

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Osimertinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.07.2018 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR).

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	Afatinib oder <b>Erlotinib</b> oder <b>Gefitinib</b>

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.  
EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt aus den 3 vom G-BA benannten Optionen eine Therapie entweder mit Erlotinib oder mit Gefitinib aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

#### Ergebnisse

##### *Studienpool und Studiencharakteristika*

Für die Nutzenbewertung wird die multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) FLAURA herangezogen, in der Osimertinib mit Erlotinib oder Gefitinib verglichen wird.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR-Mutation Exon 19 Deletion oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation. Die Randomisierung erfolgte 1:1 in den Osimertinib- oder Erlotinib / Gefitinib-Arm. Die Studienzentren entschieden sich vor der Studienteilnahme für Erlotinib oder Gefitinib als Vergleichstherapie. Patientinnen und Patienten erhielten zulassungskonform im Osimertinib-Arm 1-mal täglich oral 80 mg Osimertinib, im Vergleichsarm entweder 1-mal täglich oral 250 mg Gefitinib oder 150 mg Erlotinib. Zur Gewährleistung der Verblindung erhielten alle Patientinnen und Patienten während der verblindeten Therapiephase jeweils 2 Tabletten (1 Verum und 1 Placebo) 1-mal täglich. Für Erlotinib gilt gemäß Zulassung zudem, dass die Tablette im Abstand zu einer Mahlzeit und zwar mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden soll. Diese gemäß Zulassung vorgesehene nüchterne Einnahme von Erlotinib wurde jedoch durch das Studienprotokoll nicht sichergestellt. Daraus resultiert ein Anteil von etwa 1/3 möglicherweise nicht zulassungskonform behandelter Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Das endpunkt-spezifische Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben sowie Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs) wird als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs und die spezifischen UEs (Alanintransferase erhöht, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Dermatitis akneiform) liegt jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

### ***Aussagesicherheit***

Der hohe Anteil der möglicherweise nicht zulassungskonform behandelten Patientinnen und Patienten im Erlotinib / Gefitinib-Arm kann einen Einfluss auf die Ergebnisse aller Endpunkte haben. Daher können auf Basis der in der Studie FLAURA gezeigten Effekte für alle Endpunkte nur Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar abgeleitet werden.

### ***Ergebnisse***

#### ***Mortalität***

- Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Osimertinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib.

#### ***Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Symptomskalen der Fragebogen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13)

bzw. die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erfasst. Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch unvollständig und daher nicht verwertbar. Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Nebenwirkungen*

- SUEs

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

- schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )

Für schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib. Es liegt dabei eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Daraus ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib während für Frauen ein höherer oder geringerer Schaden von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib nicht belegt ist.

- Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Osimertinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib.

- spezifische UEs

Für die spezifischen UEs Alaninaminotransferase erhöht (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Dermatitis akneiform zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib / Gefitinib.

#### **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:

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte für Osimertinib für das Gesamtüberleben und UE-Endpunkte unterschiedlichen Schweregrads. Für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR-Mutation Exon 19 Deletion oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation gibt es auf Basis der vorliegenden

Datengrundlage einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Osimertinib gegenüber Erlotinib / Gefitinib.

Für Patientinnen und Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen des NSCLC liegen keine Daten vor, der Zusatznutzen ist daher für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

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

Tabelle 3: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <sup>b</sup>
Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	Afatinib oder <b>Erlotinib</b> oder <b>Gefitinib</b>	<i>EGFR-Mutation Exon 21 (L858R) oder Exon 19 Deletion:</i> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen  <i>andere aktivierende EGFR-Mutationen:</i> Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: In der relevanten Studie wurden 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 &gt; 1 übertragen werden können.</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO-PS: World Health Organization Performance Status</p>		

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