

I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.06.2024 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.06.2021 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 16.12.2021 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.07.2024 aus. Die Befristung fand ihren Grund insbesondere darin, dass weitere Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Rezidiven aus der Studie ADAURA erwartet wurden.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-III A 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, b}
1	adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion 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 eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist	patientenindividuelle Therapie ^{c, d} unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und <ul style="list-style-type: none"> ▪ postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und ▫ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums
2	adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion 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, 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. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien IB bis IIIA nach UICC 8 bestimmt.
 c. Die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet, insbesondere innerhalb des Stadiums IIIA, wird als sehr heterogen eingeschätzt. Nach R0 Resektion besteht für Patientinnen und Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 und IIIA2 zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Therapieoption der postoperativen Mediastinalbestrahlung. Die Indikation sollte laut aktuellen Leitlinien individuell geprüft, aber nicht routinemäßig gestellt werden. Aufgrund der unklaren Datenlage wird die adjuvante Chemotherapie mit anschließender Strahlentherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.
 d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.
 EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union for International Cancer Control

Der pU folgt grundsätzlich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, ordnet jedoch Patientinnen und Patienten des Stadiums IB pauschal der Fragestellung 2 des G-BA (vom pU als Teilpopulation 1 bezeichnet) zu. Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass für diese Patientinnen und Patienten entsprechend der aktuellen Leitlinien und der klinischen Praxis in der Regel keine medizinische Indikation für eine Chemotherapie vorliege.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Der G-BA unterteilt die Fragestellungen der Nutzenbewertung in Abhängigkeit davon, ob für die Patientinnen und Patienten eine adjuvante Chemotherapie geeignet ist oder nicht. Die zweite Fragestellung schließt auch Patientinnen und Patienten ein, die bereits eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt entsprechend der in Tabelle 2 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.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier für Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist, 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 nicht belegt.

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

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung wird die Studie ADAURA eingeschlossen.

Bei der Studie ADAURA handelt es sich um eine abgeschlossene doppelblinde randomisierte multizentrische Studie zum Vergleich von Osimertinib mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa nach vollständiger Tumoresektion eingeschlossen, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufwiesen. Die Stadieneinteilung zu Studienbeginn erfolgte anhand der Klassifikation der 7. Edition der Union for International Cancer Control (UICC). Eine Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie war erlaubt. Die Patientinnen und Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand aufweisen (World Health Organization Performance Status [WHO-PS] ≤ 1).

Insgesamt wurden 682 Patientinnen und Patienten in die Studie ADAURA eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig den Behandlungsarmen zugeteilt. In den Interventionsarm wurden 339 Patientinnen und Patienten und in den Vergleichsarm 343 Patientinnen und Patienten randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIa, klassifiziert nach der 7. Edition der UICC), dem EGFR-Mutationsstatus (Deletion in Exon

19 vs. Substitutionsmutation im Exon 21 [L858R]) und der Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch).

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

Der primäre Endpunkt der Studie ADAURA war das krankheitsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (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. Der Anteil an Patientinnen und Patienten ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie beträgt 40 %. Der pU nennt jedoch keine Gründe dafür, weshalb Patientinnen und Patienten keine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben. Es ist somit unklar, ob alle Patientinnen und Patienten, die bisher keine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, der Fragestellung 2 (Chemotherapie nicht geeignet) zuzuordnen sind, oder aber zumindest in Teilen Fragestellung 1, da für sie (medizinisch) eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet wäre, sie diese aber noch nicht bekommen haben bzw. diese aufgrund des Tumorstadiums nicht angezeigt wäre.

Diese Unsicherheit führt jedoch nicht zum Ausschluss der Studie. Es wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse Aussagen zum Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung möglich sind. Die beschriebenen Unsicherheiten werden in der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgelegt. In der Studie ADAURA wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt. Trotz Abweichungen in den empfohlenen Zeitabständen bei der Durchführung der bildgebenden Verfahren von den Leitlinien wird das Untersuchungsregime in der Studie ADAURA insgesamt für die vorliegende Nutzenbewertung als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

Mängel bei den eingesetzten Folgetherapien

Maßgeblich für die Bewertung der verabreichten Folgetherapien nach Rezidiv sind die Leitlinienempfehlungen für das fortgeschrittene Therapiestadium des NSCLC. Gemäß Leitlinien sollen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Vorliegen einer typischen aktivierenden EGFR-Mutation und ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status) 0 bis 2 in der Erstlinientherapie einen EGFR-TKI erhalten. Patientinnen und Patienten mit Exon 19 deletierten Tumoren sollen in der Erstlinientherapie bevorzugt Osimertinib erhalten.

Eine antineoplastische Folgetherapie erhielten zum Zeitpunkt der finalen DFS-Analyse 172 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und damit 84 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv in diesem Arm. Eine 1. systemische Folgetherapie mit einem zugelassenen TKI (Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib) erhielten lediglich 114 (56 %) Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm. Darunter war der Einsatz von Osimertinib als Folgetherapie gering. So erhielten lediglich 36 (18 %) der 205 rezidivierenden Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm als 1. systemische Folgetherapie Osimertinib. Wie sich diese Anteile zum 3. Datenschnitt darstellen, ist aufgrund der fehlenden Angaben zu Patientinnen und Patienten mit Rezidiv zu diesem Datenschnitt unklar.

Auf Basis der vorliegenden Angaben wird davon ausgegangen, dass die im Vergleichsarm verabreichten Folgetherapien nur unzureichend den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten des Rezidivs abbilden. Die gravierenden Mängel bezüglich der eingesetzten Folgetherapien werden für den Endpunkt Gesamtüberleben bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials und bei der Bestimmung des Ausmaßes berücksichtigt.

Datenschnitte

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden zum Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse zum 3. Datenschnitt vom 27.01.2023 (finale Analyse des Gesamtüberlebens) herangezogen. Für alle anderen relevanten Endpunkte werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 11.04.2022 (finale Analyse zum krankheitsfreien Überleben) herangezogen, da Rezidive ebenso wie die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen nach dem 2. Datenschnitt nicht mehr erhoben wurden.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ADAURA als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte Rezidive und Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingestuft.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben haben aufgrund von großen Unsicherheiten bei den verabreichten Folgetherapien ein hohes Verzerrungspotenzial. Das

Verzerrungspotenzial für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels SF-36v2, werden aufgrund stark abnehmender und differenzieller Rückläufe der Fragebogen als hoch eingestuft. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen liegt aufgrund stark unterschiedlicher Beobachtungsdauern aus potenziell informativen Gründen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt 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.

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse reduziert. Dies ist durch die Unsicherheiten bezüglich der Zuordnung der Patientinnen und Patienten aus der Studienpopulation zu Fragestellung 2 bedingt. Für den Endpunkt Rezidive ist die Aussagesicherheit darüber hinaus aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Erhebung des Endpunkts reduziert. Insgesamt können aufgrund dieser Unsicherheiten für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Morbidität

Rezidive

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden über den SF-36v2 erfasst.

Für den Endpunkt körperlicher Summenscore (PCS), gemessen anhand des SF-36v2, zeigt sich in der Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt psychischer Summenscore (MCS), gemessen anhand des SF-36v2, zeigt sich in der Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

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

Schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Spezifische UEs

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse [SOC], UEs)

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

ILD und Pneumonitis (bevorzugte Begriffe [PTs], SUEs) und kardiale Ereignisse (schwere UEs)

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

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

Für die spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs, darin enthalten: Diarrhö [PT, UEs], Mundulzeration [PT, UEs], Stomatitis [PT, UEs]), Paronychie (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs) und Untersuchungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib gegenüber 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, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist

Da für die die vorliegende Fragestellung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

In der Gesamtschau zeigen sich für Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes.

Auf der Seite der positiven Effekte ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen sowie für den Endpunkt Rezidive ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Demgegenüber stehen für zahlreiche Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit unterschiedlichem, teils erheblichem Ausmaß.

Die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen stellen die positiven Effekte in den Endpunkten Gesamtüberleben und Rezidive nicht gänzlich infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa nach vollständiger Tumoresektion mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitutionsmutation

(L858R) des EGFR, 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 nach vollständiger Tumorresektion 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 eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist	patientenindividuelle Therapie ^{b, c} unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und ▪ postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und ▫ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums	Zusatznutzen nicht belegt
2	adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion 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, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist	beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^d

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese wurde für die Stadien IB bis IIIA nach UICC 8 bestimmt.
 b. Die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet, insbesondere innerhalb des Stadiums IIIA, wird als sehr heterogen eingeschätzt. Nach R0 Resektion besteht für Patientinnen und Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 und IIIA2 zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Therapieoption der postoperativen Mediastinalbestrahlung. Die Indikation sollte laut aktuellen Leitlinien individuell geprüft, aber nicht routinemäßig gestellt werden. Aufgrund der unklaren Datenlage wird die adjuvante Chemotherapie mit anschließender Strahlentherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.
 c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.
 d. 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 Wachstumsfaktorezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union for International Cancer Control

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