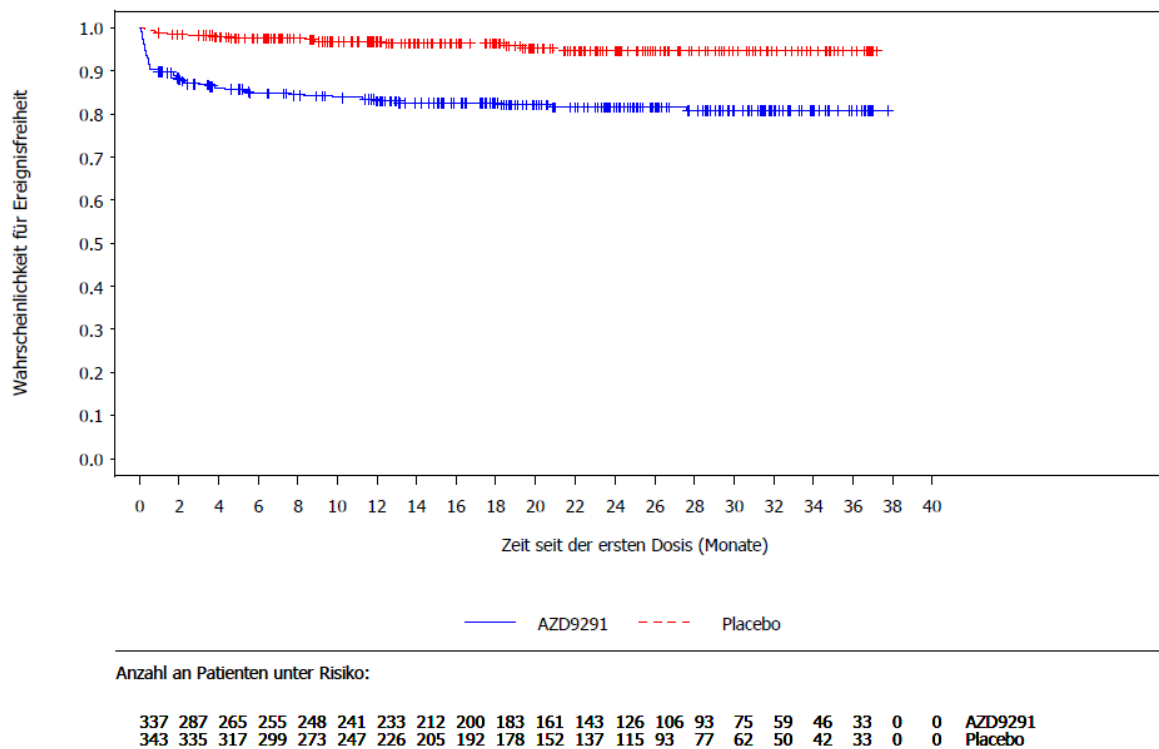


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stomatitis (PT, UEs, Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)

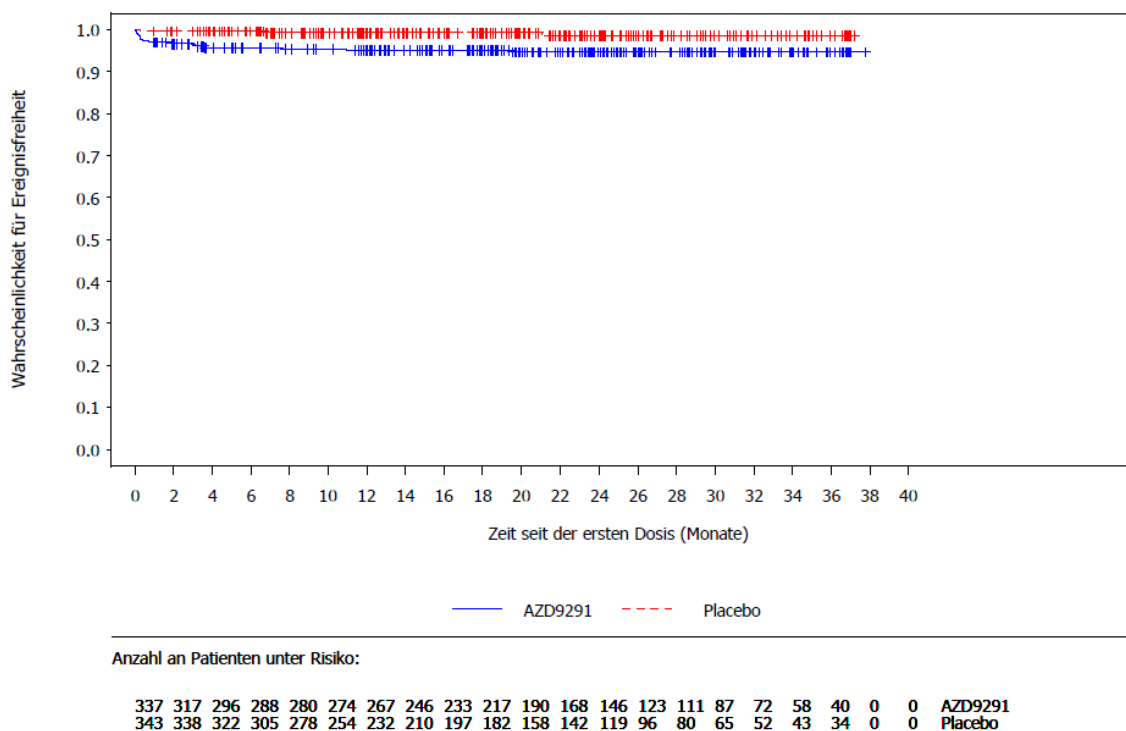
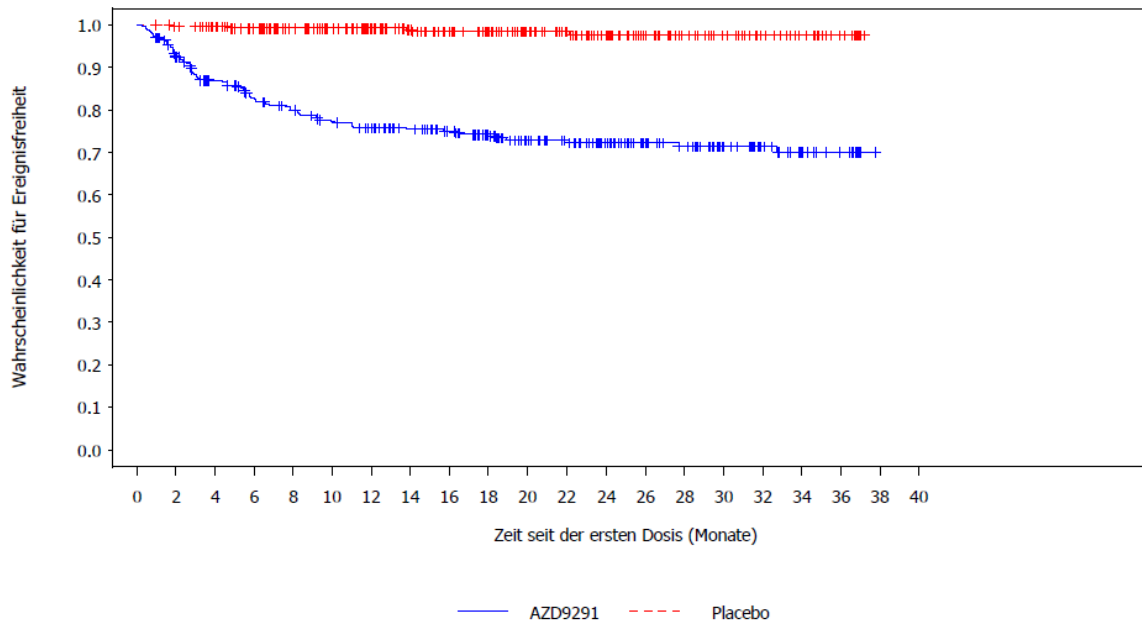


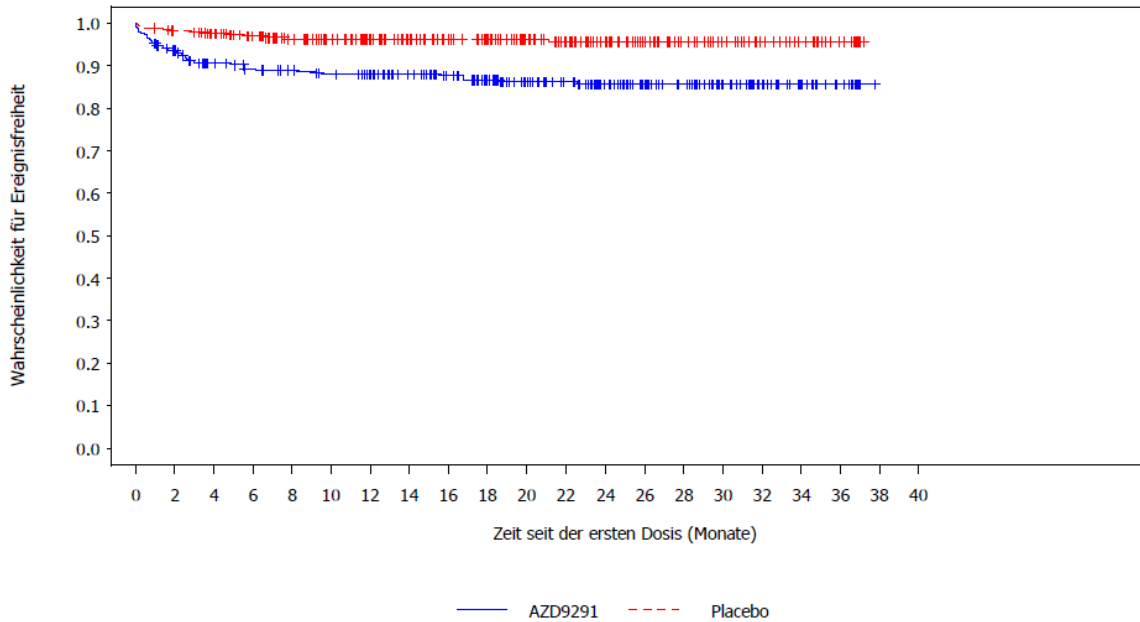
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs, Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)



Anzahl an Patienten unter Risiko:

337	302	265	246	233	220	212	196	184	165	144	131	113	95	84	66	52	41	30	0	0	AZD9291
343	339	323	305	279	255	233	210	196	181	156	141	118	95	79	64	52	43	34	0	0	Placebo

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Paronychie (PT, UEs, Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)



Anzahl an Patienten unter Risiko:

337	307	281	272	264	256	250	230	216	198	175	154	132	111	96	74	59	46	29	0	0	AZD9291
343	333	316	298	272	249	227	207	194	180	156	140	118	96	80	65	52	43	34	0	0	Placebo

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetit vermindert (PT, UEs, Studie ADAURA, Datenschnitt vom 17.01.2020)

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 2)

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

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

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

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 337	Placebo N = 343
ADAURA		
Gesamtrate UEs	329 (97,6)	306 (89,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	104 (30,9)	72 (21,0)
Asthenie	15 (4,5)	14 (4,1)
Brustkorbbeschwerden	10 (3,0)	7 (2,0)
Ermüdung	31 (9,2)	16 (4,7)
Fieber	18 (5,3)	9 (2,6)
Ödem peripher	10 (3,0)	7 (2,0)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	7 (2,1)	14 (4,1)
Augenerkrankungen	60 (17,8)	40 (11,7)
Sehen verschwommen	10 (3,0)	3 (0,9)
Trockenes Auge	19 (5,6)	12 (3,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	133 (39,5)	110 (32,1)
Dyspnoe	11 (3,3)	14 (4,1)
Epistaxis	19 (5,6)	3 (0,9)
Husten	62 (18,4)	57 (16,6)
Nasenschleimhaut trocken	11 (3,3)	0 (0,0)
Rhinorrhoe	10 (3,0)	6 (1,7)
Schmerzen im Oropharynx	12 (3,6)	13 (3,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	15 (4,5)	12 (3,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	238 (70,6)	122 (35,6)
Alopezie	19 (5,6)	7 (2,0)
Ausschlag	27 (8,0)	9 (2,6)
Ausschlag makulo-papulös	21 (6,2)	14 (4,1)
Ausschlag papulös	15 (4,5)	3 (0,9)
Dermatitis akneiform	37 (11,0)	16 (4,7)
Erythem	10 (3,0)	5 (1,5)
Hautfissuren	19 (5,6)	0 (0,0)
Nagelerkrankung	20 (5,9)	3 (0,9)
Onychoklasie	15 (4,5)	2 (0,6)
Pruritus	65 (19,3)	30 (8,7)
Trockene Haut	79 (23,4)	22 (6,4)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 337	Placebo N = 343
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	38 (11,3)	28 (8,2)
Hämaturie	4 (1,2)	11 (3,2)
Proteinurie	13 (3,9)	4 (1,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	72 (21,4)	10 (2,9)
Anämie	24 (7,1)	6 (1,7)
Leukopenie	18 (5,3)	5 (1,5)
Neutropenie	20 (5,9)	1 (0,3)
Thrombozytopenie	25 (7,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	239 (70,9)	149 (43,4)
Abdominalschmerz	20 (5,9)	5 (1,5)
Aphthöses Ulkus	11 (3,3)	1 (0,3)
Bauch aufgetrieben	14 (4,2)	7 (2,0)
Diarrhö	156 (46,3)	68 (19,8)
Dyspepsie	11 (3,3)	4 (1,2)
Erbrechen	28 (8,3)	15 (4,4)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	17 (5,0)	12 (3,5)
Mundtrockenheit	15 (4,5)	3 (0,9)
Mundulzeration	39 (11,6)	8 (2,3)
Obstipation	16 (4,7)	18 (5,2)
Schmerzen Oberbauch	16 (4,7)	13 (3,8)
Stomatitis	59 (17,5)	14 (4,1)
Übelkeit	29 (8,6)	20 (5,8)
Zahnschmerzen	9 (2,7)	17 (5,0)
Erkrankungen des Nervensystems	85 (25,2)	85 (24,8)
Dysgeusie	11 (3,3)	1 (0,3)
Hypoästhesie	10 (3,0)	12 (3,5)
Kopfschmerzen	20 (5,9)	31 (9,0)
Schwindelgefühl	26 (7,7)	24 (7,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	22 (6,5)	19 (5,5)
Vertigo	11 (3,3)	6 (1,7)
Gefäßerkrankungen	29 (8,6)	21 (6,1)
Hypertonie	14 (4,2)	13 (3,8)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 337	Placebo N = 343
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	12 (3,6)	12 (3,5)
Herzerkrankungen	37 (11,0)	18 (5,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	211 (62,6)	141 (41,1)
Bakterielle Harnwegsinfektion	10 (3,0)	5 (1,5)
Bronchitis	9 (2,7)	15 (4,4)
Grippe	21 (6,2)	15 (4,4)
Harnwegsinfektion	20 (5,9)	15 (4,4)
Infektion der oberen Atemwege	45 (13,4)	35 (10,2)
Konjunktivitis	15 (4,5)	10 (2,9)
Nasopharyngitis	47 (13,9)	35 (10,2)
Paronychie	85 (25,2)	5 (1,5)
Pharyngitis	15 (4,5)	12 (3,5)
Pneumonie	12 (3,6)	10 (2,9)
Virale Infektion der oberen Atemwege	13 (3,9)	10 (2,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	6 (1,8)	15 (4,4)
Psychiatrische Erkrankungen	20 (5,9)	23 (6,7)
Schlaflosigkeit	12 (3,6)	14 (4,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	90 (26,7)	96 (28,0)
Arthralgie	14 (4,2)	23 (6,7)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	4 (1,2)	10 (2,9)
Muskelspasmen	20 (5,9)	2 (0,6)
Rückenschmerzen	20 (5,9)	21 (6,1)
Schmerz in einer Extremität	13 (3,9)	9 (2,6)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	9 (2,7)	11 (3,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	82 (24,3)	38 (11,1)
Appetit vermindert	44 (13,1)	13 (3,8)
Hyperglykämie	15 (4,5)	6 (1,7)
Untersuchungen	137 (40,7)	73 (21,3)
Alaninaminotransferase erhöht	21 (6,2)	24 (7,0)
Aspartataminotransferase erhöht	22 (6,5)	22 (6,4)
Auswurfraction verkleinert	12 (3,6)	10 (2,9)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 337	Placebo N = 343
Blutharnstoff erhöht	10 (3,0)	1 (0,3)
Elektrokardiogramm QT verlängert	22 (6,5)	4 (1,2)
Gewicht erniedrigt	28 (8,3)	7 (2,0)
Kreatinin im Blut erhöht	29 (8,6)	5 (1,5)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	11 (3,3)	3 (0,9)
Leukozytenzahl erniedrigt	23 (6,8)	1 (0,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	23 (6,8)	3 (0,9)
Thrombozytenzahl vermindert	21 (6,2)	2 (0,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	32 (9,5)	30 (8,7)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 337	Placebo N = 343
ADAURA		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	68 (20,2)	46 (13,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (5,0)	3 (0,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	17 (5,0)	7 (2,0)
Untersuchungen	10 (3,0)	4 (1,2)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 22.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 25: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 337	Placebo N = 343
SOC^b		
PT^b		
ADAURA		
Gesamtrate SUEs	54 (16,0)	42 (12,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (3,9)	7 (2,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 337	Placebo N = 343
ADAURA		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	37 (11,0)	10 (2,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (0,6)	0 (0,0)
Endokarditis	1 (0,3)	0 (0,0)
Pneumonie	1 (0,3)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (0,9)	2 (0,6)
Blasenkrebs Stadium 0, mit Karzinoma in situ	1 (0,3)	0 (0,0)
Chronische lymphatische Leukämie	1 (0,3)	0 (0,0)
Invasives duktales Mammakarzinom	0 (0,0)	1 (0,3)
Prostatakrebs	1 (0,3)	1 (0,3)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,3)	0 (0,0)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (0,3)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (0,9)	0 (0,0)
Appetit vermindert	3 (0,9)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,3)	0 (0,0)
Depression	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,6)	0 (0,0)
Dysgeusie	1 (0,3)	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	1 (0,3)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	1 (0,3)	0 (0,0)
Katarakt	1 (0,3)	0 (0,0)
Herzkrankungen	5 (1,5)	0 (0,0)
Supraventrikuläre Arrhythmie	1 (0,3)	0 (0,0)
Vorhofflimmern	1 (0,3)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	1 (0,3)	0 (0,0)
Kardiomyopathie	1 (0,3)	0 (0,0)
Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	10 (3,0)	1 (0,3)
Interstitielle Lungenerkrankung	8 (2,4)	0 (0,0)
Pneumonitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Lungenembolie	1 (0,3)	1 (0,3)

Tabelle 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 337	Placebo N = 343
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (1,2)	0 (0,0)
Abdominalschmerz	1 (0,3)	0 (0,0)
Diarrhö	3 (0,9)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6 (1,8)	0 (0,0)
Alopezie	1 (0,3)	0 (0,0)
Dermatitis akneiform	2 (0,6)	0 (0,0)
Erythem	1 (0,3)	0 (0,0)
Nagelfurchung	1 (0,3)	0 (0,0)
Pruritus	2 (0,6)	0 (0,0)
Ausschlag makulopapulös	1 (0,3)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0 (0,0)	1 (0,3)
Arthritis	0 (0,0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,6)	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	2 (0,6)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (0,6)	0 (0,0)
Ermüdung	2 (0,6)	0 (0,0)
Untersuchungen	2 (0,6)	5 (1,5)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0 (0,0)	1 (0,3)
Auswurfraction verkleinert	1 (0,3)	3 (0,9)
Elektrokardiogramm QT verlängert	1 (0,3)	1 (0,3)
Verletzungen, Vergiftungen und Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0,0)	1 (0,3)
Bänderzerrung	0 (0,0)	1 (0,3)

a. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang D Eigene Berechnungen

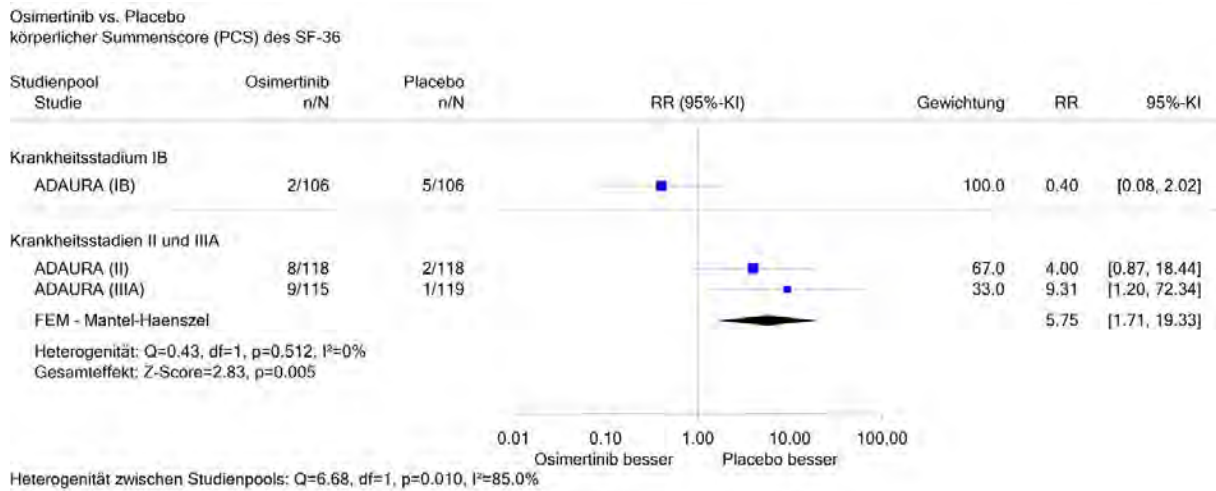


Abbildung 25: Eigene Berechnung zur Zusammenfassung der Subgruppen der Patientinnen und Patienten in den Krankheitsstadien II und IIIA für den körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2

Anhang E Herleitung der Responsekriterien für den Physical Component Summary (PCS) und Mental Component Summary (MCS) des SF-36

Gemäß Methodenpapier 6.0 [15] können für patientenberichtete Endpunkte Responderanalysen mit einem präspezifizierten Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc von genau 15 % der Skalenspannweite herangezogen werden.

Bei den Summenscores des SF-36 (Physical Component Summary [PCS] und Mental Component Summary [MCS]) handelt es sich nach Transformation um normierte Werte, die nicht mehr eine Skalenspannweite von 0 bis 100 haben. Wie sich in dieser besonderen Situation von normierten Werten die Skalenspannweite bestimmen lässt, wird nachfolgend erläutert. Dazu wird zunächst die Bildung des Physical Component Summary (PCS) und des Mental Component Summary (MCS) skizziert (siehe Kapitel 5 des Manuals zum SF-36 [37]) und dann eine Skalenspannweite als Grundlage für die Bestimmung eines Responsekriteriums angegeben. Alle Angaben gelten für Version 2 des SF-36 mit einer Recall Zeit von 4 Wochen.

Der SF-36 besteht aus 36 Items, von denen 35 Items den in Tabelle 27 aufgelisteten 8 Domänen zugeordnet sind. Die Bildung der Domänen-Scores erfolgt durch Summierung der Werte der Items pro Domäne und anschließender Transformation der Summen auf Werte zwischen ≥ 0 und ≤ 100 . Anschließend werden die Domänen-Scores für jede Teilnehmerin / jeden Teilnehmer auf Basis der Mittelwerte und Standardabweichungen der Normstichprobe 2009 des SF-36 (siehe Kapitel 14 im Manual [37]) in einen z-Score transformiert. Die z-Scores werden anschließend durch Multiplikation mit dem Faktor 10 und Addition von 50 in T-Scores umgewandelt. Diese Normierung führt dazu, dass sich für eine Normalbevölkerung (repräsentiert durch die Normstichprobe des SF-36) eine Verteilung mit Mittelwert 50 und Standardabweichung 10 ergibt. Ein T-Score unter 50 bedeutet eine schlechtere Funktion oder einen schlechteren Zustand verglichen mit dem jeweiligen mittleren Wert der Normalbevölkerung; bei einem T-Score über 50 ist es umgekehrt. Diese Berechnungen führen dazu, dass die Skalenspannweite der 8 Domänen nicht mehr 100 beträgt.

Zur Berechnung der beiden übergeordneten Component Summaries (PCS und MCS) werden die z-Scores der 8 Domänen jeweils mit den in Tabelle 27 genannten Koeffizienten gewichtet und addiert. Die z-Scores der beiden Component Summaries werden wie die z-Scores der Domänen anschließend durch Multiplikation mit dem Faktor 10 und Addition von 50 in T-Scores umgewandelt. Wie für die 8 Domänenscores führt diese Normierung dazu, dass sich für eine Normalbevölkerung (repräsentiert durch die Normstichprobe des SF-36) eine Verteilung mit Mittelwert 50 und Standardabweichung 10 ergibt. Ein T-Score unter 50 bedeutet eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität verglichen mit der mittleren gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Normalbevölkerung; bei einem T-Score über 50 ist es umgekehrt.

Tabelle 27: Anzahl Items pro Domäne und Gewichtung der Domänen in den Component Summaries PCS und MCS

Domäne (Anzahl Items) ^a	Koeffizienten	
	PCS	MCS
körperliche Funktionsfähigkeit (10)	0,42402	-0,22999
körperliche Rollenfunktion (4)	0,35119	-0,12329
körperlicher Schmerz (2)	0,31754	-0,09731
allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5)	0,24954	-0,01571
Vitalität (4)	0,02877	0,23534
soziale Funktionsfähigkeit (2)	-0,00753	0,26876
emotionale Rollenfunktion (3)	-0,19206	0,43407
psychisches Wohlbefinden (5)	-0,22069	0,48581

a. nur 35 der 36 Items werden zur Berechnung des PCS und des MCS verwendet.
 MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary

Wie aus Tabelle 27 hervorgeht, sind die Koeffizienten je Domäne und Component Summary (PCS, MCS) positiv oder negativ. Der Einbezug von negativen Koeffizienten führt dazu, dass die Minima und Maxima des PCS und MCS nicht berechnet werden können, indem allen Items jeweils der beste oder der schlechteste Wert zugeordnet wird (Szenario 1 in Tabelle 28). Wird die Skalenspannweite dagegen berechnet, indem die Items jeweils so angekreuzt werden, dass der PCS bzw. MCS maximiert bzw. minimiert werden, ergibt sich eine größere Skalenspannweite (Tabelle 28, Szenario 2 berechnet mittels Normstichprobe 1998 und Szenario 3 berechnet mittels Normstichprobe 2009). Neben den berechneten möglichen Skalenspannweiten (Szenarien 1, 2 und 3) liegen im Manual des SF-36 [37] die empirischen Minima und Maxima in der Normstichprobe von 2009 vor (Tabelle 28, Szenario 4).

Tabelle 28: Minima und Maxima des PCS und MCS des SF-36 in verschiedenen Szenarien

	Szenario 1: PCS- und MCS-Ergebnisse unter Annahme jeweils niedrigster bzw. höchster möglicher Werte pro Item (berechnet mittels Normstichprobe 1998) ^a		Szenario 2: Minimierung bzw. Maximierung des PCS bzw. MCS (berechnet mittels Normstichprobe 1998) ^a		Szenario 3: Minimierung bzw. Maximierung des PCS bzw. MCS (berechnet mittels Normstichprobe 2009) ^b		Szenario 4: Beobachtete Werte in der Normstichprobe 2009 ^c	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
PCS	22,4	59	0,7	80,7	5,0	79,8	7,3	70,1
MCS	10,6	62,3	-8,8	81,6	-3,3	80,1	5,8	69,9

a. eigene Berechnung
 b. Personal communication mit Jakob Bue Bjørner, MD, PhD, Chief Science Officer at QualityMetric
 c. Angabe in Table 7.1 des Manuals des SF-36 [37]
 Max: Maximum; MCS: Mental Component Summary; Min: Minimum; PCS: Physical Component Summary

Von den in Tabelle 28 bestimmten theoretischen Minima und Maxima (Szenarien 1, 2 und 3) sind die Werte gemäß Szenario 1 als Grundlage zur Bestimmung eines Responsekriteriums nicht geeignet, da sie nicht die maximal mögliche Skalenspannweite umfassen. Die Minima und Maxima gemäß Szenarien 2 und 3 umfassen zwar die maximal mögliche Skalenspannweite; die Minima und Maxima treten aber wegen der Gewichtung der Komponenten der Summscores nur auf, wenn eine maximale mentale Beeinträchtigung mit einer minimalen körperlichen Beeinträchtigung (und umgekehrt) einhergeht.

Wegen dieses Auswertungsalgorithmus wird für die beiden Component Summaries des SF-36 die Skalenspannweite der empirischen Minima und Maxima aus der Normstichprobe von 2009 (Szenario 4) für die Bestimmung des Responsekriteriums (15 % der Skalenspannweite) verwendet. Bei einem Minimum von ca. 7 (PCS) bzw. 6 (MCS) und einem Maximum von ca. 70 für beide Domänen (siehe Tabelle 28) resultiert eine Skalenspannweite von ca. 63 (PCS) bzw. 64 (MCS), wodurch sich bei 15 % der Skalenspannweite ein Responsekriterium von knapp 10 Punkten für die beiden Component Summaries ergibt (PCS: 9,4; MCS: 9,6). Somit stellen 10 Punkte für den PCS und MCS des SF-36 jeweils eine geeignete Annäherung für ein Responsekriterium unter Verwendung von 15 % der Skalenspannweite dar.

Für den SF-36 mit einer Recall-Zeit von 1 Woche liegen laut Manual (Table 7.1) [37] die folgenden Minima und Maxima vor: PCS: 10,8 und 75,5; MCS 5,6 und 69,7. Daraus ergeben sich die Skalenweiten von ca. 64,7 und 64,1 und die Responsekriterien von 9,7 und 9,6. Auch hier stellen 10 Punkte für den PCS und MCS des SF-36 jeweils eine geeignete Annäherung für ein Responsekriterium unter Verwendung von 15 % der Skalenspannweite dar.

Anhang F Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 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 „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. 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	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

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

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

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