

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 (in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.07.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (im Folgenden Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c}
Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen; Erstlinienbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19) oder ▪ Osimertinib
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Osimertinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, Exon 20, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma Isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht, da aus Sicht des pU ausschließlich Osimertinib die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Er begründet dies mit einem bevorzugten Einsatz von Osimertinib gegenüber Afatinib auch bei Patientinnen und Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation Deletion im Exon 19. Dies bleibt für die Nutzenbewertung allerdings ohne Konsequenz, da Osimertinib ebenfalls von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfasst ist und der pU Evidenz gegenüber dieser Option vorlegt. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie FLAURA-2 eingeschlossen.

Die Studie FLAURA-2 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie gegenüber Osimertinib. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC der Stadien IIIB bis IV oder rezidivierendem NSCLC, mit nicht plattenepithelialer Histologie und einer nachgewiesenen Mutation im EGFR-Gen als Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutation. Darüber hinaus durften die Patientinnen und Patienten nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie infrage kommen und sollten sich in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem World Health Organization – Performance Status (WHO-PS) von 0 oder 1, befinden. Die Patientinnen und Patienten durften noch keine vorherige Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben. Adjuvante oder neoadjuvante Therapien waren erlaubt, wenn diese mindestens 12 Monate vor Auftreten eines Rezidivs abgeschlossen waren. Eine Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) war grundsätzlich ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 557 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie (N = 279) oder Osimertinib (N = 278) zugeteilt. Die Auswahl der Platin-Komponente (Cisplatin oder Carboplatin) erfolgte vor der Randomisierung durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt.

Die Behandlung mit Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Interventionsarm und Osimertinib im Vergleichsarm erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation. Abweichend von der Empfehlung der Fachinformation war eine Fortsetzung der Studienbehandlung mit Osimertinib auch nach Krankheitsprogression möglich, wenn nach

Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers weiterhin ein klinischer Nutzen bestand und keine Abbruchkriterien vorlagen.

Der primäre Endpunkt der Studie FLAURA-2 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Datenschnitte

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für alle relevanten Endpunkte die Ergebnisse zum präspezifizierten 2. Datenschnitt vom 03.04.2023 herangezogen.

Folgetherapien

In der Studie FLAURA-2 waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen möglich. Auf Basis der vorliegenden Angaben kann davon ausgegangen werden, dass die Folgetherapien nach einer Krankheitsprogression in der Studie FLAURA-2 für einen relevanten Teil der Patientinnen und Patienten nicht adäquat waren:

- Eine Weiterbehandlung mit Osimertinib über den Krankheitsprogress hinaus erfolgte für ca. 85 % der Patientinnen und Patienten mit einem Krankheitsprogress und wird weder von der Fachinformation noch von den Leitlinien empfohlen. Eine solche Weiterbehandlung führt potenziell dazu, dass eine leitliniengerechte Folgebehandlung erst verzögert begonnen wird.
- Es fehlen Angaben dazu, warum etwa 40 % der Patientinnen und Patienten mit Progression keine Folgetherapie erhalten haben. Gemäß Leitlinie sollte bei Patientinnen und Patienten ohne therapierbare genetische Alterationen im Anschluss an eine Therapie mit Osimertinib analog zur Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten ohne Mutation vorgegangen und eine Chemoimmuntherapie angeboten werden. Dies ist insbesondere für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm relevant, die – im Gegensatz zum Interventionsarm – noch keine Chemotherapie erhalten haben. Mit hoher Wahrscheinlichkeit erhielten Patientinnen und Patienten ohne Folgetherapie stattdessen eine nicht empfohlene Weiterbehandlung mit Osimertinib (siehe oben).
- Ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten erhielt im Rahmen einer Folgetherapie eine Behandlung mit einem EGFR-TKI, was nicht den Empfehlungen der Leitlinie entspricht. Eine Re-Biopsie zur Testung auf Resistenzmutationen (was entsprechend der Leitlinie zur weiteren Therapiewahl empfohlen wird) war in der Studie FLAURA-2 zudem nur optional vorgesehen und wurde im Interventionsarm nur bei etwa 54 %, und im Vergleichsarm bei 49 % der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression durchgeführt.

Die beschriebenen Mängel bei den eingesetzten Folgetherapien werden bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie FLAURA-2 als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial aus den Mängeln bei den eingesetzten Folgetherapien. Für die Ergebnisse zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial maßgeblich aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und aufgrund von im Studienverlauf stark sinkenden, zwischen den Therapiearmen differenziellen Rückläufen von Fragebogen als hoch eingestuft.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs) ist das Verzerrungspotenzial hoch, da aufgrund des unverblindeten Studiendesigns eine subjektive Entscheidung zum Therapieabbruch vorliegt. Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Für die nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs ist das Verzerrungspotenzial darüber hinaus aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung erhöht.

Auf Basis der verfügbaren Informationen können 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 Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30])

Für die Endpunkte Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 [EORTC QLQ-LC13])

Für den Endpunkt Husten zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal ZNS-Metastasen zu Baseline vor. Für Patientinnen und Patienten mit ZNS-Metastasen zu Baseline ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Für Patientinnen und Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Baseline ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte Hämoptyse, Dysphagie, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (Brust), Dyspnoe, periphere Neuropathie und Alopezie zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Schmerzen (andere Körperteile) zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt wunder Mund zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die statistische Mittelwertdifferenz (SMD) betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels Patient Global Impression of Severity [PGIS])

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels PGIS) zeigt sich in der Auswertung auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analogskala [VAS] des EQ-5D)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich in der Auswertung auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte körperliche Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion und globaler Gesundheitsstatus zeigt sich in der Auswertung auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte Rollenfunktion und emotionale Funktion zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

PRO-CTCAE

Für den Endpunkt Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) liegen im Dossier keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) und interstitielle Lungenerkrankung [ILD] und Pneumonitis (schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) und ILD und Pneumonitis (schwere UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Kardiale Effekte (schwere UEs)

Für den Endpunkt kardiale Effekte (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

Weitere spezifische UEs

Für die Endpunkte Appetit vermindert (UEs), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs) und Untersuchungen (SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich ein positiver und mehrere negative Effekte für Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

Für den Endpunkt Husten zeigt sich bei Patientinnen und Patienten mit ZNS-Metastasen zu Baseline ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

Demgegenüber ergibt sich für den Endpunkt Schmerzen (andere Körperteile) bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Außerdem liegen für zahlreiche Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit unterschiedlichem, teils erheblichem Ausmaß vor.

Die negativen Effekte von teils erheblichem Ausmaß überwiegen den positiven Effekt mit geringem Ausmaß deutlich. Zusammenfassend gibt es daher für die Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie gegenüber Osimertinib.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie.

Tabelle 3: Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie– Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen; Erstlinienbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19) oder ▪ Osimertinib 	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Osimertinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, Exon 20, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p> <p>d. In die Studie FLAURA-2 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.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma Isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1; 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.