

Evidenzaufbereitung zu Osimertinib bei NSCLC auf Basis der Daten aus der frühen Nutzenbewertung

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Lungenkarzinom, Version 4
Auftrag Nr. 24-03-001

Evidenzbericht des OL-Office

Inhalt

1	Hintergrund.....	3
2	Methodisches Vorgehen	4
2.1	PICO-Fragestellungen	4
2.2	Identifikation relevanter AMNOG-Verfahren und Datenextraktion.....	4
2.3	Bewertung der Gesamtqualität der Evidenz	4
3	Ergebnisse	6
3.1	Osimertinib vs. Placebo zur adjuvanten Behandlung des NSCLC im Stadium Ib–III.....	6
3.1.1	Zusammenfassung der Bewertung.....	6
3.1.2	Evidenztabellen	8
3.2	Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie vs. Osimertinib zur Erstlinienbehandlung von NSCLC im Stadium IV mit EGFR-Exon 19 Deletion.....	13
3.2.1	Zusammenfassung der Bewertung.....	13
3.2.2	Evidenztabellen	15
4	Tabellenverzeichnis	25

1 Hintergrund

Im Rahmen von AMNOG-Verfahren werden neue Arzneimittel einer frühen Nutzenbewertung unterzogen. Mit den Beschlussdokumenten des G-BA und der Nutzenbewertung des IQWiG stehen öffentlich zugängliche Dokumente mit bewerteter Evidenz zu definierten PICO-Fragestellungen zur Verfügung. Diese aufbereitete Evidenz wurde für die Aktualisierung der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom (Version 4) herangezogen und als Grundlage der Evidenzbasierung der PICO-Fragestellungen der Leitlinie zur medikamentösen Therapie mit Osimertinib bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC genutzt.

Im vorliegenden Bericht werden das Vorgehen und die Ergebnisse der Evidenzbewertung auf Grundlage von AMNOG-Daten für die PICO-Fragestellungen zu Osimertinib beschrieben.

2 Methodisches Vorgehen

Die Evidenzaufbereitung für die medikamentösen PICO-Fragestellungen der Leitlinie auf Grundlage der AMNOG-Daten wurde durch das OL-Office durchgeführt.

2.1 PICO-Fragestellungen

Tabelle 1: PICO-Fragestellungen

PICO-Nr.	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte
Osimertinib-1	Patientinnen und Patienten mit NSCLC nach Operation mit einer aktivierenden EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) a) Stadium IB b) Stadium II c) Stadium III	Adjuvante Therapie mit Osimertinib	keine Systemtherapie	
Osimertinib-2	Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit EGFR Exon 19 Deletion a) Gesamtpopulation b) Subgruppe mit ZNS-Metastasen	Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie	Immun-Monotherapie (Afatinib oder Osimertinib)	

2.2 Identifikation relevanter AMNOG-Verfahren und Datenextraktion

Es erfolgte eine automatisierte Abfrage der AMNOG-Verfahren zu Osimertinib beim Lungenkarzinom von der G-BA-Website (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/> letzte Abfrage: 20.11.2024). Die Dokumente der identifizierten AMNOG-Verfahren (Beschluss-Dokumente, IQWiG-Nutzenbewertungen) wurden basierend auf den o.g. PICO-Kriterien auf Einschluss geprüft.

Die in den eingeschlossenen AMNOG-Beschlussdokumenten bzw. IQWiG-Nutzenbewertungen dargestellten Studienergebnisse wurden in eine Datenbank extrahiert und die extrahierten Ergebnisse von einer zweiten Person auf Richtigkeit geprüft. Allgemeine Angaben zum Studiendesign der bewertungsrelevanten Studien wurden über eine automatisierte Abfrage der Studienregistereinträge gewonnen.

2.3 Bewertung der Gesamtqualität der Evidenz

Basierend auf der Einschätzung des Verzerrungspotentials und der Ergebnis-sicherheit der Daten durch das IQWiG wurde eine Bewertung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse pro Endpunkt nach den GRADE-Ansatz vorgenommen. Bei

der GRADE-Bewertung wurden neben dem Verzerrungspotential mögliche Einschränkungen aufgrund von Indirektheit, Inkonsistenz, mangelnder Präzision und Publikationsbias berücksichtigt. Bei der Einschätzung der Gesamtqualität wurde die klinische Relevanz der Effekte nicht berücksichtigt.

Symbol	Qualität der Evidenz	Beschreibung
⊕⊕⊕⊕	Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
⊕⊕⊕⊖	Moderate Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist moderat: Es ist plausibel, dass der wahre Effekt in der Nähe des geschätzten Effekts liegt, jedoch bleibt ein nicht vernachlässigbares Risiko für signifikante Abweichungen bestehen.
⊕⊕⊖⊖	Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
⊕⊖⊖⊖	Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.
⊖⊖⊖⊖ ¹⁾	Ungeeignete Daten	Die vorliegenden Daten sind für eine Bewertung der Evidenz nicht geeignet.

1) Eigene Ergänzung zum GRADE-Schema

3 Ergebnisse

Für die PICO-Fragestellungen im adjuvanten Setting wurden zwei AMNOG-Verfahren identifiziert (AMNOG-Verfahren 713 und 1096), wobei das Verfahren 1096 die Neubewertung zu Verfahren 713 nach Fristablauf ist und für die vorliegende Evidenzaufbereitung herangezogen wurde. Für die PICO-Fragestellungen im fortgeschrittenen Stadium wurde ein AMNOG-Verfahren (Nr. 1107) identifiziert und eingeschlossen. Die Evidenzaufbereitung erfolgte jeweils auf Basis der veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen.

3.1 Osimertinib vs. Placebo zur adjuvanten Behandlung des NSCLC im Stadium Ib-III

Ein zusammenfassendes Evidenzkurzprofil sowie die detaillierten Evidenztabelle zur vorliegenden PICO-Fragestellung sind nachfolgend abgebildet.

3.1.1 Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 2: Evidenzkurzprofil zu Osimertinib vs. Placebo zur adjuvanten Behandlung des NSCLC im Stadium Ib-III

Zusammenfassung	
Population	Patientinnen und Patienten mit NSCLC nach Operation mit einer aktivierenden EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) a) Stadium IB b) Stadium II c) Stadium III
Intervention	Adjuvante Therapie mit Osimertinib
Evidenzgrundlage	Studie ADAURA (NCT02511106): Osimertinib vs. Placebo
Primäre Datenquelle	Nutzenbewertungsverfahren zu Osimertinib, adjuvante Therapie (2024) ; Stand: 20.11.2024

Zusammenfassung		
Endpunkte	Ergebnisse ¹⁾	GRADE-Bewertung
OS	stat. sign. Vorteil gegenüber Kontrolle: HR 0.49 [0.34; 0.7]	⊕⊕⊕⊖
Rezidivfreies Überleben/ Rezidivrate	stat. sign. Vorteil gegenüber Kontrolle: HR 0.27 [0.21; 0.34] / RR 0.45 [0.37; 0.54]	⊕⊕⊕⊕
Patientenberichtete Symptomatik	keine Daten	-
QoL	kein stat. sign. Unterschied	⊕⊕⊕⊖
UE (aggregiert)	stat. sign. Nachteil gegenüber Kontrolle bei schweren und schwerwiegenden UE sowie Therapieabbruch aufgrund von UE	⊕⊕⊕⊖
Spezifische UE	im Wesentlichen stat. sign. Nachteile aufgrund von UE	⊕⊕⊕⊖

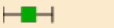
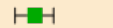
- 1) Zu Effekten bei den unterschiedlichen Krankheitsstadien: In der Studie ADAURA wurden Patientinnen und Patienten mit NSCLC der Stadien IB-III (gemäß UICC 7) untersucht. Es zeigte sich endpunktübergreifend keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsstadium (IB vs. II vs. III) gemäß UICC 7 oder UICC 8 und damit keine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsstadium. Es ist daher nicht von unterschiedlichen Effekten von Osimertinib für die drei betrachteten Patientenpopulationen auszugehen.

3.1.2 Evidenztabellen

Tabelle 3: Design der Studie ADAURA

A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Multi-centre, Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 Versus Placebo, in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA).					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
ADAURA D5164C00001, 2015-000662-65	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3	Treatment-naïve with Stage 1-3 and ECOG 0-1 Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Carcinoma	Osimertinib (N=339) ¹	Placebo (N=343) ²	Primary: Assess the Efficacy of AZD9291 Compared to Placebo as Measured by Disease Free Survival (DFS). Secondary: Disease Free Survival (DFS) Rate at 2, 3 and 5 Years Secondary: Overall Survival (OS) Secondary: Overall Survival Rate at 2, 3 and 5 Years Secondary: Patient Health-related Quality of Life and Symptoms (HRQoL) by SF-36v2 Health Survey.
Anmerkungen zum Studiendesign					
Population: mainly asians					
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
1: Osimertinib (80 mg or 40 mg orally, once daily), in accordance with the randomization schedule. 2: Matching placebo for osimertinib (80 mg or 40 mg orally, once daily), in accordance with the randomization schedule.					

Tabelle 4: Evidenztabelle zu 'Osimertinib vs. Placebo zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC im Stadium IB-IIIa nach vollständiger Tumorresektion, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen - nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für diese nicht geeignet: Studie ADAURA '

Outcome	Osimertinib N=339		Placebo N=343		Effect Estimate		GRADE
Osimertinib vs. Placebo zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC im Stadium IB-IIIa nach vollständiger Tumorresektion, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen - nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für diese nicht geeignet: Studie ADAURA							
Dichotome Endpunkte							
Overall Survival Time To Event ^{1,2}	N=339	[;] 42 (12.4%)	N=343	[;] 82 (23.9%)	HR 0.49 [0.34; 0.7]		⊕⊕⊕⊖ ^a
Rezidivfreies Überleben TTE ^{3,4,5}	N=339	65.8 [61.7;] 94 (27.7%)	N=343	28.1 [22.1; 35] 211 (61.5%)	HR 0.27 [0.21; 0.34]		⊕⊕⊕⊕
Rezidivrate ^{4,5}	N=339	94 (27.7%)	N=343	211 (61.5%)	RR 0.45 [0.37; 0.54]		⊕⊕⊕⊕
Short Form Health 36 (SF-36) - PCS TTC ^{6,7,8}	N=339	[;] 57 (16.81%)	N=343	[;] 53 (15.45%)	HR 0.99 [0.68; 1.44]		⊕⊕⊕⊖ ^b
Short Form Health 36 (SF-36) - MCS TTC ^{7,9,10}	N=339	[;] 98 (28.91%)	N=343	[;] 89 (25.95%)	HR 1.01 [0.76; 1.35]		⊕⊕⊕⊖ ^b

Outcome	Osimertinib N=339		Placebo N=343		Effect Estimate		GRADE
Adverse Events TTE^{11,12}	N=337	0.4 [0.3; 0.5] 330 (97.9%)	N=343	1.0 [0.7; 1] 309 (90.1%)	HR 1.85 [1.57; 2.18]		⊕⊕⊕⊕
Serious Adverse Events TTE^{13,14}	N=337	[;] 68 (20.2%)	N=343	[;] 47 (13.7%)	HR 1.28 [0.88; 1.84]		⊕⊕⊕⊕ ^c
Adverse Events CTCAE ≥3 - TTE^{14,15}	N=337	[;] 79 (23.44%)	N=343	[;] 48 (14%)	HR 1.55 [1.09; 2.19]		⊕⊕⊕⊕ ^c
Adverse Events Leading to Treat- ment Discontinuation -TTE^{16,17}	N=337	[;] 43 (12.8%)	N=343	[;] 9 (2.6%)	HR 3.44 [1.99; 5.93]		⊕⊕⊕⊕ ^d
Adverse Events: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes¹²	N=337	2.7 [1.8; 4.8] 249 (73.9%)	N=343	[;] 130 (37.9%)	HR 2.71 [2.21; 3.33]		⊕⊕⊕⊕ ^c
Serious Adverse Events: ILD und Pneumonitis TTE¹⁸	N=337	[;] 2 (0.6%)	N=343	[;] 0 (0%)	[;]		⊖⊖⊖⊖ ^e
Adverse Events: Kardiale Ereignisse CTCAE ≥3 - TTE^{14,19}	N=337	[;] 4 (1.1869%)	N=343	[;] 1 (0.3%)	HR 2.98 [0.51; 17.3]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,f}

Outcome	Osimertinib N=339		Placebo N=343		Effect Estimate		GRADE
Adverse Events: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts TTE ¹²	N=337	1.9 [1.1; 2.5] 243 (72.1%)	N=343	25.0 [19.2;] 157 (45.8%)	HR 2.23 [1.82; 2.72]		⊕⊕⊕⊖ ^c
Adverse Events: Diarrhö TTE ¹⁴	N=337	[;] 159 (47.2%)	N=343	[;] 70 (20.4%)	HR 2.64 [2.04; 3.43]		⊕⊕⊕⊖ ^c
Adverse Events: Mundulzeration TTE ¹⁴	N=337	[;] 39 (11.6%)	N=343	[;] 10 (2.9%)	HR 3.35 [1.91; 5.87]		⊕⊕⊕⊖ ^c
Adverse Events: Stomatitis TTE ¹⁴	N=337	[;] 59 (17.5%)	N=343	[;] 15 (4.4%)	HR 3.55 [2.25; 5.6]		⊕⊕⊕⊖ ^c
Adverse Events: Paronychie TTE ¹⁴	N=337	[;] 92 (27.3%)	N=343	[;] 5 (1.5%)	HR 6.84 [4.59; 10.19]		⊕⊕⊕⊖ ^c
Adverse Events: Appetit vermindert TTE ¹⁴	N=337	[;] 48 (14.2%)	N=343	[;] 13 (3.8%)	HR 3.26 [1.97; 5.39]		⊕⊕⊕⊖ ^c
Adverse Events: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, CTCAE ≥3 - TTE¹⁴	N=337	[;] 21 (6.2%)	N=343	[;] 3 (0.9%)	HR 4.27 [1.91; 9.54]		⊕⊕⊕⊖ ^c

Outcome	Osimertinib N=339		Placebo N=343		Effect Estimate		GRADE
Adverse Events: Untersuchungen CTCAE ≥3 - TTE ¹⁴	N=337	[;] 14 (4.2%)	N=343	[;] 4 (1.2%)	HR 2.62 [1.03; 6.64]		⊕⊕⊕⊖ ^c
**Database cutoff: 27.01.2023							
1: Medianes Gesamtüberleben (Monate): nicht erreicht; 2: finaler Datenschnitt: 27.01.2023; 3: Medianes krankheitsfreies Überleben (Monate); 4: umfasst die Ereignisse lokales /regionäres Rezidiv, Fernrezidiv mit ZNS-Rezidiven und Tod aus jeglichem Grund; 5: Datenschnitt: 11.04.2022; 6: SF-36v2 - körperlicher Summenscore (PCS); 7: Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung: nicht erreicht; 8: Eine Abnahme des Scores PCS um ≥ 9,4 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der normierten Skala: ca. 7 bis ca. 70).; 9: SF-36v2 - Psychischer Summenscore (MCS); 10: Eine Abnahme des Scores MCS um ≥ 9,6 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der normierten Skala: ca. 6 bis ca. 70); 11: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt; 12: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate); 13: Schwerwiegende UE - Gesamt; 14: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate): nicht erreicht; 15: Schwere UE - Gesamt; 16: Therapieabbruch aufgrund von UE; 17: Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): nicht erreicht; 18: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate): nicht erreicht. HR nicht berechenbar.; 19: Kardiale Ereignisse (SMQ Herzinsuffizienz + Kardiomyopathie, schwere UE);							
a: Hohes Risiko für Verzerrung aufgrund von Unsicherheiten beim Einsatz von adäquaten Folgetherapien;							

Outcome	Osimertinib N=339	Placebo N=343	Effect Estimate		GRADE
b: stark abnehmende und stark differenzielle Rückläufe und Zensierung von Patientinnen und Patienten mit Ereignis, wenn zuvor mindestens 2 Studienvisiten fehlten; c: deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern zw. den Behandlungsarmen; potenziell informative Zensierungen; d: Auftreten konkurrierender Ereignisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE (Abbruch aufgrund anderer Gründe); e: Beurteilung des Effektes aufgrund fehlender Effektschätzung nicht möglich; f: ungenaue Effektschätzung (breites Konfidenzintervall)					
CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; SF-36: Short Form Health 36; MCS: Mental Health Component Summary; PCS: Physical Health Component Summary; TTC: Time To Change; TTE: Time To Event					

3.2

Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie vs. Osimertinib zur Erstlinienbehandlung von NSCLC im Stadium IV mit EGFR-Exon 19 Deletion

Ein zusammenfassendes Evidenzkurzprofil sowie die detaillierten Evidenztabelle zur vorliegenden PICO-Fragestellung sind nachfolgend abgebildet.

3.2.1

Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 5: Evidenzkurzprofil zu Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie vs. Osimertinib zur Erstlinienbehandlung des NSCLC im fortgeschrittenen Stadium

Zusammenfassung	
Population	Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit EGFR-Exon 19 Deletion a) Gesamtpopulation b) Subgruppe mit ZNS-Metastasen
Intervention	Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie

Zusammenfassung		
Evidenzgrundlage	Studie FLAURA-2 (NCT04035486): Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie vs. Osimertinib	
Primäre Datenquelle	Nutzenbewertungsverfahren zu Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (2024) Stand: 20.11.2024	
Endpunkte	Ergebnisse ¹⁾	GRADE-Bewertung
OS	Datenschnitt 03.04.2023: kein stat. sign. Unterschied Datenschnitt 08.01.2024: HR 0.75 [0.57; 0.97]; p=0.0280 (Die EMA wertet den Effekt unter Berücksichtigung des aufgrund multiplen Testens definierten Signifikanzniveaus von < 0.000001 als nicht statistisch signifikant)	⊕⊕⊕⊖
PFS	stat. sign. Vorteil gegenüber Kontrolle: HR 0.62 [0.49; 0.79]	⊕⊕⊕⊕
Patientenberichtete Symptomatik	kein stat. sign. Unterschied bzw. stat. sign. Nachteil oder Vorteil bei jeweils unklarer klinischer Relevanz	⊕⊕⊕⊖
QoL	kein stat. sign. Unterschied bzw. stat. sign. Nachteil bei unklarer klinischer Relevanz	⊕⊕⊕⊖
UE (aggregiert)	stat. sign. Nachteil gegenüber Kontrolle bei schweren und schwerwiegenden UE sowie Therapieabbruch aufgrund von UE	⊕⊕⊕⊖
Spezifische UE	im Wesentlichen stat. sign. Nachteile gegenüber Kontrolle	⊕⊕⊕⊖

1) Zur Fragestellung der Patientenpopulation mit ZNS-Metastasen: In der Studie FLAURA-2 wiesen 41% der Studienteilnehmenden ZNS-Metastasen zu Baseline auf. Es zeigten sich für die betrachteten Endpunkte mit Ausnahme des Endpunktes Husten (EORTC-QLQ-L13 Coughing) keine statistisch signifikanten Interaktionen zwischen

Behandlung und ZNS-Metastasen-Status. D.h. für die Patientenpopulation mit ZNS-Metastasen liegen im Wesentlichen keine von der Gesamtstudienpopulation abweichenden Effekte vor.

3.2.2 Evidenztabellen

Tabelle 6: Design der Studie FLAURA-2

A phase iii, open-label, randomized study of osimertinib with or without platinum plus pemetrexed chemo, as first-line treatment in patients with epidermal growth factor receptor (egfr) mutation positive, locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (flaura2).					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
FLAURA-2	Randomized, Parallel, PHASE3 Open Label study	Treatment-naive with Non-Small Cell Lung Cancer	Osimertinib 80 mg qd + Pemetrexed +platinhaltige Chemotherapie (N=279) ¹	Osimertinib 80mg qd (N=278) ²	Primary: Progression-free Survival (PFS) (Randomized Component) Secondary: Overall Survival (OS) (Randomized Component) Secondary: Change From Baseline in EORTC QLQ-C30 (Randomized Component) Secondary: Change From Baseline in EORTC QLQ - Lung Cancer (Randomized Component)
Anmerkungen zum Studiendesign					
Open Label Study					
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
1: Osimertinib 80 mg in combination with pemetrexed (500 mg/m2) plus cisplatin (75 mg/m2) or carboplatin (auc5) on day 1 of 21day cycles (every 3 weeks) for 4 cycles, followed by osimertinib daily with pemetrexed maintenance (500 mg/m2) every 3 weeks. Dose may be reduced to allow for the management of ip related toxicity.					
2: Osimertinib (azd9291) 80mg qd. All patients randomized into this will only receive osimertinib 80mg. Dose may be reduced to allow for the management of ip related toxicity.					

Tabelle 7: Evidenztabelle zu 'Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen: FLAURA-2'

Outcome	Osimertinib 80 mg qd + Pemetrexed +platinhaltige Chemotherapie N=279		Osimertinib 80mg qd N=278		Effect Estimate		GRADE
Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen: FLAURA-2							
Dichotome Endpunkte							
Overall Survival Time To Event ¹	N=279	[31.9;] 71 (25.4%)	N=278	[;] 78 (28.1%)	HR 0.9 [0.65; 1.24]		⊕⊕⊕⊕ ^a
Overall Survival Time To Event ^{1,2,3,4}	N=279	[;] 100 (35.84%)	N=278	36.7 [33.2;] 126 (45.3%)	HR 0.75 [0.57; 0.97]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b}
Progression-Free Survival Time To Event ^{4,5,6}	N=279	25.5 [24.7;] 120 (43.01%)	N=278	16.7 [14.1; 21.3] 166 (59.7%)	HR 0.62 [0.49; 0.79]		⊕⊕⊕⊕ ^c
PFS-Subgruppenanalyse nach ZNS-Metastasen-Status zu Baseline (ergänzende Darstellung; es zeigte sich für PFS keine stat. sign. Interaktion zwischen Behandlung und dem Subgruppenmerkmal ZNS-Metastasen-Status)							

Outcome	Osimertinib 80 mg qd + Pemetrexed +platinhaltige Chemotherapie N=279		Osimertinib 80mg qd N=278		Effect Estimate		GRADE
Ja	N=116	k.A.	N=110	k.A.	HR 0.47 [0.33; 0.66]		
Nein	N=163	k.A.	N=168		HR 0.75 [0.55; 1.03]		
Adverse Events 7,8	N=276	276 (100%)	N=275	268 (97.45%)	RR 1.03 [1.01; 1.05]		⊕⊕⊕⊕ ^d
Serious Adverse Events 8,9	N=276	104 (37.7%)	N=275	53 (19.3%)	RR 1.96 [1.47; 2.6]		⊕⊕⊕⊕ ^e
SUE-Subgruppenanalyse nach Alter (Interaktion: p-Wert=0,033)							
≥ 65 Jahre	N=104	40 (38.5%)	N=111	30 (27.0%)	RR 1.42 [0.96; 2.10]		
< 65 Jahre	N=172	64 (37.2%)	N=164	23 (14.0%)	RR 2.65 [1.73; 4.06]		
Adverse Events CTCAE ≥3 8,10	N=276	176 (63.8%)	N=275	75 (27.3%)	RR 2.34 [1.89; 2.89]		⊕⊕⊕⊕ ^e
Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation 8,11	N=276	132 (47.8%)	N=275	17 (6.2%)	RR 7.74 [4.8; 12.46]		⊕⊕⊕⊕ ^f

Outcome	Osimertinib 80 mg qd + Pemetrexed +platinhaltige Chemotherapie N=279		Osimertinib 80mg qd N=278		Effect Estimate		GRADE
Adverse Events: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ⁸	N=276	191 (69.2%)	N=275	184 (66.9%)	RR 1.03 [0.92; 1.16]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}
Adverse Events: ILD und Pneumonitis CTCAE ≥3 ⁸	N=276	2 (0.7%)	N=275	5 (1.8%)	RR 0.4 [0.08; 2.04]		⊕⊕⊕⊕ ^{e,g}
Adverse Events: Kardiale Effekte CTCAE ≥3 ⁸	N=276	12 (4.3%)	N=275	3 (1.1%)	RR 3.99 [1.14; 13.97]		⊕⊕⊕⊕ ^{e,g}
Adverse Events: Appetit vermindert ⁸	N=276	85 (30.8%)	N=275	26 (9.5%)	RR 3.26 [2.17; 4.89]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}
Adverse Events: Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verabreichungsort CTCAE ≥3 ⁸	N=276	10 (3.6%)	N=275	2 (0.7%)	RR 4.98 [1.1; 22.53]		⊕⊕⊕⊕ ^{e,g}
Serious Adverse Events: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ⁸	N=276	18 (6.5%)	N=275	0 (0%)	RR 36.87 [2.23; 608.72]		⊕⊕⊕⊕ ^{e,g}

Outcome	Osimertinib 80 mg qd + Pemetrexed +platinhaltige Chemotherapie N=279		Osimertinib 80mg qd N=278		Effect Estimate		GRADE
Adverse Events: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts CTCAE $\geq 3$⁸	N=276	20 (7.2%)	N=275	4 (1.5%)	RR 4.98 [1.73; 14.39]		⊕⊕⊕⊕ ^{e,g}
Serious Adverse Events: Untersuchungen⁸	N=276	10 (3.6%)	N=275	1 (0.4%)	RR 9.96 [1.28; 77.31]		⊕⊕⊕⊕ ^{e,g}
Kontinuierliche Endpunkte							
EORTC-QLQ C30 Fatigue^{12,13}	N=253	0.13 ±0.89	N=253	-4,28 ±0.9	LSMD 4.4 [1.9; 6.9] SMD: 0,31 [0,13; 0,48]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e,h}
EORTC-QLQ C30 Pain^{12,13}	N=253	-7.97 ±0.87	N=253	-8.78 ±0.88	LSMD 0.8 [-1.6; 3.2]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e,h}
EORTC-QLQ C30 Nausea^{12,13}	N=253	1.45 ±0.5	N=253	-0.94 ±0.51	LSMD 2.4 [1; 3.8] SMD: 0.30 [0.12; 0.47]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e,h}
EORTC-QLQ C30 Dyspnea^{12,13}	N=253	-6.88 ±0.92	N=253	-8.68 ±0.93	LSMD 1.8 [-0.8; 4.4]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e,h}
EORTC-QLQ C30 Insomnia^{12,13}	N=253	-8.98 ±0.91	N=253	-10.92 ±0.92	LSMD 1.9 [-0.6; 4.5]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e,h}

Outcome	Osimertinib 80 mg qd + Pemetrexed +platinhaltige Chemotherapie N=279		Osimertinib 80mg qd N=278		Effect Estimate		GRADE
EORTC-QLQ C30 Lack of Appetite ^{12,13}	N=253	2.01 ±0.99	N=253	-3.02 ±1	LSMD 5.0 [2.3; 7.8] SMD: 0.32 [0.14; 0.49]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e,h}
EORTC-QLQ C30 Constipation ^{12,13}	N=253	-0.13 ±0.8	N=253	-3.04 ±0.81	LSMD 2.9 [0.7; 5.2] SMD: 0.23 [0.05; 0.40]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e,h}
EORTC-QLQ C30 Diarrhea ^{12,13}	N=253	9.51 ±0.85	N=253	11.00 ±0.86	LSMD -1.5 [-3.9; 0.9]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e,h}
EORTC-QLQ - Lung Cancer 13 Coughing ^{12,13}	N=253	-12.66 ±0.83	N=251	-10.04 ±0.84	LSMD -2.6 [-4.9; - 0.3] SMD: -0.20 [-0.37; - 0.02]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e,h}
Subgruppenanalyse nach ZNS-Metastasen zu Baseline (Interaktion: p-Wert = 0,021)							
nein	N=150	-9.74 ±0.62	N=150	-8.64 ±0.61	LSMD -1.11 [-2.82; 0.6]		
ja	N=103	-18.55 ±0.7	N=101	-14.24 ±0.78	LSMD -4.31 [-6.38; -2.25];		
EORTC-QLQ - Lung Cancer 13 Haemoptysis ^{12,13}	N=253	-1.94 ±0.2	N=251	-1.94 ±0.21	LSMD 0 [-0.57; 0.58]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e,h}

Outcome	Osimertinib 80 mg qd + Pemetrexed +platinhaltige Chemotherapie N=279		Osimertinib 80mg qd N=278		Effect Estimate		GRADE
EORTC-QLQ - Lung Cancer 13 Dysphagia ^{12,13}	N=253	3.07 ±0.63	N=251	2.16 ±0.64	LSMD 0.91 [-0.85; 2.68]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,d,e,h}
EORTC-QLQ - Lung Cancer 13 Pain in arm or shoulder ^{12,13}	N=253	-3.61 ±0.8	N=251	-2.86 ±0.81	LSMD -0.75 [-2.99; 1.49]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,d,e,h}
EORTC-QLQ - Lung Cancer 13 Pain in other parts ^{12,13}	N=253	-2.47 ±0.83	N=251	-3.80 ±0.84	LSMD 1.34 [-0.98; 3.65]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,d,e,h}
Subgruppenanalyse nach Alter (Interaktion: p-Wert < 0,001)							
< 65 Jahre	N=158	-3.14 ±0.54	N=150	-6.88 ±0.58	LSMD 3.74 [2.18; 5.3]		
≥ 65 Jahre	N=95	-1.76 ±0.74	N=101	0.50 ±0.72	LSMD -2.26 [-4.29; -0.22]		
EORTC-QLQ - Lung Cancer 13 Pain In chest ^{12,13}	N=253	-5.82 ±0.69	N=251	-5.80 ±0.69	LSMD -0.02 [-1.94; 1.9]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,d,e,h}
EORTC-QLQ - Lung Cancer 13 Sore mouth ^{12,13}	N=253	11.12 ±0.84	N=251	8.74 ±0.84	LSMD 2.4 [0.1; 4.7] SMD: 0.18 [0.00; 0.35]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,d,e,h}

Outcome	Osimertinib 80 mg qd + Pemetrexed +platinhaltige Chemotherapie N=279		Osimertinib 80mg qd N=278		Effect Estimate		GRADE
EORTC-QLQ - Lung Cancer 13 Dyspnea ^{12,13}	N=253	-2.52 ±0.81	N=251	-4.42 ±0.82	LSMD 1.9 [-0.36; 4.16]		⊕⊕⊕⊕ _{a,d,e,h}
EORTC-QLQ - Lung Cancer 13 Peripheral neuropathy ^{12,13}	N=253	9.08 ±0.84	N=251	7.84 ±0.85	LSMD 1.24 [-1.11; 3.58]		⊕⊕⊕⊕ _{a,d,e,h}
EORTC-QLQ - Lung Cancer 13 Alopecia ^{12,13}	N=253	6.63 ±0.84	N=251	6.44 ±0.85	LSMD 0.19 [-2.17; 2.55]		⊕⊕⊕⊕ _{a,d,e,h}
EQ-5D-VAS ^{12,14}	N=246	1.26 ±0.79	N=249	2.49 ±0.79	LSMD -1.23 [-3.42; 0.96]		⊕⊕⊕⊕ _{a,d,e,h}
Patient Global Impression of Severity ^{12,13}	N=242	-0.16 ±0.05	N=248	-0.24 ±0.05	LSMD 0.09 [-0.06; 0.23]		⊕⊕⊕⊕ _{a,d,e,h}
EORTC-QLQ C30 Physical Function ^{12,14}	N=253	1.91 ±0.8	N=253	4.62 ±0.81	LSMD -2.7 [-4.9; - 0.5] SMD: -0.21 [-0.39; - 0.04]		⊕⊕⊕⊕ _{a,d,e,h}
EORTC-QLQ C30 Role Function ^{12,14}	N=253	1.09 ±1.06	N=253	3.98 ±1.07	LSMD -2.9 [-5.9; 0.1]		⊕⊕⊕⊕ _{a,d,e,h}

Outcome	Osimertinib 80 mg qd + Pemetrexed +platinhaltige Chemotherapie N=279		Osimertinib 80mg qd N=278		Effect Estimate		GRADE
EORTC-QLQ C30 Cognitive Function ^{12,14}	N=253	-2.75 ±0.72	N=253	-0.43 ±0.72	LSMD -2.3 [-4.3; - 0.3] SMD: -0.20 [-0.38; - 0.03]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e,h} ,a
EORTC-QLQ C30 Emotional Function ^{12,14}	N=253	6.22 ±0.78	N=253	7.45 ±0.79	LSMD -1.2 [-3.4; 1.0]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e,h}
EORTC-QLQ C30 Social Function ^{12,14}	N=253	0.09 ±1.01	N=253	5.40 ±1.01	LSMD -5.3 [-8.1; - 2.5] SMD: -0.33 [-0.51; - 0.16]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e,h}
EORTC-QLQ C30 Global Health Status ^{12,14}	N=253	3.04 ±0.8	N=253	5.51 ±0.8	LSMD -2.5 [-4.7; - 0.3] SMD: -0.19 [-0.37; - 0.02]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,e,h} ,

**Database cutoff: 03.04.2023

1: Medianes Gesamtüberleben (Monate);

2: Datenschnitt 08.01.2024 (Von der EMA angeforderter Datenschnitt. Keine weiteren Endpunktanalysen oder Informationen (Patientenfluss, Folgetherapien) zu diesem Datenschnitt vorhanden);

3: p=0.0280. EMA-Einschätzung des beobachteten Effekts: not statistically significant since a p-value < 0.000001 would be required at this time given the agreed 10-6 alpha spend;

4: Quelle: EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tagrisso-h-c-004124-ii-0053-epar-assessment-report-variation_en.pdf;

5: Medianes progressionsfreies Überleben (Monate);

6: PFS by Investigator Assessment (primary endpoint);

Outcome	Osimertinib 80 mg qd + Pemetrexed +platinhaltige Chemotherapie N=279	Osimertinib 80mg qd N=278	Effect Estimate		GRADE
7: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt; 8: Ereignisrate; 9: Schwerwiegende UE - Gesamt; 10: Schwere UE - Gesamt; 11: Therapieabbruch aufgrund von UE; 12: Mittlere Veränderung im Studienverlauf; 13: Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skala: 0 bis 100).; 14: Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand / bessere gesundheitsbezogene QoL, positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skala: 0 bis 100);					
a: Unsicherheiten beim Einsatz von adäquaten Folgetherapien; b: Fehlende relevante Informationen zu Patientenfluss, Folgetherapien oder anderen Endpunkten für diesen Datenschnitt; c: Die Ergebnisse zum PFS by BIRC-Assessment bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Bewertung durch die unverblindeten Prüferinnen und -Ärzte; d: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; e: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen; f: Auftreten konkurrierender Ereignisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE (Abbruch aufgrund anderer Gründe); g: ungenaue Effektschätzung (breites Konfidenzintervall); h: im Studienverlauf stark sinkender, zwischen den Therapiearmen differenzieller Rücklauf der Fragebögen;					
CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; PGIS: Patient Global Impression of Severity; SMD: Standardized Mean Difference; VAS: Visual Analogue Scale					

4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PICO-Fragestellungen	4
Tabelle 2: Evidenzkurzprofil zu Osimertinib vs. Placebo zur adjuvanten Behandlung des NSCLC im Stadium Ib-III	6
Tabelle 3: Design der Studie ADAURA.....	8
Tabelle 4: Evidenztabelle zu 'Osimertinib vs. Placebo zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC im Stadium IB-IIIA nach vollständiger Tumorresektion, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen - nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für diese nicht geeignet: Studie ADAURA '	9
Tabelle 5: Evidenzkurzprofil zu Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie vs. Osimertinib zur Erstlinienbehandlung des NSCLC im fortgeschrittenen Stadium ...	13
Tabelle 6: Design der Studie FLAURA-2	15
Tabelle 7: Evidenztabelle zu 'Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen: FLAURA-2'	16