

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 13.01.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren epidermale Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

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	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren	Durvalumab
2	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in < 1 % der Tumorzellen exprimieren	BSC ^b

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
 BSC: Best supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in 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.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU für beide Fragestellungen keine relevante Studie zum direkten Vergleich von Osimertinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Mangels geeigneter Daten stellt der pU in Modul 4 A die Ergebnisse der zulassungsbegründenden RCT LAURA (D5160C0048) dar, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Übereinstimmend mit der Einschätzung des pU ist die Studie LAURA für keine der beiden Fragestellungen geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird nachfolgend begründet.

Vom pU dargestellte Evidenz

LAURA

Die Studie LAURA ist eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Osimertinib gegenüber Placebo.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC (Stadium III) mit überwiegend nicht plattenepithelialer Pathologie (gemäß Version 8 des International Association for the Study of Lung Cancer [IASLC] Staging Manual in Thoracic Oncology), deren Erkrankung während oder nach einer definitiven platinbasierten Chemoradiotherapie (simultan oder sequenziell), welche ≤ 6 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen sein musste, nicht fortgeschritten ist. Die Patientinnen und Patienten mussten eine nachgewiesene Mutation des EGFR-Gens als Exon-19-Deletion oder Exon-21 Substitutionsmutation (L858R), entweder allein oder in Kombination mit anderen EGFR-Mutationen, aufweisen.

In der Studie LAURA wurden 216 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zu einer Behandlung mit Osimertinib (N = 143) oder Placebo (N = 73) randomisiert.

Die Behandlung erfolgte, bis eine objektive radiologische Krankheitsprogression gemäß Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumours(RECIST)-Kriterien 1.1 durch eine verblindete, unabhängige zentrale Überprüfung (BICR) vor der Analyse des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) bestätigt wurde oder andere Abbruchkriterien erfüllt waren, wie z. B. Toxizität oder Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten. Ab Protokoll-Amendment 1 vom 28.02.2020 konnten Patientinnen und Patienten nach der

Krankheitsprogression und sofern nach Abbruch der Studienmedikation keine andere Antikrebstherapie verabreicht wurde (mit Ausnahme von palliativer Radiotherapie), die Behandlung mit Osimertinib (open-label) im Interventionsarm fortsetzen bzw. im Vergleichsarm initiieren. Die offene Behandlung mit Osimertinib konnte so lange fortgesetzt werden, bis Patientinnen und Patienten nach Einschätzung der Ärztin bzw. des Arztes keinen klinischen Nutzen mehr hatten.

Primärer Endpunkt in der Studie LAURA ist das PFS erhoben durch eine BICR. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Fehlende Eignung der vom pU dargestellten Studie LAURA für die Nutzenbewertung

Keine Erhebung des PD-L1-Status in der Studie LAURA

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich 2 Fragestellungen, die sich in Abhängigkeit des PD-L1-Status der Patientinnen und Patienten unterscheiden. Im Rahmen der Studie LAURA wurde der PD-L1-Status jedoch nicht erhoben. Folglich ist eine Zuordnung der Studienpopulation auf die zu bewertenden Fragestellungen (Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ bzw. $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren) nicht möglich.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren (Fragestellung 1), Durvalumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die placebokontrollierte Studie LAURA erlaubt keinen Vergleich von Osimertinib gegenüber Durvalumab. Somit liegen in Modul 4 A, unabhängig vom unbekanntem PD-L1-Status der Studienpopulation, für Fragestellung 1 keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Für Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren (Fragestellung 2) hat der G-BA Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Unabhängig vom unbekanntem PD-L1-Status der Studienpopulation bleibt auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar, ob in der Studie LAURA die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne von BSC adäquat umgesetzt wurde.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für beide Fragestellungen der Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren	Durvalumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
 BSC: Best supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.