

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: <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 IIIa: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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.