

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Osimertinib (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed
und platinhaltiger Chemotherapie)

Vom 6. Februar 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	23
4.	Verfahrensablauf	24
5.	Beschluss	26
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	38
B.	Bewertungsverfahren	39
1.	Bewertungsgrundlagen	39
2.	Bewertungsentscheidung	39
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	39
2.2	Nutzenbewertung	39
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	40
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	41
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	46
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	47
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	47
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	49

5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	49
5.2	Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH	75
5.3	Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	80
5.4	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	86
5.5	Stellungnahme der Amgen GmbH	91
5.6	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	99
5.7	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	105
5.8	Stellungnahme des vfa	111
5.9	Stellungnahme der Johnson & Johnson	115
5.10	Stellungnahme DGHO, AIO, DGP	133
D.	Anlagen	155
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	155
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	170

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Absatz 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Osimertinib (Tagrisso) wurde am 15. März 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 28. Juni 2024 hat Osimertinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 23. Juli 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Osimertinib mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Tagrisso ist angezeigt in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Osimertinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Osimertinib (Tagrisso) gemäß Fachinformation

Tagrisso ist angezeigt in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.02.2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen; Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platin-basierter Chemotherapie:

- Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19)
oder
- Osimertinib

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder

Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie sind zur Erstlinienbehandlung des EGFR-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) Afatinib, Amivantamab, Bevacizumab, Cisplatin, Dacomitinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Lazertinib, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Osimertinib, Paclitaxel, Pembrolizumab, Pemetrexed, Ramucirumab, Vindesin und Vinorelbin zugelassen. Die Zulassungen basieren zum Teil auf der Anwendung als Monotherapie oder in bestimmten Kombinationstherapien. Zudem ist im vorliegenden Anwendungsgebiet Carboplatin im Off-Label-Use verordnungsfähig.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. Die Durchführung einer Operation oder Strahlentherapie als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Ramucirumab: Beschluss vom 20.08.2020
- Dacomitinib: Beschluss vom 17.10.2019
- Pembrolizumab: Beschluss vom 19.09.2019
- Osimertinib: Beschlüsse vom 17.01.2019 und 15.09.2016
- Afatinib: Beschluss vom 15.11.2015

Richtlinien:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Osimertinib keine andere molekular stratifizierte Therapie (gegen

ALK, BRAF-, Exon-20, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.

Ferner handelt es sich bei dem EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.

Es wird zudem davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht.

Laut den vorliegenden Leitlinien orientieren sich die Therapieempfehlungen für Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen an der spezifischen EGFR-Mutation.

Patientinnen und Patienten mit einer Deletion im Exon 19 sollten laut aktueller S3-Leitlinie aufgrund der Überlebensdaten bevorzugt Osimertinib angeboten werden. In der gemeinsamen Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren (im Folgenden: Stellungnahme der Fachgesellschaften) werden für Patientinnen und Patienten mit einer Deletion im Exon 19 neben Osimertinib auch Afatinib oder Dacomitinib empfohlen. Dabei wird Osimertinib wegen des Überlebensvorteils gegenüber Erst-Generations-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und der besseren Verträglichkeit gegenüber Zweit-Generations-TKI als präferierter Standard bei „Common Mutations“, bezeichnet.

In der Nutzenbewertung zu Osimertinib wurde für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer Deletion im Exon 19 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Gefitinib oder Erlotinib festgestellt (Beschluss vom 17. Januar 2019).

Im Ergebnis der Nutzenbewertung für den Wirkstoff Afatinib wurde für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC in der Patientengruppe mit einer Deletion im Exon 19 ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed festgestellt (Beschluss vom 5. November 2015).

Für den Wirkstoff Dacomitinib hingegen stellte der G-BA in der Nutzenbewertung für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer Deletion im Exon 19 keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest (Beschluss vom 17. Oktober 2019).

In Bezug auf die Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) sollte die Therapieauswahl laut der S3-Leitlinie, aufgrund der Überlebens- und/oder Wirksamkeitsdaten bei L858R-Mutationen, von Effektivität und Toxizität der zugelassenen TKI (Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab, Erlotinib in Kombination mit Ramucirumab) abhängig gemacht werden.

In der Stellungnahme der Fachgesellschaften werden für die Behandlung bei einer L858R-Mutation die Wirkstoffe Osimertinib oder Dacomitinib oder ein anderer der zugelassenen TKI empfohlen.

Dabei wird, wie bereits dargelegt, Osimertinib wegen des Überlebensvorteils gegenüber Erst-Generations- Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und der besseren Verträglichkeit gegenüber Zweit-Generations-TKI als präferierter Standard bei „Common Mutations“, bezeichnet.

In der Nutzenbewertung zu Osimertinib wurde für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer L858R-Mutation ein

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Gefitinib oder Erlotinib festgestellt (Beschluss vom 17. Januar 2019).

Demgegenüber ergaben die Nutzenbewertungen zu Afatinib (Beschluss vom 5. November 2015), Dacomitinib (Beschluss vom 17. Oktober 2019) und Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib (Beschluss vom 20. Oktober 2020) für Patientinnen und Patienten mit einer L858R-Mutation jeweils kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassend sieht es der G-BA auf Basis der zugrundeliegenden Evidenz, der Stellungnahme der Fachgesellschaften sowie den Ergebnissen der Nutzenbewertung als sachgerecht an, Osimertinib oder Afatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen. Afatinib ist dabei nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19 angezeigt.

Bei Amivantamab in Kombination mit Lazertinib handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Wirkstoffkombination wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung von Amivantamab am 19.12.2024). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Amivantamab in Kombination mit Lazertinib für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Osimertinib wie folgt bewertet:

Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen; Erstlinienbehandlung

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der noch laufenden, offenen RCT FLAURA-2 vor. Die Studie wurde in 153 Studienzentren weltweit durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialen, nicht-resezierbaren NSCLC im Stadium IIIB, IIIC und IV eingeschlossen, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufwiesen und keine Vortherapie 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. Die Patientinnen und Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand aufweisen (World Health Organization Performance Status [WHO-PS] ≤ 1).

In der Studie wurden 557 Patientinnen und Patienten randomisiert. 279 Patientinnen und Patienten befanden sich im Osimertinib + Chemotherapie- Arm und 278 Patientinnen und Patienten im Osimertinib-Arm.

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.

Für die Studie FLAURA-2 liegen bisher drei Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 22.09.2021 (Interim Futility Analyse)
- 2. Datenschnitt vom 03.04.2023 (präspezifizierte primäre PFS-Analyse)
- 3. Datenschnitt vom 08.01.2024 (von EMA gefordert zur Unterstützung des Zulassungsverfahrens)

Der pharmazeutische Unternehmer führt zum zweiten Datenschnitt keine Analysen zum Gesamtüberleben durch. Im Dossier sind für den dritten Datenschnitt ausschließlich Analysen zum Gesamtüberleben durchgeführt worden. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen aus dem nicht präspezifizierten dritten Datenschnitt sind unvollständig, da ausschließlich Ergebnisse zum Gesamtüberleben dargestellt und Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Morbidität und Nebenwirkungen nicht vorgelegt worden sind. Gemäß den Angaben im Dossier wurden zum zweiten Datenschnitt noch etwa 50 % der Patientinnen und Patienten mit der Studienmedikation behandelt und somit für die Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen weiterbeobachtet. Obwohl die Behandlung mit platinhaltiger Chemotherapie zu Therapiebeginn erfolgte, verbleiben Unsicherheiten, ob zwischen dem zweiten und dritten Datenschnitt noch Ereignisse in den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen in einem potenziell relevanten Umfang hinzugekommen sind. Daher wird der dritte Datenschnitt (Daten zum Gesamtüberleben) für die vorliegende Bewertung nur ergänzend betrachtet.

Zu den Folgetherapien

In der Studie FLAURA-2 war eine Fortsetzung der Studienbehandlung nach Krankheitsprogression möglich, wenn nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes ein klinischer Nutzen bestand und keine Abbruchkriterien vorlagen. In der Studie wurden circa 85 % der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression mit Osimertinib weiterbehandelt. Diese Fortsetzung der Behandlung mit Osimertinib entspricht nicht der Empfehlung der Fachinformation zu Osimertinib.

Demgegenüber entspricht laut Stellungnahme der Fachgesellschaften eine Fortsetzung der Behandlung mit Osimertinib über den Progress in der Bildgebung hinaus der Versorgungsrealität. Damit wird eine Umstellung auf eine stärker belastende Therapie bei vielen klinisch asymptomatischen Patientinnen und Patienten bis zu einem klinischen Progress verzögert.

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie sieht eine Folgetherapie nach klinischem Progress und damit nach ärztlichem Ermessen vor. Dazu wird in der S3-Leitlinie ausgeführt, dass bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit EGFR-Mutationen Oligoprogressionen relativ häufig vorkommen, die sich durch Lokaltherapien, vorwiegend Bestrahlung oder Operation, behandeln lassen. Ein derartiger Einsatz von ablativen Verfahren unter Fortführung der bisherigen molekular-zielgerichteten Systemtherapie hat in mehreren retrospektiven Studien zu einem Hinauszögern des Systemtherapiewechsels von circa 5-10 Monate im Median geführt und ist stets vor einem Wechsel der Systemtherapie zu prüfen.

Anhand der Angaben zu den Folgetherapien ist zudem auffällig, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten einen EGFR-TKI als Folgetherapie erhielt, was nicht den Empfehlungen der Leitlinie entspricht.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie FLAURA-2 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Aus den Daten des 3. Datenschnitts geht ein positiver Effekt von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib hervor.

In Bezug auf die eingesetzten Folgetherapien (siehe oben) ergibt sich eine Unsicherheit in der Bewertung des Effektes.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie FLAURA-2 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung oder ab der ersten Dosis der Studienbehandlung für den Sicherheits-Run-In bis zur objektiven Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 durch die Prüffärztinnen und Prüffärzte.

Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall potenziell von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Das verlängerte PFS unter Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie war in der Studie FLAURA-2 nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden.

Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien – mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.

Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

ZNS-Metastasen

Der Anteil von Patientinnen und Patienten mit ZNS-Metastasen lag in der Studie FLAURA-2 bei 41 %. In den Stellungnahmen der Fachgesellschaften wird angeführt, dass sich in den Subgruppenanalysen der Unterschied im PFS zugunsten des Chemotherapie-Arms am deutlichsten bei Patientinnen und Patienten mit ZNS-Metastasen zeigt. Angesichts der höheren Nebenwirkungsrate durch die Chemotherapie sehen die Fachgesellschaften die Indikation für Osimertinib in Kombination mit Chemotherapie vor allem bei Patientinnen und Patienten mit ZNS-Metastasen.

Das Subgruppenmerkmal „ZNS-Metastasen zu Baseline“ war für den Endpunkt PFS prädefiniert. In den vorliegenden Subgruppenanalysen zeigen sich bei den anderen Endpunkten keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen durch das Merkmal „ZNS-Metastasen zu Baseline“. Lediglich aus den Subgruppenanalysen zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 geht für den einzelnen Endpunkt „Husten“ eine entsprechende Effektmodifikation hervor.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und PGIS)

Die Symptomatik wird in der Studie FLAURA-2 mittels der Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und PGIS erhoben. Für die Nutzenbewertung werden zur Auswertung die Mittelwertdifferenzen herangezogen.

Für die Endpunkte Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigt sich in den Auswertungen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied dessen Relevanz durch die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht bestätigt werden kann. (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Husten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied dessen Relevanz durch die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht bestätigt werden kann. Für Patientinnen und Patienten mit ZNS-Metastasen zu Baseline konnte jedoch ein Anhaltspunkt für einen Vorteil für die Therapie von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zu Osimertinib festgestellt werden. (EORTC QLQ-LC13)

Für die Endpunkte Hämoptyse, Dysphagie, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere Körperteile). Schmerzen (Brust), Dyspnoe, periphere Neuropathie und Alopezie zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. (EORTC QLQ-LC13)

Für den Endpunkt Schmerzen (andere Körperteile) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nachteil für die Therapie von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zu Osimertinib. (EORTC QLQ-LC13)

Für den Endpunkt wunder Mund zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied dessen Relevanz durch die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht bestätigt werden kann. (EORTC QLQ-LC13)

Für die Endpunkte Hämoptyse, Dysphagie, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere Körperteile). Schmerzen (Brust), Dyspnoe, periphere Neuropathie und Alopezie zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. (PGIS)

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Der Gesundheitsstatus wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D erhoben. Für die Nutzenbewertung werden zur Auswertung die Mittelwertdifferenzen herangezogen.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

EORTC-QLQ-30

Die Lebensqualität wird in der Studie FLAURA-2 mittels der Funktionsskala des Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Mittelwertdifferenzen zwischen den Behandlungsarmen herangezogen.

Für die Endpunkte Rollenfunktion und emotionale Funktion zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen.

Für die Endpunkte körperliche Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion und globaler Gesundheitsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied dessen Relevanz durch die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht bestätigt werden kann.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich keine Vorteile von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie gegenüber Osimertinib als Monotherapie.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schwere Unterwünschte Ereignisse (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.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

PRO-CTCAE

Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen im Dossier keine geeigneten Daten vor.

Spezifische Unterwünschte Ereignisse

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) und 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.

Kardiale Effekte (schwere UEs)

Für den Endpunkt kardiale Effekte (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und 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 in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie für Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC deren Tumoren eine EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 aufweisen, liegen Ergebnisse für Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie FLAURA-2 vor. In der Studie FLAURA-2 wurde Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie gegen Osimertinib verglichen. Die Bewertung basiert auf dem 2. Datenschnitt vom 3. April 2023 (primärer PFS-Datenschnitt).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aus den Daten des 3. Datenschnitts geht ein positiver Effekt von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib hervor.

Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und PGIS) zeigen sich vereinzelt positive und negative Effekte und überwiegend keine statistisch signifikanten Unterschiede. Insgesamt ergibt sich kein relevanter Unterschied. Die Daten zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen ebenfalls keinen relevanten Unterschied auf.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich insgesamt kein relevanter Unterschied.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich bedeutsame Nachteile bei den schweren UEs, schwerwiegenden UEs, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail bei spezifischen UEs.

In einer Abwägungsentscheidung unter ergänzender Betrachtung des positiven Effektes beim Gesamtüberleben im 3. Datenschnitt gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 aufweisen, ein Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit Osimertinib nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Osimertinib:

Tagrisso ist angezeigt in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Behandlung mit Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19) oder Osimertinib.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der offenen RCT FLAURA-2 vor. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialen, nicht-resezierbaren NSCLC im Stadium IIIB, IIIC und IV eingeschlossen, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufwiesen und keine Vortherapie erhalten haben.

In der Studie wurden 557 Patientinnen und Patienten randomisiert. 279 Patientinnen und Patienten befanden sich im Osimertinib + Chemotherapie- Arm und 278 Patientinnen und Patienten im Osimertinib-Arm.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aus den Daten des dritten Datenschnitts geht ein positiver Effekt von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib hervor. Der dritte Datenschnitt wurde von der EMA angefordert. Zu diesem Datenschnitt wurden ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben vorgelegt, die für die vorliegende Bewertung ergänzend betrachtet werden.

Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und PGIS) zeigen sich vereinzelt positive und negative Effekte und überwiegend keine statistisch signifikanten Unterschiede. Insgesamt ergibt sich kein relevanter Unterschied. Die Daten zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen ebenfalls keinen relevanten Unterschied auf.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich insgesamt kein relevanter Unterschied.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich bedeutsame Nachteile bei den schweren UEs, schwerwiegenden UEs, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail bei spezifischen UEs.

In einer Abwägungsentscheidung unter ergänzender Betrachtung des positiven Effektes beim Gesamtüberleben im dritten Datenschnitt gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 aufweisen, ein Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit Osimertinib nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Für die Anzahl der deutschen Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom wird die Inzidenz für 2020 (56 690 Patientinnen und Patienten)¹ als Grundlage für die Berechnungen herangezogen. In den aktuellen Veröffentlichungen fehlen prognostische Daten. Aus diesem Grund ist eine Darstellung späterer Entwicklungen hier nicht möglich.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 %² (41 723 bis 47 392 Patientinnen und Patienten).

¹ Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023

² Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-27, Selpercatinib, 11.06.2021

2. Davon befinden sich 46,63 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IV³. Von den übrigen 53,37 % der Patientinnen und Patienten, die sich in Stadium I-IIIb befinden, progredieren 37,7 % im Jahr 2022 in Stadium IV⁴. Der Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIb/IIIC beträgt 4,5 % bis 6,1 %⁵. In der Summe beträgt die Anzahl 32 273 bis 36 658 Patientinnen und Patienten.
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 %² der Fälle durchgeführt (24 818 bis 35 228 Patientinnen und Patienten).
4. Eine nicht-plattenepitheliale Histologie weisen 63,1 % bis 78,6 % der NSCLC-Patienten im Stadium IIIb/IV auf⁶ (15 660 bis 27 689 Patientinnen und Patienten).
5. Die Eignung für eine platinhaltige Therapie besteht bei 70 %-90 % der Patientinnen und Patienten (10 962 bis 24 920 Patientinnen und Patienten).
6. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation liegt bei 10,3 % bis 14,1 % (1 129 bis 3 513 Patientinnen und Patienten).⁷
7. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder Exon 19 Deletion liegt bei 85,6%-88,7% (966 bis 3116 Patientinnen und Patienten).⁸
8. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 87,28 % ergeben sich in der Erstlinientherapie 843 bis 2 720 Patientinnen und Patienten.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tagrisso (Wirkstoff: Osimertinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Oktober 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Osimertinib soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Wird die Anwendung von Osimertinib in Betracht gezogen, muss der EGFR-Mutationsstatus mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2025).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für

³ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-29 | A23-31, Durvalumab und Tremelimumab, 29.06.2023

⁴ Tumorregister München ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC Survival [online]. 2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf; 37,7% (für den längst möglichen Betrachtungszeitraum von 15 Jahren)

⁵ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-37, Cemiplimab, 28.04.2023

⁶ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A19-84, Atezolizumab, 02.04.2020

⁷ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-86, Osimertinib, 29.09.2021

die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁸.

Für Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie werden die in der Zulassungsstudie FLAURA-2 verwendeten Behandlungsregime herangezogen.

Die Berechnung der Dosierung nach Ziel-AUC von Carboplatin erfolgt mithilfe der Calvert-Formel und der Abschätzung der Nierenfunktion mit der Cockcroft-Gault-Gleichung unter Heranziehung der Durchschnittsgröße (Frauen: 166 cm, Männer: 179 cm), des Durchschnittsgewichts (Frauen 69,2 kg, Männer 85,8 kg) und des Durchschnittsalters von Frauen und Männern in Deutschland im Jahr 2021 (Frauen: 46 Jahre, Männer: 43,4 Jahre)⁹ und der mittleren Norm-Serumkreatininkonzentration (Frauen: 0,75 mg/dl, Männer: 0,9 mg/dl)¹⁰.

Der aus diesen Dosierungen für Frauen (AUC 5 = 637 mg) und Männer (AUC 5 = 764,5 mg) gebildete Mittelwert (AUC 5 = 700,7 mg) wurde als Berechnungsgrundlage zur Ermittlung der Kosten für Carboplatin herangezogen.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie				
Osimertinib + Pemetrexed + Cisplatin				
Osimertinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Osimertinib + Pemetrexed + Carboplatin				
Osimertinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

⁸ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

⁹ Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2021) <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>

¹⁰ DocCheck Flexikon – Serumkreatinin, URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin> [letzter Zugriff am: 06.01.2025]

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19)				
Afatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Osimertinib als Monotherapie				
Osimertinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie					
Osimertinib + Pemetrexed + Cisplatin					
Osimertinib	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	365,0	365 x 80 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² KOF = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Cisplatin	75 mg/m ² KOF = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4	1 x 50 mg + 1 x 100 mg
Osimertinib + Pemetrexed + Carboplatin					
Osimertinib	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	365,0	365 x 80 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² KOF = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Carboplatin	AUC 5 = 700,7 mg	700,7 mg	1 x 600 mg + 1 x 150 mg	4	4 x 600 mg + 4 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19)					
Afatinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365,0	365 x 40 mg
Osimertinib als Monotherapie					
Osimertinib	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	365,0	365 x 80 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Osimertinib 80 mg	30 FTA	5 760,15 €	2,00 €	325,67 €	5 432,48 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	2,00 €	3,40 €	77,66 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	2,00 €	3,10 €	71,49 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	2,00 €	1,73 €	43,98 €
Pemetrexed 1 000 mg	1 IFK	1 124,81 €	2,00 €	52,84 €	1 069,97 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Osimertinib 80 mg	30 FTA	5 760,15 €	2,00 €	325,67 €	5 432,48 €
Afatinib 40 mg	28 FTA	2 515,27 €	2,00 €	140,35 €	2 372,92 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:							
Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie							
Osimertinib + Pemetrexed + Cisplatin							
Pemetrexed (17,4 Zyklen)							
Dexamethason 2 x 4 mg ¹¹	100 x 4 mg TAB	79,54 €	2,00 €	5,40 €	72,14 €	52,2	75,31 €
Folsäure 350 – 1000 µg/Tag ¹²	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	2,12 €	14,60 €	365,0	53,29 €- 106,58 €
Vitamin B12 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen ¹¹	10 x 1 000 µg AMP	8,19 €	0,41 €	0,37 €	7,41 €	6,8	5,04 €
Cisplatin (4 Zyklen)							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht,							

¹¹ Festbetrag

¹² Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 – 1 000 µg angegeben ist.

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apo- theken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug ge- setzlich vorge- schrie- bener Rabatte	Behand- lungs- tage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrierung und forcierte Diurese							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	4	96,00 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 500 ml INF	13,28 €	0,66 €	0,96 €	11,66 €	4	34,98 € -
	10 x 1000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €		40,10 €
Osimertinib + Pemetrexed + Carboplatin							
Pemetrexed (17,4 Zyklen)							
Dexamethason 2 x 4 mg ¹¹	100 x 4 mg TAB	79,54 €	2,00 €	5,40 €	72,14 €	52,2	75,31 €
Folsäure 350 – 1000 µg/Tag ¹²	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	2,12 €	14,60 €	365,0	53,29 €- 106,58 €
Vitamin B12 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen ¹¹	10 x 1 000 µg AMP	8,19 €	0,41 €	0,37 €	7,41 €	6,8	5,04 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher

beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von

Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen; Erstlinienbehandlung

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Osimertinib (Tagrisso); Fachinformation Tagrisso 40 mg Filmtabletten
Tagrisso 80 mg Filmtabletten; Stand: Juni 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Mai 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Die AG 35a hat in ihrer Sitzung am 2. Juli 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 23. Juli 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Osimertinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. Juli 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Osimertinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Oktober 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Dezember 2024 statt.

Mit Schreiben vom 10. Dezember 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 7. Januar 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Januar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Juli 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Dezember 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Dezember 2024 14. Januar 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Februar 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Osimertinib (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie)

Vom 6. Februar 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Februar 2025 (BAnz AT 11.03.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Osimertinib gemäß dem Beschluss vom 19. Dezember 2024 nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:**

Osimertinib

Beschluss vom: 6. Februar 2025

In Kraft getreten am: 6. Februar 2025

BA nz AT 20.03.2025 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Juni 2024):

Tagrisso ist angezeigt in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Februar 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen; Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie:

- Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19)

oder

- Osimertinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie gegenüber Osimertinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen; Erstlinienbehandlung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in schweren UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs. Im Detail Nachteile bei einzelnen spezifischen UEs.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied Ø: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie FLAURA-2

- RCT, offen, parallel
- Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie **vs.** Osimertinib
- Datenschnitte:
 - 2. Datenschnitt vom 03. April 2023 (primäre PFS-Analyse, herangezogen für die Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen)
 - 3. Datenschnitt vom 08. Januar 2024 (von EMA angefordert; Endpunkt Gesamtüberleben; für die vorliegende Bewertung ergänzend betrachtet)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-77) und dem Addendum (A24-119), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Osimertinib + Pemetrexed + Platinhaltige Chemotherapie ^b		Osimertinib		Intervention vs. Kontrolle
	N ^c	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N ^c	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	279	n. e. [31,9; n. b.] 71 (25,4)	278	n. e. 78 (28,1)	HR: 0,90 [0,65; 1,24]; 0,524 ^e
Datenschnitt vom 08.01.2024 (ergänzend dargestellt)	279	n. e. 100 (35,8)	278	36,7 [33,2; n.b.] 126 (45,3)	HR 0,75 [0,57; 0,97]; 0,028

Morbidität

Endpunkt	Osimertinib + Pemetrexed + Platinhaltige Chemotherapie ^b		Osimertinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Progressionsfreies Überleben (PFS) ²					
	279	25,5 [24,7; n.e.] 120 (43,0)	278	16,7 [14,1; 21,3] 166 (59,7)	HR: 0,62 [0,49; 0,79]; <0,0001

² Daten aus Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers zu Osimertinib vom 23.07.2024

Endpunkt	Osimertinib + Pemetrexed + Platinhaltige Chemotherapie ^b			Osimertinib			Intervention vs. Kontrolle
	N ^j	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^k (SE)	N ^j	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^k (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^k
Symptomatik (EORTC-QLQ-30)ⁱ							
Fatigue	253	29,60 (21,33)	0,13 (0,89)	253	34,12 (26,73)	-4,28 (0,90)	4,40 [1,91; 6,89]; < 0,001 SMD: 0,31 [0,13; 0,48]
Schmerzen	253	26,28 (24,26)	-7,97 (0,87)	253	29,78 (28,80)	-8,78 (0,88)	0,81 [-1,61; 3,23]; 0,511
Übelkeit und Erbrechen	253	6,19 (12,56)	1,45 (0,50)	253	5,99 (14,86)	-0,94 (0,51)	2,40 [1,00; 3,80]; < 0,001 SMD: 0,30 [0,12; 0,47]
Dyspnoe	253	24,64 (25,96)	-6,88 (0,92)	253	29,64 (28,86)	-8,68 (0,93)	1,79 [-0,77; 4,36]; 0,170
Schlaflosigkeit	253	29,91 (25,31)	-8,98 (0,91)	253	31,49 (31,79)	-10,92 (0,92)	1,94 [-0,59; 4,48]; 0,133
Appetitverlust	253	20,95 (26,98)	2,01 (0,99)	253	21,87 (29,63)	-3,02 (1,00)	5,04 [2,27; 7,81]; < 0,001 SMD: 0,32 [0,14; 0,49]
Verstopfung	253	14,76 (23,04)	-0,13 (0,80)	253	14,49 (24,32)	-3,04 (0,81)	2,91 [0,67; 5,15]; 0,011 SMD: 0,23 [0,05; 0,40]
Diarrhö	253	5,01 (12,30)	9,51 (0,85)	253	6,59 (15,45)	11,00 (0,86)	-1,49 [-3,86; 0,88]; 0,219
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)ⁱ							
Husten	253	32,41 (27,44)	-12,66 (0,83)	251	31,34 (28,61)	-10,04 (0,84)	-2,62 [-4,94; -0,31];

							0,027 SMD: -0,20 [-0,37; -0,02]
Hämoptyse	253	2,11 (8,66)	-1,94 (0,20)	251	5,58 (16,99)	-1,94 (0,21)	0,00 [-0,57; 0,58]; 0,988
Dysphagie	253	5,53 (15,00)	3,07 (0,63)	251	4,78 (14,43)	2,16 (0,64)	0,91 [-0,85; 2,68]; 0,310
Schmerzen (Arm / Schulter)	253	17,79 (22,12)	-3,61 (0,80)	251	18,86 (24,92)	-2,86 (0,81)	-0,75 [-2,99; 1,49]; 0,510
Schmerzen (andere Körperteile)	253	21,87 (23,67)	-2,47 (0,83)	251	27,09 (29,68)	-3,80 (0,84)	1,34 [-0,98; 3,65]; 0,258
Schmerzen (Brust)	253	16,86 (20,49)	-5,82 (0,69)	251	21,25 (25,47)	-5,80 (0,69)	-0,02 [-1,94; 1,90]; 0,980
wunder Mund	253	3,82 (12,19)	11,12 (0,84)	251	4,78 (14,73)	8,74 (0,84)	2,38 [0,06; 4,71]; 0,045 SMD: 0,18 [0,00; 0,35]
Dyspnoe	253	23,54 (20,58)	-2,52 (0,81)	251	26,69 (24,25)	-4,42 (0,82)	1,90 [-0,36; 4,16]; 0,099
periphere Neuropathie	253	7,77 (16,70)	9,08 (0,84)	251	7,17 (16,65)	7,84 (0,85)	1,24 [-1,11; 3,58]; 0,301
Alopezie	253	5,67 (16,76)	6,63 (0,84)	251	9,96 (23,53)	6,44 (0,85)	0,19 [-2,17; 2,55]; 0,874
Symptomatik (PGIS)^l							
	242	1,58 (1,40)	-0,16 (0,05)	248	1,75 (1,47)	-0,24 (0,05)	0,09 [-0,06; 0,23]; 0,230
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^m							
	246	71,94 (18,26)	1,26 (0,79)	249	71,28 (19,47)	2,49 (0,79)	-1,23 [-3,42; 0,96]; 0,272

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Osimertinib + Pemetrexed + Platinhaltige Chemotherapie ^b			Osimertinib			Intervention vs. Kontrolle
	N ^j	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^k (SE)	N ^j	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^k (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^k
EORTC-QLQ-30^m							
körperliche Funktion	253	78,66 (20,30)	1,91 (0,80)	253	75,97 (23,07)	4,62 (0,81)	-2,71 [-4,94; -0,47; 0,018 SMD: -0,21 [-0,39; -0,04]
Rollen- funktion	253	76,94 (25,93)	1,09 (1,06)	253	72,86 (30,01)	3,98 (1,07)	-2,89 [-5,86; 0,08]; 0,056
kognitive Funktion	253	85,64 (16,20)	-2,75 (0,72)	253	85,51 (19,88)	-0,43 (0,72)	-2,32 [-4,31; -0,32; 0,023 SMD: -0,20 [-0,38; -0,03]
emotionale Funktion	253	74,60 (20,40)	6,22 (0,78)	253	74,47 (21,90)	7,45 (0,79)	-1,23 [-3,42; 0,95]; 0,268
soziale Funktion	253	75,69 (23,50)	0,09 (1,01)	253	74,18 (27,87)	5,40 (1,01)	-5,31 [-8,12; -2,51]; < 0,001 SMD: -0,33 [-0,51; -0,16]
globaler Gesundheits- status	253	65,91 (19,45)	3,04 (0,80)	253	63,77 (21,56)	5,51 (0,80)	-2,47 [-4,69; -0,25; 0,029 SMD: -0,19 [-0,37; -0,02]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Osimertinib + Pemetrexed + Platinhaltige Chemotherapie		Osimertinib		Intervention vs. Kontrolle
	N ^c	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N ^c	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	RR [95 %-KI] p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	276	– 276 (100)	275	– 268 (97,5)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	276	– 104 (37,7)	275	– 53 (19,3)	1,96 [1,47; 2,60]; < 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse ^f					
	276	– 176 (63,8)	275	– 75 (27,3)	2,34 [1,89; 2,89]; < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ^g					
	276	– 132 (47,8)	275	– 17 (6,2)	7,74 [4,80; 12,46]; < 0,001
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten				
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgeweb es (SOC, UEs)	276	– 191 (69,2)	275	– 184 (66,9)	1,03 [0,92; 1,16]; 0,602
ILD und Pneumonitis ^h (PTs, schwere UEs ^f)	276	– 2 (0,7)	275	– 5 (1,8)	0,40 [0,08; 2,04]; 0,268
kardiale Effekte ⁱ (SMQs, schwere UEs ^f)	276	– 12 (4,3)	275	– 3 (1,1)	3,99 [1,14; 13,97]; 0,020
Appetit vermindert (PT, UEs)	276	– 85 (30,8)	275	– 26 (9,5)	3,26 [2,17; 4,89]; < 0,001
allgemeine Erkrankungen und	276	– 10 (3,6)	275	– 2 (0,7)	4,98 [1,10; 22,53]; 0,021

Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs ^f)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs)	276	– 18 (6,5)	275	– 0 (0,0)	36,87 [2,23; 608,72]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs ^f)	276	– 20 (7,2)	275	– 4 (1,5)	4,98 [1,73; 14,39]; < 0,001
Untersuchungen (SOC, SUEs)	276	– 10 (3,6)	275	– 1 (0,4)	9,96 [1,28; 77,31]; 0,006

a. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

b. Cisplatin / Carboplatin

c. Angaben zur Mortalität beziehen sich auf die Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Angaben zu Nebenwirkungen beziehen sich auf die Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Kontrollarm, die mindestens 1 Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (276 vs. 275 Patientinnen und Patienten).

d. für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: eigene Berechnung von RR, 95 %-KI und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)

e. Analyse mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach Abstammung (chinesisch / asiatisch vs. nicht chinesisch / asiatisch vs. nicht asiatisch), WHO-PS (0 vs. 1) und Methode der Gewebetestung (zentral vs. lokal).

f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

g. Abbruch mindestens einer Komponente

h. PT-Sammlung des pU (enthaltene PTs: akute interstitielle Pneumonitis, Alveolitis, diffuse alveoläre Schädigung, idiopathische Lungenfibrose, interstitielle Lungenerkrankung, Lungenerkrankung, organisierende Pneumonie, Pneumonitis, pulmonale Toxizität und Lungenfibrose; davon sind folgende PTs aufgetreten: interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, organisierende Pneumonie)

i. operationalisiert über die SMQs Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie

j. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

k. MMRM (enthält Daten zu allen Erhebungszeitpunkten bis einschließlich Woche 100) mit Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie Baselinewert als Kovariate und Interaktion zwischen Baseline und Visite

l. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

m. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand / bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen; Erstlinienbehandlung

circa 840 bis 2 720 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tagrisso (Wirkstoff: Osimertinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Oktober 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Osimertinib soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Wird die Anwendung von Osimertinib in Betracht gezogen, muss der EGFR-Mutationsstatus mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen; Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie	
Osimertinib + Pemetrexed + Cisplatin	
Osimertinib	66 095,17 €
Pemetrexed	18 617,48 €
Cisplatin	461,88 €
Gesamt	85 174,53 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	264,62 € - 323,03 €
Osimertinib + Pemetrexed + Carboplatin	
Osimertinib	66 095,17 €
Pemetrexed	18 617,48 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Carboplatin	1 451,04 €
Gesamt	86 163,69 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	133,64 € - 186,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19)	
Afatinib	30 932,71 €
Osimertinib als Monotherapie	
Osimertinib	66 095,17 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie					
Osimertinib + Pemetrexed + Cisplatin					
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €
Osimertinib + Pemetrexed + Carboplatin					
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen; Erstlinienbehandlung

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Februar 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 20.03.2025 B2

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. Juli 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Osimertinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 7. Januar 2025 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Osimertinib
- **Handelsname:** Tagrisso
- **Therapeutisches Gebiet:** Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-08-01-D-1082)

Modul 1

(PDF 469,08 kB)

Modul 2

(PDF 483,64 kB)

Modul 3

(PDF 1.009,52 kB)

Modul 4

(PDF 4,66 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 3,77 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4,31 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1107/>

07.11.2024 - Seite 1 von 4

TAGRISSO ist angezeigt in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen; Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platin-basierter Chemotherapie:

- Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19) oder
- Osimertinib

Stand der Information: Juli 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,08 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 244,79 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2024
 - Mündliche Anhörung: 09.12.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.12.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2024** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Osimertinib - 2024-08-01-D-1082*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 09.12.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.12.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Februar 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.03.2016](#) ([Verfahren abgeschlossen](#))

[Verfahren vom 01.05.2017](#) ([Verfahren abgeschlossen](#))

[Verfahren vom 15.07.2018](#) ([Verfahren abgeschlossen](#))

[Verfahren vom 01.07.2021](#) ([Verfahren abgeschlossen](#))

[Verfahren vom 01.07.2024](#) ([Beschlussfassung wird vorbereitet](#))

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. Dezember 2024 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Osimertinib

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	22.11.2024
BeiGene Germany GmbH	14.11.2024
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	20.11.2024
MSD Sharp & Dohme GmbH	20.11.2024
Amgen GmbH	21.11.2024
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	21.11.2024
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.11.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2024
Johnson & Johnson	22.11.2024
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP)*	23.11.2024

*verfristet

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Fr. Dr. Glinzer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. PD. Dr. Schmid-Bindert	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Sendelbeck	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Specht	ja	nein	nein	nein	nein	ja
BeiGene Germany GmbH						
Hr. Dr. Pägelow	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Reinart	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Fr. Dr. Meyer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Schneider	ja	ja	ja	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Griß	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Haneder	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Amgen GmbH						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Fr. Glas	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Ramming	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Hr. Pütz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Schieber	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Dr. Kähm	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Russkamp	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Johnson & Johnson						
Hr. Bilyy	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Kerßenboom	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)						
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP)*						
Hr. PD. Dr. Eberhardt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Griesinger	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22. November 2024
Stellungnahme zu	Osimertinib/Tagrisso®
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der am 01.11.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Osimertinib (Tagrisso®) Stellung (Vorgangsnummer 2024-08-01-D-1082) (1). <i>Osimertinib ist zugelassen in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen (2).</i> Die hier vorliegende Kombinationstherapie (Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie [nachfolgend Osimertinib+Chemo]) stellt eine intensivierte Erstlinien-Therapiealternative für Patient:innen mit Eignung für eine Chemotherapie und bei Vorliegen von ungünstigen prognostischen Faktoren dar, zum Beispiel wenn das Risiko für eine Krankheitsprogression aufgrund von vorliegenden zentralen Nervensystem (ZNS)-Metastasen oder einer L858R-Mutation als relevant erhöht eingeschätzt wird (3). In der Studie FLAURA-2 wurde eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patient:innen gezeigt. Das Risiko zu versterben,	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wurde unter der Therapie mit Osimertinib+Chemo im Vergleich zum Kontrollarm um 25% verringert, der Unterschied ist statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,75 [0,57; 0,97]; p=0,0280). In der Subgruppe von Patient:innen mit „ZNS-Metastasen zu Baseline“ war das Risiko zu versterben unter der Therapie mit Osimertinib+Chemo im Vergleich zum Kontrollarm sogar um 41% statistisch signifikant verringert (HR [95%-KI]: 0,59 [0,40; 0,87]; p=0,0075) (4). Das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie Osimertinib+Chemo ist im Allgemeinen vorhersehbar und entspricht den bekannten Sicherheitsprofilen der einzelnen Arzneimittel. Nach Beendigung der Chemotherapiezyklen zeigt sich, dass die Chemotherapie-spezifischen unerwünschten Ereignisse (UE) im zeitlichen Verlauf der Therapie in Häufigkeit des Auftretens und Intensität abnehmen (4). Aus Sicht von AstraZeneca ist anhand dieser Ergebnisse ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) <i>Osimertinib</i> abzuleiten. Im Folgenden wird AstraZeneca zu einzelnen spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung Stellung nehmen: 1. Der behördlich geforderte Datenschnitt zum Gesamtüberleben war zulassungsrelevant und ist somit für die Nutzenbewertung heranzuziehen 2. Der Einsatz von Folgetherapien war in der Studie FLAURA-2 adäquat und leitliniengerecht 3. Kein geringerer Nutzen bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) für Patient:innen <65 Jahre	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 35 Z. 8 ff.	Der behördlich geforderte Datenschnitt zum Gesamtüberleben war zulassungsrelevant und ist somit für die Nutzenbewertung heranzuziehen <u>IQWiG-Nutzenbewertung</u> <i>„Der pU stellt in Modul 4 A für alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Endpunkte Auswertungen zum 2. Datenschnitt dar, mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben. Zu diesem Endpunkt stellt der pU in Modul 4 A Auswertungen zum 3. Datenschnitt dar. Ergebnisse zu diesem Endpunkt für den 2. Datenschnitt liegen ausschließlich in Modul 5 vor.</i> <i>Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Zum einen lässt sich anhand der vom pU vorgelegten Informationen nicht überprüfen, ob der 3. Datenschnitt, wie vom pU angegeben, auf Anforderung der EMA erstellt wurde und damit für die Nutzenbewertung geeignet ist. [...]“</i>	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.8: [...] Der pharmazeutische Unternehmer führt zum zweiten Datenschnitt keine Analysen zum Gesamtüberleben durch. Im Dossier sind für den dritten Datenschnitt ausschließlich Analysen zum Gesamtüberleben durchgeführt worden. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen aus dem nicht präspezifizierten dritten Datenschnitt sind unvollständig, da ausschließlich Ergebnisse zum Gesamtüberleben dargestellt und Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Morbidität und Nebenwirkungen nicht vorgelegt worden sind. Gemäß den Angaben im Dossier wurden zum zweiten Datenschnitt noch etwa 50 % der Patientinnen und Patienten mit der Studienmedikation behandelt und somit für die Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen weiterbeobachtet. Obwohl die Behandlung mit platinhaltiger Chemotherapie zu Therapiebeginn erfolgte, verbleiben Unsicherheiten, ob zwischen dem zweiten und dritten Datenschnitt noch Ereignisse in den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen in einem potenziell relevanten Umfang

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Position AstraZeneca:</u> Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurden von der Europäischen Arzneimittelkommission (EMA) aktualisierte Daten zum Gesamtüberleben gefordert, woraufhin am 08.01.2024 ein Datenschnitt durchgeführt wurde. Dass dieser Datenschnitt zum Gesamtüberleben einer EMA-Vorgabe folgte, ist anhand des Joint Response Assessment Report (JAR) vom 19.04.2024 und des European Public Assessment Report (EPAR) eindeutig nachzuvollziehen (5, 6). Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben stellen somit den aktuellsten Datenschnitt zum Gesamtüberleben dar und wurden explizit von der EMA herangezogen, um die Zulassung zu erteilen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der behördlich angeforderte Datenschnitt vom 08.01.2024 ist aus Sicht von AstraZeneca bewertungsrelevant und muss zur Ableitung und Quantifizierung des Zusatznutzens des Gesamtüberlebens herangezogen werden.	hinzugekommen sind. Daher wird der dritte Datenschnitt (Daten zum Gesamtüberleben) für die vorliegende Bewertung nur ergänzend betrachtet.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 20 Z. 10 ff.	Der Einsatz von Folgetherapien war in der Studie FLAURA-2 adäquat und leitliniengerecht <u>IQWiG-Nutzenbewertung</u> <i>„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:</i> <i>• Eine Weiterbehandlung mit Osimertinib über den Krankheitsprogress hinaus erfolgte für ca. 85 % der Patientinnen und Patienten mit einem Krankheitsprogress. [...]</i> <i>• Es fehlen Angaben dazu, warum etwa 40 % der Patientinnen und Patienten mit Progression keine Folgetherapie erhalten haben. [...]</i> <i>• Ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten erhielt im Rahmen einer Folgetherapie eine Behandlung mit einem EGFR-TKI [...]</i> <i>• Eine Re-Biopsie zur Testung auf Resistenzmutationen (was entsprechend der Leitlinie zur weiteren Therapiewahl empfohlen</i>	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens , S.8: [...] Zu den Folgetherapien In der Studie FLAURA-2 war eine Fortsetzung der Studienbehandlung nach Krankheitsprogression möglich, wenn nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers ein klinischer Nutzen bestand und keine Abbruchkriterien vorlagen. In der Studie wurden circa 85 % der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression mit Osimertinib weiterbehandelt. Diese Fortsetzung der Behandlung mit Osimertinib entspricht nicht der Empfehlung der Fachinformation zu Osimertinib. Demgegenüber entspricht laut Stellungnahme der Fachgesellschaften eine Fortsetzung der Behandlung mit Osimertinib über den Progress in der Bildgebung hinaus der Versorgungsrealität. Damit wird eine Umstellung auf eine stärker belastende Therapie bei vielen klinisch asymptomatischen Patientinnen und Patienten bis zu einem klinischen Progress verzögert.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>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.“</i> <u>Position AstraZeneca:</u> Der Einsatz von Folgetherapien in der Studie FLAURA-2 erfolgte gemäß den Leitlinien und bildet die Versorgungsrealität adäquat ab. Behandlung über den radiologischen Progress hinaus („treatment beyond progression“) In der klinischen Praxis stellt der radiologische Progress nach RECIST 1.1 nicht die alleinige Basis für eine (Folge-)Therapieentscheidung dar. Das Einleiten einer Folgetherapie liegt im Ermessen des behandelnden Arztes/der behandelnden Ärztin und richtet sich außerdem nach dem klinischen Bild der Patient:innen. Das bedeutet, dass auch eine Weiterbehandlung mit dem Erstlinienregime erwogen werden kann (7). Gemäß der S3-Leitlinie sowie internationaler Leitlinien wird die Therapie mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-	Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie sieht eine Folgetherapie nach klinischem Progress und damit nach ärztlichem Ermessen vor. Dazu wird in der S3-Leitlinie ausgeführt, dass bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit EGFR-Mutationen Oligoprogressionen relativ häufig vorkommen, die sich durch Lokaltherapien, vorwiegend Bestrahlung oder Operation, behandeln lassen. Ein derartiger Einsatz von ablativen Verfahren unter Fortführung der bisherigen molekular-zielgerichteten Systemtherapie hat in mehreren retrospektiven Studien zu einem Hinauszögern des Systemtherapiewechsels von circa 5-10 Monate im Median geführt und ist stets vor einem Wechsel der Systemtherapie zu prüfen. Anhand der Angaben zu den Folgetherapien ist zudem auffällig, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten einen EGFR-TKI als Folgetherapie erhielt, was nicht den Empfehlungen der Leitlinie entspricht.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tyrosinkinaseinhibitoren (EGFR-TKI) als „treatment beyond progression“ empfohlen (8-11). Dabei soll sich mehr am klinischen als am radiologischen Progress orientiert werden (siehe S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, S. 310 (8)). Entsprechend dieser Empfehlungen war eine Therapie über den radiologischen Progress hinaus gemäß klinischem Studienprotokoll (CSP) zulässig, sofern Patient:innen von einer Weiterbehandlung profitierten (7). In der Studie FLAURA-2 wurden 85% der Patient:innen (bezogen auf beide Studienarme, siehe Tabelle 1) im Median weniger als 2 Monate über den radiologischen Progress hinaus behandelt (siehe Tabelle 29 des klinischen Studienberichtes (CSR) (12)). Dies stellt jedoch keine Limitation der Studie dar und ist Ausdruck der gängigen klinischen Praxis (8-11).	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Einsatz von Folgetherapien Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts zum progressionsfreien Überleben (PFS; Datenschnitt: 03.04.2023) hatten 58,2% der Patient:innen im Osimertinib+Chemo Studienarm und 63,6% der Patient:innen im Osimertinib Studienarm eine Folgetherapie erhalten (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2). Für die deutsche Versorgungsrealität zeigt die deutsche Kohorte der prospektiven Real-World-Studie MYKONOS, basierend auf dem CRISP-Register, für die Erstlinientherapie mit Osimertinib, dass lediglich 40,3% der Patient:innen eine Folgetherapie erhalten (50 Patient:innen mit Folgetherapie von 124 Patient:innen mit klinischem Progress (13, 14)). Weiterhin hatte sich schon in früheren EGFR-TKI-Studien und Übersichtsarbeiten gezeigt, dass üblicherweise nur rund 60% der Patient:innen eine Zweitlinientherapie erhalten (15-21). Aus der, dem Nutzendossier zur Studie FLAURA zugrundeliegenden Studienpublikation, wird zudem ersichtlich, dass der Anteil der Patient:innen mit Folgetherapien mit der Studie FLAURA-2 vergleichbar ist (22). Dabei ist anzumerken, dass der Kontrollarm der Studie FLAURA-2 dem gleichen Regime, wie dem Interventionsarm der	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie FLAURA entspricht (Osimertinib-Monotherapie). Die frühe Nutzenbewertung der Studie FLAURA und die Ableitung des beträchtlichen Zusatznutzens waren im Verfahren mit der Vorgangsnummer 2018-07-15-D-369 ohne Einschränkungen möglich. Für die rund 40% der Patient:innen die keine Folgetherapie erhalten, können die Gründe vielfältig sein. Dies kann z.B. auf Patient:innenwunsch oder verschlechterten Allgemeinzustand der Patient:innen zurückzuführen sein. Gemäß S3-Leitlinie stellt die Lokaltherapie, meist in Form einer Bestrahlung oder einer Operation der Patient:innen, unter Fortsetzung der bisherigen zielgerichteten Therapien, eine weitere Behandlung dar (8). Der Anteil an Patient:innen, der in der Studie FLAURA-2 mit einer lokalen Bestrahlung weiter behandelt wurde beträgt 7,7% (siehe S. 84 des CSR (12)). EGFR-TKI in der Zweitlinie Die Wahl der Folgetherapien richtet sich in erster Linie danach, ob eine therapierbare Resistenzmutation nachgewiesen werden kann. Liegt ein solcher Nachweis nicht vor, soll gemäß S3-Leitlinie auf eine Chemoimmuntherapie oder andere systemische Therapien zurückgegriffen werden, die ansonsten bei Patient:innen ohne Treibermutation empfohlen werden (8).	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei Vorliegen von Resistenzmutationen soll, wenn möglich, zielgerichtet behandelt werden (8, 23). Da die Anzahl der verfügbaren zielgerichteten Therapien limitiert ist, wird der Einschluss von Patient:innen in klinische Studien oder der Einsatz von zulassungsüberschreitenden Therapien empfohlen. Dies kann nach Ermessen des Arztes/der Ärztin auch den Einsatz von EGFR-TKI als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren zielgerichteten Therapien oder Chemotherapie umfassen, um neben den resistenten Klonen verbleibende EGFR-TKI-sensitive Klone mit der ursprünglichen Treibermutation zu erfassen. Diese Vorgabe wurde in der Studie FLAURA-2 gemäß der klinischen Praxis und den Leitlinien umgesetzt. Dabei erfolgten im CSP keine Vorgaben zum Einsatz von Folgetherapien (7). Über beide Studienarme erhielten 25 Patient:innen (16,9%; 25 von 148 Patient:innen mit Folgetherapie) in der Zweitlinie einen EGFR-TKI, davon 15 Patient:innen in Kombination (entspricht 10,1%; 15 von 148 Patient:innen mit Folgetherapie; siehe Tabelle 3).	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ein vergleichbarer Anteil von EGFR-TKI in der Zweitlinie zeigt sich ebenfalls in der deutschen Versorgungsrealität. Von 50 Patient:innen, die in der deutschen Kohorte der Studie MYKONOS auf eine Zweitlinientherapie eingestellt wurden, erhielten 8 Patient:innen einen EGFR-TKI (16%; 8 von 50 Patient:innen; (13, 14)). Rebiopsie-Rate Basierend auf dem CSR können keine Aussagen zur Rebiopsie-Rate getroffen werden. Das IQWiG referenziert inadäquat eine vorläufige explorative retrospektive Analyse der Studie FLAURA-2 zum Nachweis von Resistenzmechanismen basierend auf den bis zum 15.12.2022 zur Verfügung stehenden circulating tumor DNA-Proben (ctDNA; Liquid Biopsy) der ersten progredienten Patient:innen (24). Diese explorative retrospektive Analyse war nicht die Grundlage für die individuelle Therapieentscheidung des Prüfarztes/der Prüfarztin nach einem Progress. Gemäß der S3-Leitlinie soll eine Beurteilung anhand einer Plasmaprobe nur dann erfolgen, wenn keine Gewebebiopsie entnommen werden kann (8).	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Gesamtschau erfolgte die Behandlung über den radiologischen Progress hinaus („treatment beyond progression“) sowie der Einsatz von Zweitlinientherapien leitliniengerecht und spiegelt die Realversorgung wider. Eine Aussage zur Rebiopsie-Rate kann nicht getroffen werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Folgetherapien in der Studie FLAURA-2 erfolgten leitliniengerecht und stehen im Einklang mit der deutschen Versorgungsrealität für Patient:innen im fortgeschrittenen nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), sodass robuste Aussagen zum Zusatznutzen möglich sind.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 64 ff. Z. 36 ff.	Kein geringerer Nutzen bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) für Patient:innen <65 Jahre <u>IQWiG-Nutzenbewertung</u> <i>„Für den Endpunkt SUEs zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten <65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.“</i> <u>Position AstraZeneca:</u> Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE waren in der Studie FLAURA-2 nicht präspezifiziert (25). Die Studie FLAURA-2 war weder auf Subgruppenanalysen gepowert, noch für multiples Testen adjustiert, sodass die Aussagekraft der durchgeführten Analysen ohne Einordnung der medizinischen Sinnhaftigkeit nicht bewertet werden sollte.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens , S.11 ff.: [...] <u>Nebenwirkungen</u> <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>Schwere Unterwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 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. <i>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</i> Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib in

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus der hohen Anzahl an geforderten Subgruppenanalysen können zufällige statistische Signifikanzen bei den Interaktionstests resultieren. Dabei ist zu beachten, dass die Effekte in den Subgruppen Alter >65 Jahre und <65 Jahre gleichgerichtet sind und sich die Effektmodifikation weder in anderen Sicherheitsendpunkten noch in den von AstraZeneca vorgelegten Ereigniszeitanalysen widerspiegelt, sondern lediglich in den vom IQWiG nachberechneten Binäranalysen. Im vorliegenden Gesamtkontext bestehen darüber hinaus keine medizinisch-wissenschaftlichen Hinweise auf Unterschiede aufgrund des kalendarischen Alters bei der Ausprägung von Nebenwirkungen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bei dem vorliegenden Ergebnis handelt es sich um einen statistischen Zufallsbefund ohne bekannte klinische Rationale. Aus Sicht von AstraZeneca ist dieser zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht heranzuziehen.	Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. <i>PRO-CTCAE</i> Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen im Dossier keine geeigneten Daten vor. <i>Spezifische Unterwünschte Ereignisse</i> <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) und ILD und Pneumonitis (schwere UEs)</i> 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. <i>Kardiale Effekte (schwere UEs)</i> Für den Endpunkt kardiale Effekte (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. <i>Weitere spezifische UEs</i>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1874. Osimertinib (NSCLC, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40mg/80mg Filmtabletten [Stand: Juni 2024]. 2024.
3. Astra Zeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Osimertinib (Tagrisso®). Modul 3A. 2024.
4. Astra Zeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Osimertinib (Tagrisso®) Modul 4A. 2024.
5. European Medicines Agency (EMA). Extension of indication variation assessment report (Request for Supplementary Information). Procedure No. EMEA/H/C/004124/II/0053. Invented name: TAGRISSO. 2023.
6. European Medicines Agency (EMA). Assessment report TAGRISSO. International non-proprietary name: Osimertinib. Procedure No. EMEA/H/C/004124/II/0053. 2024.
7. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Appendix 16.1.1 Osimertinib (AZD9291) - D5169C00001. Appendix 16.1.1 Protocol and Protocol Amendments Version Number 2.0. A Phase III, Open-label, Randomized Study of Osimertinib with or without Platinum Plus Pemetrexed Chemotherapy, as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation-Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (FLAURA2). 2021.
8. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0 - März 2024 - AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2024.
9. Passaro A, Leighl N, Blackhall F, Popat S, Kerr K, Ahn MJ, et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2022;33(5):466-87.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Non–Small Cell Lung Cancer, Version 1.2024. 2024.
11. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2017;28:iv1-iv21.
12. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Osimertinib (AZD9291)-D5169C00001. A Phase III, Open-label, Randomised Study of Osimertinib With or Without Platinum Plus

Pemetrexed Chemotherapy, as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (FLAURA2) - Randomised Period. 2023.

13. Griesinger F, Zacharias S, Steffens P, Schuh R, Hindocha P, Cooper M, et al. Poster 28P. Long-term survival and treatment patterns in patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive advanced NSCLC treated with first-line osimertinib: German cohort of a global real-world observational study. 2024.
14. Griesinger F, Zacharias S, Steffens P, Schuh R, Hindocha P, Cooper M, et al. 28P. Long-term survival and treatment (tx) patterns in patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive (m) advanced NSCLC treated with firstline (1L) osimertinib (osi): German cohort of a global realworld (rw) observational study. ESMO Open. 2024;9(S3):16-7.
15. Marin-Acevedo JA, Pellini B, Kimbrough EO, Hicks JK, Chiappori A. Treatment Strategies for Non-Small Cell Lung Cancer with Common EGFR Mutations: A Review of the History of EGFR TKIs Approval and Emerging Data. Cancers (Basel). 2023;15(3).
16. Chiang A, Fernandes A, Pavilack M, Wu J, Laliberté F, Duh MS, et al. MA15.11. Real World Biomarker Testing and Treatment Patterns in Patients with Advanced NSCLC Receiving EGFR-TKIs. Journal of Thoracic Oncology. 2018;13(10S):410-1.
17. Cuppens K, Lodewyckx L, Demedts I, Decoster L, Colinet B, Deschepper K, et al. Real-World Treatment Patterns, Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Testing and Outcomes in EGFR-Mutated Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients in Belgium: Results from the REVEAL Study. Drugs Real World Outcomes. 2021;8(2):141-52.
18. Gray JE, Thakrar B, Sun P, Maclachlan S, Chehab N, Potter D. 509 P. Treatment (tx) patterns in patients (pts) with lung cancer starting 1st or 2nd generation (1G/2G) EGFR-TKI: A US insurance claims database analysis. Annals of Oncology. 2018;29 (9).
19. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020;382(1):41-50.
20. Roeper J, Falk M, Schatz S, Tiemann M, Sackmann S, Ukena D, et al. P1.01-82. Risk of Not Receiving 2nd Line Therapy is High in EGFR mt+ pts: Real World Data of Certified Lung Cancer Centers on Treatment Sequence in EGFR mt+ pts. Journal of Thoracic Oncology. 2018;13(10S):494–5.
21. Roeper J, Kurz S, Grohe C, Griesinger F. Optimizing therapy sequence to prevent patient attrition in EGFR mutation-positive advanced or metastatic NSCLC. Future Oncol. 2021;17(4):471-86.
22. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113-25.

23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Onkopedia Leitlinien. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2022.
24. Lee CK, Robichaux JP, Jänne PA, Kim S-W, Kobayashi K, Planchard D, et al. Acquired mechanisms of resistance to first-line (1L) osimertinib with or without platinum-based chemotherapy (CT) in EGFR-mutated (EGFRm) advanced NSCLC: Preliminary data from FLAURA2. *Annals of Oncology*. 2023;34(S4):1669-70.
25. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Appendix 16.1.9 Osimertinib (AZD9291) - D5169C00001. Documentation of Statistical Methods and Supporting Statistical Analysis Version 2.0. A Phase III, Open-label, Randomized Study of Osimertinib with or without Platinum Plus Pemetrexed Chemotherapy, as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) MutationPositive, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (FLAURA2) 2023.
26. Astra Zeneca AB. Nachberechnungsdokument Stellungnahme Osimertinib - 2024-08-01-D-1082. 2024.

Anhang zu Punkt 2 der spezifischen Aspekte – Folgetherapien

Tabelle 1: Herleitung der Anteile von Patient:innen mit Folgetherapie gemäß Angaben des CSR der Studie FLAURA-2

Studie	Osimertinib+Chemo (N=279 ^a)	Osimertinib (N=278 ^a)	Gesamt (N=557) ^a
	n (%) ^{b,c}	n (%) ^{b,c}	n (%) ^{b,c,d}
FLAURA-2			
Abbruch der Studienbehandlung	123 (44,1)	151 (54,3)	274 (49,2)
verstorben ^e	25 (9,0)	8 (2,9)	33 (5,9)
RECIST-Progress ^f	95 (34,1)	158 (56,8)	253 (45,4)
mit Behandlung über den radiologischen Progress hinaus („treatment beyond progression“) ^g	81 (85,3)	133 (84,2)	214 (84,6)
Folgetherapie	57 (58,2) ^h	91 (63,6) ⁱ	148 (61,4)
Datenschnitt: 03.04.2023. a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. c: Angaben in % auf eine Nachkommastellen gerundet. d: Die Spalte „Gesamt“, setzt sich aus den Einzelspalten „Osimertinib+Chemo“ sowie „Osimertinib“ zusammen. Die Herleitung der Angaben in % erfolgen analog zu den Rechenschritten der Fußnoten g-i. e: Patient:innen die vor Eintritt eines radiologischen Progresses verstorben sind (siehe CSR, Tabelle 18 (12)). f: Angaben zum RECIST-Progress können Tabelle 18 des CSR entnommen werden (12). g: Teilmenge der Patient:innen mit Behandlung über den radiologischen Progress hinaus („treatment beyond progression“). Mathematische Herleitung der Angaben in %: Osimertinib+Chemo-Arm: 81 Patient:innen*100/95 Patient:innen=85,3% vs. Osimertinib-Arm: 133 Patient:innen*100/158 Patient:innen=84,2%. (Die zugrundeliegenden Angaben können der Tabelle 29 des CSR entnommen werden (12).) h: Patient:innen mit Behandlung nach einem radiologischen Progress. Mathematische Herleitung der Angaben in %: Osimertinib+Chemo-Arm: Schritt 1: 123 Patient:innen-25 verstorbener Patient:innen=98 Patient:innen. Schritt 2: 57 Patient:innen*100/98 Patient:innen=58,2%. (Die zugrundeliegenden Angaben können der Tabelle 16 des CSR entnommen werden (12).) i: Patient:innen mit Behandlung nach einem radiologischen Progress. Mathematische Herleitung der Angaben in %: Osimertinib-Arm: Schritt 1: 151 Patient:innen-8 verstorbener Patient:innen=143 Patient:innen. Schritt 2: 91 Patient:innen*100/143 Patient:innen=63,6%. (Die zugrundeliegenden Angaben können der Tabelle 16 des CSR entnommen werden (12).) Quelle: siehe Tabelle 16, Tabelle 18 und Tabelle 29 des CSR (12).			

Tabelle 2: Erste und zweite Folgetherapie nach der Behandlung (Randomisierungszeitraum – Gesamtpopulation (Full Analysis Set; FAS))

Studie	Osimertinib+Chemo (N=279 ^a)	Osimertinib (N=278 ^a)
	n (%) ^b	n (%) ^b
FLAURA-2		
Abbruch der Studienbehandlung	123 (44,1)	151 (54,3)
Erhalt einer ersten Folgetherapie		
ja	57 (20,4)	91 (32,7)
nein	66 (23,7)	60 (21,6)
Art der ersten Folgetherapie		
Zytotoxische Chemotherapie	37 (13,3) [30,1]	75 (27,0) [49,7]
Platinverbindungen	17 (6,1) [13,8]	71 (25,5) [47,0]
Folsäureanaloga (Pemetrexed)	7 (2,5) [5,7]	43 (15,5) [28,5]
Taxane	22 (7,9) [17,9]	24 (8,6) [15,9]
EGFR-TKI	12 (4,3) [9,8]	13 (4,7) [8,6]
EGFR-TKI der 1. oder 2. Generation	9 (3,2) [7,3]	5 (1,8) [3,3]
EGFR-TKI der 3. Generation	3 (1,1) [2,4]	8 (2,9) [5,3]
Osimertinib	3 (1,1) [2,4]	7 (2,5) [4,6]
Aumolertinib	0	1 (0,4) [0,7]
VEGF Inhibitor – Monoklonaler Antikörper	12 (4,3) [9,8]	32 (11,5) [21,2]
PD-1/PD-L1 Inhibitor – Immunotherapie	7 (2,5) [5,7]	17 (6,1) [11,3]
Andere	8 (2,9) [6,5]	13 (4,7) [8,6]

Studie	Osimertinib+Chemo (N=279 ^a)	Osimertinib (N=278 ^a)
	n (%) ^b	n (%) ^b
Datenschnitt: 03.04.2023. Ein/eine Patient:in kann in mehreren Zeilen gezählt werden, wenn der/die Patient:in mehr als eine Antikrebstherapie nach der Behandlung erhält. Enthält Antikrebstherapien mit einem Startdatum nach dem letzten Dosierungsdatum der Studienbehandlung. <u>Hinweis:</u> Eine Behandlung nach Progress wird nicht als Folgetherapie gezählt. a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Die Anzahl der Patient:innen wird mit Prozentangaben (%) dargestellt, die als Anteil der Patient:innen in der FAS und zweitens [%] als Anteil der Patient:innen, die die randomisierte Studienbehandlung abgebrochen haben, berechnet werden. Quelle: Tabelle 17 des CSR (12)		

Tabelle 3: Zusammenfassung Folgetherapie-Regime in der Zweitlinie (Gesamtpopulation (Full Analysis Set; FAS))

Folgetherapie	Anzahl Patient:innen (%)	
	Osimertinib+Chemo (N=279)	Osimertinib (N=278)
Jede Folgetherapie	57 (20,4)	91 (32,7)
Abbv 637 + Osimertinib	0	1 (0,4)
Afatinib	3 (1,1)	0
Amivantamab + verblindete Therapie + Carboplatin + Lazertinib + Pemetrexed Dinatrium	0	1 (0,4)
Atezolizumab	1 (0,4)	0
Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatin + Coix Lacryma-Jobi Subsp. Ma-Yuen Samen + Paclitaxel Nanopartikel mit Albumin-Bindung + Pemetrexed Dinatrium + Sintilimab + SKB 264	1 (0,4)	0
Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel	4 (1,4)	12 (4,3)
Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatin + Pemetrexed	0	3 (1,1)
Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatin + Pemetrexed Dinatrium Heptahydrat	0	1 (0,4)
Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid	1 (0,4)	0
Atezolizumab + Carboplatin + Paclitaxel + Paclitaxel Nanopartikel mit Albumin-Bindung	0	1 (0,4)
Aumolertinib Mesilat + Bevacizumab + Carboplatin + Pemetrexed Dinatrium	0	1 (0,4)
Aumolertinib Mesilat + Endostatin	0	1 (0,4)
Bevacizumab	1 (0,4)	0
Bevacizumab + Carboplatin + Cordyceps Sinensis; Coridius Chinensis; Curcuma Longa Rhizome; Dolomiaea Costus; Ferula Sinkiangensis Harz; Rheum Palmatum Rhizome; Syzygium Aromaticum Blütenknospe; Terminalia Chebula Frucht + Dinatrium Cantharidinate; Pyridoxin Hydrochlorid + Pemetrexed Dinatrium	0	1 (0,4)
Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel	0	2 (0,7)

Folgetherapie	Anzahl Patient:innen (%)	
	Osimertinib+Chemo (N=279)	Osimertinib (N=278)
Bevacizumab + Carboplatin + Pemetrexed	2 (0,7)	5 (1,8)
Bevacizumab + Carboplatin + Pemetrexed Dinatrium	0	3 (1,1)
Bevacizumab + Carboplatin + Pemetrexed Dinatrium + Sintilimab	0	1 (0,4)
Bevacizumab + Carboplatin + Dinatrium Heptahydrat	0	1 (0,4)
Bevacizumab + Carboplatin + Vinorelbin Tartrat	1 (0,4)	0
Bevacizumab + Docetaxel	1 (0,4)	0
Bevacizumab + Erlotinib Hydrochlorid	0	1 (0,4)
Bevacizumab + Nedaplatin + Pemetrexed	0	1 (0,4)
Bevacizumab + Osimertinib + Paclitaxel	1 (0,4)	0
Bevacizumab + Paclitaxel	0	1 (0,4)
Bevacizumab + Paclitaxel Nanopartikel mit Albumin-Bindung	1 (0,4)	0
Bevacizumab + Vinorelbin Tartrat	1 (0,4)	1 (0,4)
Verblindete Therapie + Carboplatin + Pemetrexed	0	1 (0,4)
Capmatinib + Gefitinib	0	1 (0,4)
Carboplatin + Durvalumab + Etoposid	0	1 (0,4)
Carboplatin + Gemcitabin	1 (0,4)	4 (1,4)
Carboplatin + Gimeracil; Oteracil Kalium; Tegafur + Pemetrexed Dinatrium Heptahydrat	1 (0,4)	0
Carboplatin + Osimertinib + Pemetrexed Dinatrium Heptahydrat	0	1 (0,4)
Carboplatin + Osimertinib Mesilat + Pemetrexed	0	1 (0,4)
Carboplatin + Paclitaxel	1 (0,4)	7 (2,5)

Folgetherapie	Anzahl Patient:innen (%)	
	Osimertinib+Chemo (N=279)	Osimertinib (N=278)
Carboplatin + Paclitaxel + Pembrolizumab	1 (0,4)	0
Carboplatin + Paclitaxel Nanopartikel mit Albumin-Bindung	1 (0,4)	0
Carboplatin + Pemetrexed	3 (1,1)	13 (4,7)
Carboplatin + Pemetrexed Dinatrium	0	2 (0,7)
Carboplatin + Pemetrexed Dinatrium Hemipentahydrat	0	2 (0,7)
Carboplatin + Pemetrexed Heptahydrat	0	2 (0,7)
Cisplatin + Etoposid	1 (0,4)	0
Cisplatin + Etoposid + Osimertinib	0	1 (0,4)
Cisplatin + Osimertinib + Paclitaxel + Pemetrexed	0	1 (0,4)
Cisplatin + Osimertinib + Pemetrexed	0	2 (0,7)
Cisplatin + Pemetrexed	0	2 (0,7)
Cisplatin + Pemetrexed Dinatrium Hemipentahydrat	0	1 (0,4)
Coix Lacryma-Jobi Subsp. Ma-Yuen Samen + Gefitinib	1 (0,4)	0
Crizotinib + Osimertinib	0	1 (0,4)
Datopotamab Deruxtecan	2 (0,7)	0
Docetaxel	10 (3,6)	0
Docetaxel + Osimertinib	1 (0,4)	0
EGFR-TKI Inhibitoren + Osimertinib	1 (0,4)	0
Erlotinib	2 (0,7)	2 (0,7)
Erlotinib + Paclitaxel	1 (0,4)	0

Folgetherapie	Anzahl Patient:innen (%)	
	Osimertinib+Chemo (N=279)	Osimertinib (N=278)
Erlotinib + Pemetrexed	1 (0,4)	0
Erlotinib Hydrochlorid	1 (0,4)	0
Gefitinib	1 (0,4)	1 (0,4)
Gemcitabin	1 (0,4)	0
Gemcitabin + Vinorelbin	0	1 (0,4)
Antineoplastische Prüfpräparate	1 (0,4)	0
Antineoplastische Prüfpräparate + Osimertinib	1 (0,4)	0
Prüfpräparat + Osimertinib Mesilat	1 (0,4)	0
Osimertinib + Patritumab Deruxtecan	0	1 (0,4)
Osimertinib + Tepotinib	0	1 (0,4)
Paclitaxel Nanopartikel mit Albumin-Bindung	1 (0,4)	0
Patritumab Deruxtecan	1 (0,4)	4 (1,4)
Pembrolizumab	1 (0,4)	0
Vinorelbin-Tartrat	2 (0,7)	0
Datenschnitt: 03.04.2023 Gleichzeitig eingenommene Medikamente werden in derselben Zeile zusammengefasst. Quelle: (26)		

5.2 Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH

Datum	14.11.2024
Stellungnahme zu	Osimertinib/Tagrisso® IQWiG-Bericht – Nr. 1874 Projekt: A24-77 Version: 1.0 Stand: 29.10.2024 Veröffentlichung: 01.11.2024
Stellungnahme von	<i>BeiGene Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die BeiGene Germany GmbH möchte im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Osimertinib nach § 35a SGB V (2024-08-01-D-1082) für die Kombination mit Pemetrexed und platin-haltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen nehmen. Hierzu wird auf den folgenden Aspekt der Nutzenbewertung näher eingegangen: - Therapie und Therapeutischer Bedarf	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
Therapie und Therapeutischer Bedarf Lungenkarzinome repräsentieren primär pulmonale epitheliale Malignome (1). Im Jahr 2020 erkrankten 22.590 Frauen und 34.100 Männer an bösartigen Tumoren der Lunge. Davon verstarben 17.066 Frauen und 27.751 Männer an dieser Erkrankung (2). Damit stellt Lungenkrebs bei Männern die häufigste und bei Frauen die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache dar. Lungenkrebs gehört zu den prognostisch ungünstigen Tumoren, was sich in einer niedrigen relativen 5-Jahres-Überlebensrate von rund 25 % bei Frauen und 19 % bei Männern ausdrückt (2). In den fortgeschrittenen Stadien IIIB bis IV ist eine Kuration der Patienten in der Regel nicht möglich, weshalb eine Krankheitskontrolle im Vordergrund eines Therapiealgorithmus steht. Eine Therapie sollte entsprechend ein effektives klinisches Ansprechen und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie des progressionsfreien Überlebens bei gleichzeitiger Verbesserung der	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lebensqualität zu erhalten. Zielgerichtete Wirkstoffe haben in den vergangenen Jahren dabei eine zentrale Rolle eingenommen und klassische Chemotherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet weitestgehend ersetzt, da sie in der Regel eine sowohl höhere Wirksamkeit als auch ein gut handhabbares Sicherheitsprofil aufweisen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2022.
2. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg), Zentrum für Krebsregisterdaten (Hrsg) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). 2023.

5.3 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	22.11.2024
Stellungnahme zu	Osimertinib/Tagrisso®
Stellungnahme von	<i>Daiichi Sankyo Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.11.2024 die Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Bericht-Nr. 1874) von Osimertinib (Tagrisso®) in der Indikation Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, veröffentlicht. Die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (nachfolgend Daiichi Sankyo) entwickelt und vertreibt Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC. Daiichi Sankyo nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nach dem 5. Kapitel § 19 Absatz 1 VerfO Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V von Osimertinib (Tagrisso®).	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
<u>Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (PFS)</u> Daiichi Sankyo folgt der Einschätzung des IQWiG nicht, dass der Endpunkt progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS) als nicht patientenrelevant einzustufen ist und führt dazu folgendes aus: Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Heilung für die Patient*innen häufig nicht mehr möglich. Für diese Patient*innen ist das Ziel, den aktuellen Gesundheitszustand möglichst lange aufrechtzuerhalten und die Lebensqualität durch Verzögerung der Krankheitsprogression zu	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens , S.9: [...] <u>Morbidität</u> <i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i> Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie FLAURA-2 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung oder ab der ersten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bewahren (1). Eine Progression der Erkrankung hat dabei unmittelbare Konsequenzen für die Patient*innen: Sofern überhaupt noch weitere Therapieoptionen zur Verfügung stehen, erfolgt der Wechsel auf die nächstfolgende Therapielinie, mit potenziell zusätzlichen Nebenwirkungen und Komplikationen durch die Folgebehandlung. Dabei verringern sich die möglichen Therapieoptionen mit jeder gescheiterten Therapielinie. Studien haben zudem einen direkten Zusammenhang zwischen dem PFS und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei onkologischen Indikationen aufgezeigt. Ein längeres PFS ist für Patienten mit einer längeren Zeitspanne bei besserer Lebensqualität assoziiert (2). Untersuchung zeigen zudem, dass allein das Wissen um eine Progression der Erkrankung für die Patient*innen eine enorme psychische Belastung bedeutet (3, 4). Im europäischen Vergleich verschiedener Health Technology Assessment (HTA)-Behörden fällt auf, dass ausschließlich in Deutschland der Endpunkt PFS konsequent abgelehnt wird (5). Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hingegen betrachtet eine Verlängerung des PFS als patientenrelevant, vorausgesetzt, der positive Effekt überwiegt mögliche Toxizitäts- oder Verträglichkeitsprobleme und es zeigen sich keine gegenläufigen Effekte beim Gesamtüberleben (OS) (6). Diese Einschätzung wird von Vertretern des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geteilt, die das progressionsfreie Überleben auch ohne belastbare Daten zum OS als klinisch relevanten Endpunkt erachten, der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels	Dosis der Studienbehandlung für den Sicherheits-Run-In bis zur objektiven Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 durch die Prüferinnen und Prüfer. Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall potenziell von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann. Das verlängerte PFS unter Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie war in der Studie FLAURA-2 nicht mit

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gleichermaßen adressiert (7). Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) erkennt das PFS als eigenständigen, klinisch relevanten Endpunkt an, der im Rahmen der Nutzenbewertung bei der Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie zu berücksichtigen ist (8). Das Progressionsfreie Überleben ist daher aus Sicht von Daiichi Sankyo aufgrund der direkten Therapie- und Patientenrelevanz in Übereinstimmung mit den europäischen Zulassungsbehörden und dem aktuellen Erkenntnisstand als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten.	einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien – mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D, et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. *J Clin Oncol*. 2015;33(9):1008-14.
2. Thong MS, Mols F, Coebergh JW, Roukema JA, van de Poll-Franse LV. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2009;3(3):164-73.
3. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. *Recent Results Cancer Res*. 2014;197:11-29.
4. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*. 2004;91(3):504-11.
5. Bleß H-H, Muth M. Patientenrelevanz von Endpunkten in onkologischen Studien – Vorschläge zur Vermeidung von Versorgungsrisiken in der Onkologie am Beispiel von Brustkrebserkrankungen der Frau 2017. Available from: https://www.iges.com/sites/igesgroup/iges.de/myzms/content/e6/e1621/e10211/e22175/e22234/e22243/e22245/attr_objjs22370/IGES_Whitepaper_PFS_2017_ger.pdf Access Date: 18.11.2024.
6. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man 2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf Access Date: 19.11.2024.
7. Enzmann H, Broich K. Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2013;107:120–8.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 2010. Available from: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf Access Date: 08.08.2023.

5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	20.11.2024
Stellungnahme zu	Osimertinib / Tagrisso®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.33 ff, Zeile 4 ff	Folgetherapien Anmerkung: „In der Studie FLAURA-2 waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen möglich. Die Wahl der Folgetherapie lag im Ermessen der Prüferin oder des Prüfers und erfolgte gemäß lokaler Standards. Der pU macht in Modul 4 A keine Angaben zu den Folgetherapien. Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass im Interventionsarm insgesamt 20 % und im Vergleichsarm 33 % aller randomisierten Patientinnen und Patienten mindestens 1 Folgetherapie erhielten. Bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit objektiver Krankheitsprogression (95 vs. 158 Patientinnen und Patienten im Interventions- und Vergleichsarm) haben somit etwa 60 % eine Folgetherapie erhalten. Die häufigste Folgetherapie war eine zytotoxische Chemotherapie, einige Patientinnen und Patienten wurden auch mit Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) und / oder mit Immuntherapien (Inhibitoren des Programmed Cell Death Protein 1 [PD-1] oder des Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1]) behandelt. Des Weiteren erhielten einige Patientinnen und Patienten einen EGFR-TKI (21 % der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie im	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.8: [...] Zu den Folgetherapien In der Studie FLAURA-2 war eine Fortsetzung der Studienbehandlung nach Krankheitsprogression möglich, wenn nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers ein klinischer Nutzen bestand und keine Abbruchkriterien vorlagen. In der Studie wurden circa 85 % der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression mit Osimertinib weiterbehandelt. Diese Fortsetzung der Behandlung mit Osimertinib entspricht nicht der Empfehlung der Fachinformation zu Osimertinib. Demgegenüber entspricht laut Stellungnahme der Fachgesellschaften eine Fortsetzung der Behandlung mit Osimertinib über den Progress in der Bildgebung hinaus der Versorgungsrealität. Damit wird eine Umstellung auf eine stärker belastende Therapie bei vielen klinisch asymptomatischen Patientinnen und Patienten bis zu einem klinischen Progress verzögert.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Interventionsarm und 14 % im Vergleichsarm). Aus den Angaben geht nicht hervor, in welchen Kombinationen die einzelnen Wirkstoffe gegeben wurden. Dem Studienbericht lässt sich zudem entnehmen, dass ein relevanter Anteil aller randomisierten Patientinnen und Patienten im Interventions- und Vergleichsarm (81 [29 %] vs. 133 [48 %]) auch über die 1. Krankheitsprogression hinaus mit Osimertinib weiterbehandelt wurde (im Median jeweils für etwa 2 Monate). Bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit objektiver Krankheitsprogression entspricht dies in beiden Studienarmen einem Anteil von ca. 85 %. Diese Behandlung wurde nicht als Folgetherapie, sondern als Fortsetzung der Erstlinientherapie dokumentiert. 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 (...).“ (1) Die Wahl der Folgetherapie lag im Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes und erfolgte gemäß lokaler Standards. Aus Sicht von MSD sollte diesem Aspekt eine hohe Relevanz zukommen.	Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie sieht eine Folgetherapie nach klinischem Progress und damit nach ärztlichem Ermessen vor. Dazu wird in der S3-Leitlinie ausgeführt, dass bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit EGFR-Mutationen Oligoprogressionen relativ häufig vorkommen, die sich durch Lokaltherapien, vorwiegend Bestrahlung oder Operation, behandeln lassen. Ein derartiger Einsatz von ablativen Verfahren unter Fortführung der bisherigen molekular-zielgerichteten Systemtherapie hat in mehreren retrospektiven Studien zu einem Hinauszögern des Systemtherapiewechsels von circa 5-10 Monate im Median geführt und ist stets vor einem Wechsel der Systemtherapie zu prüfen. Anhand der Angaben zu den Folgetherapien ist zudem auffällig, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten einen EGFR-TKI als Folgetherapie erhielt, was nicht den Empfehlungen der Leitlinie entspricht.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1874 Osimertinib (NSCLC, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 29.10.2024. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7843/2024-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib_D-1082.pdf [letzter Zugriff: 14.11.2024]

5.5 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	21.11.2024
Stellungnahme zu	Osimertinib / Tagrisso®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.15, Zeile 25 - 43	Anmerkung: <i>„In der Gesamtschau zeigen sich ein positiver und mehrere negative Effekte für Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.</i> <i>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.</i> <i>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.</i> <i>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</i>	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung , S.13: Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Osimertinib: Tagrisso ist angezeigt in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Behandlung mit Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19) oder Osimertinib. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der offenen RCT FLAURA-2 vor. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialen, nicht-resezierbaren NSCLC im Stadium IIIB, IIIC und IV eingeschlossen, deren Tumoren Mutationen des EGFR als

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>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.“</i> Vorgeschlagene Änderung: Die vorliegenden Daten bieten eine relevante Grundlage, um Patient:innen nach individueller Abwägung des Gesundheitszustands und der Krankheitsprognose eine Behandlung mit intensiverter Erstlinientherapie zu ermöglichen. Für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR-) Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, liegt für Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu einer Behandlung mit Osimertinib ein klinischer Nutzen vor – das Nutzen-Risiko-Profil wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) geprüft. Basierend darauf, erfolgte die Zulassung in diesem Anwendungsgebiet.	Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufwiesen und keine Vortherapie erhalten haben. In der Studie wurden 557 Patientinnen und Patienten randomisiert. 279 Patientinnen und Patienten befanden sich im Osimertinib + Chemotherapie- Arm und 278 Patientinnen und Patienten im Osimertinib-Arm. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aus den Daten des dritten Datenschnitts geht ein positiver Effekt von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib hervor. Der dritte Datenschnitt wurde von der EMA angefordert. Zu diesem Datenschnitt wurden ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben vorgelegt, die für die vorliegende Bewertung ergänzend betrachtet werden. Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und PGIS) zeigen sich vereinzelt positive und negative Effekte und überwiegend keine statistisch signifikanten Unterschiede. Insgesamt ergibt sich kein relevanter Unterschied. Die Daten zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen ebenfalls keinen relevanten Unterschied auf.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aufgrunddessen widerspricht die Bewertung des IQWiGs der Einschätzung der EMA. <u>Begründung:</u> Gemäß aktuell gültiger Leitlinien besteht ein ungedeckter Bedarf zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, welcher durch Kombinationstherapien adressiert werden kann (1, 2). Dabei ist zu berücksichtigen, dass eine intensiviertere Erstlinientherapie aufgrund der erhöhten Belastung einer Chemotherapie-basierten Kombinationstherapie grundsätzlich nur für Patient:innen mit guter, individuell bewerteter körperlicher Verfassung indiziert ist. Zudem sollten Kontraindikationen der einzelnen Kombinationspartner berücksichtigt werden. Das Sicherheitsprofil von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie gilt als bekannt und berechenbar. Außerdem zeigt sich i.d.R. nach Beendigung der Chemotherapiezyklen eine Verringerung der Chemotherapie-spezifischen Nebenwirkungen. (2) Zudem soll laut den Allgemeinen Methoden des IQWiG nach einer Betrachtung aller Endpunkte eine begründete Gesamtaussage zum	Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich insgesamt kein relevanter Unterschied. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich bedeutsame Nachteile bei den schweren UEs, schwerwiegenden UEs, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail bei spezifischen UEs. In einer Abwägungsentscheidung unter ergänzender Betrachtung des positiven Effektes beim Gesamtüberleben im dritten Datenschnitt gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 aufweisen, ein Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit Osimertinib nicht belegt ist.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ausmaß des Zusatznutzens vorgeschlagen werden (3). Der Nachteil von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Osimertinib in der Nutzendimension Sicherheit ist in Relation zu dem Wirksamkeitsvorteil, welcher sich durch die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) zeigt, zu setzen. Insbesondere kann durch die Therapieintensivierung in Form der Kombinationstherapie bei Patient:innen mit einem hohen Risiko für eine Krankheitsprogression ein Vorteil erzielt werden. So ergab sich in der FLAURA-2 Studie beispielsweise bei Patient:innen mit vorliegenden zentralen Nervensystem (ZNS)-Metastasen für den Endpunkt Husten (erhoben mittels EORTC QLQ-LC13) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zur ZVT. Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) zeigte sich in der Subgruppe der Patient:innen <65 Jahre ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Insbesondere bei jüngeren Patient:innen	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<65 Jahren kann das Inkaufnehmen von vermehrten Nebenwirkungen für ein längeres progressionsfreies Überleben eine sinnvolle Option darstellen. Zudem können Nebenwirkungen von jüngeren Patient:innen i.d.R. besser toleriert werden. Insgesamt liegt für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach Abwägung des individuellen Gesundheitszustandes ein Zusatznutzen für die Behandlung mit Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu einer Behandlung mit Osimertinib vor. Die Beurteilung des IQWiG, dass ein geringerer Nutzen in der Gesamtschau vorliegt, ist nicht nachvollziehbar.	

Literaturverzeichnis

1. Griesinger F, Absenger G, Bleckmann A , et al. 2022. Onkopedia Leitlinien, Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 11.11.2024]
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2024. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0, 2024, AWMF-Registernummer: 020-007OL. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/> [Abgerufen am: 11.11.2024]
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. Allgemeine Methoden, Version 7.0. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf [Abgerufen am: 11.11.2024]

5.6 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	22. November 2024
Stellungnahme zu	Osimertinib (TAGRISSO®) in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Vorgangsnummer 2024-08-01-D-1082
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (im Folgenden: AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie [Vorgangsnummer D-1082] im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small-cell lung cancer, NSCLC) (1). Osimertinib (TAGRISSO®) ist angezeigt in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen (2). Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf den folgenden Sachverhalt: Anerkennung der Evidenz zum Gesamtüberleben in der Endpunktkategorie Mortalität Das IQWiG zieht für die Nutzenbewertung des vorliegenden Wirkstoffes den 2. Datenschnitt (vom 03.04.2023) der laufenden, randomisierten, kontrollierten Studie FLAURA-2 heran (1). Hierbei handelt es sich laut dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) um die Ergebnisse der	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.8: [...] Der pharmazeutische Unternehmer führt zum zweiten Datenschnitt keine Analysen zum Gesamtüberleben durch. Im Dossier sind für den dritten Datenschnitt ausschließlich Analysen zum Gesamtüberleben durchgeführt worden. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen aus dem nicht präspezifizierten dritten Datenschnitt sind unvollständig, da ausschließlich Ergebnisse zum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
primären PFS-Analyse der Studie (aktuellster Datenschnitt für alle Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte außer Gesamtüberleben) (3). Zudem werden vom pU Daten zum Gesamtüberleben (OS) auf Basis eines behördlich angeforderten 3. Datenschnitts (vom 08.01.2024, aktuellster Datenschnitt nur für OS) vorgelegt, welche vom IQWiG in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurden (1). Laut Angabe des pU (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1) handelt es sich um einen von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) geforderten Datenschnitt. Solche Datenschnitte sind gemäß Dossievorlage grundsätzlich relevant für die Nutzenbewertung. Gemäß Modulvorlage von Modul 4 kann auf die Darstellung eines Datenschnittes verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist. AbbVie vertritt jedoch die Auffassung, dass das Vorhandensein von Ergebnissen zum Gesamtüberleben im vorliegenden 3. Datenschnitt des pU einen wesentlichen Informationsgewinn darstellt und somit für die Nutzenbewertung relevant ist. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist unbestritten von zentraler Bedeutung in der Onkologie. Dies gilt insbesondere in der vorliegenden Indikation, dem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Aus Sicht der Nutzenbewertung ist es wünschenswert, möglichst reife Daten, gerade zum wesentlichen Endpunkt OS, heranzuziehen. Dies ist mit dem von der EMA angeforderten Datenschnitt erfüllt. Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GmbH & Co. KG: Gesellschaft mit beschränkter Haftung & Compagnie	Gesamtüberleben dargestellt und Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Morbidität und Nebenwirkungen nicht vorgelegt worden sind. Gemäß den Angaben im Dossier wurden zum zweiten Datenschnitt noch etwa 50 % der Patientinnen und Patienten mit der Studienmedikation behandelt und somit für die Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen weiterbeobachtet. Obwohl die Behandlung mit platinhaltiger Chemotherapie zu Therapiebeginn erfolgte, verbleiben Unsicherheiten, ob zwischen dem zweiten und dritten Datenschnitt noch Ereignisse in den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen in einem potenziell relevanten Umfang hinzugekommen sind. Daher wird der dritte Datenschnitt (Daten zum Gesamtüberleben) für die vorliegende Bewertung nur ergänzend betrachtet.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Kommanditgesellschaft; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small-cell lung cancer); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: progression free survival (Progressionsfreies Überleben); pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch</i>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	--	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Osimertinib (NSCLC) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0, Stand 29.10.2024 Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7843/2024-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib_D-1082.pdf. [Zugriffsdatum: 4. November 2024].
2. AstraZeneca GmbH. TAGRISSO® 40 mg/-80 mg Filmtabletten, Stand der Information Juni 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/020981/tagrisso-r-40-mg-80-mg-filmtabletten>. [Zugriffsdatum: 4. November 2024].
3. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen. Modul 4A. Stand 23.07.2024 Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7841/2024_07_23_Modul4A_Osimertinib.pdf. [Zugriffsdatum: 4. November 2024].

5.7 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	22. November 2024
Stellungnahme zu	Osimertinib/Tagrisso® im Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (Vorgangsnummer 2024-08-01-D-1082) IQWiG-Berichte – Nr. 1874, Dossierbewertung, A24-77, Version 1.0, 29.10.2024
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zur Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) von Osimertinib (Tagrisso®) im Anwendungsgebiet (AWG) des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Stellung zu nehmen. Als Zulassungsinhaber von Nivolumab (Opdivo®), das ebenfalls zur Behandlung des NSCLC zugelassen ist [1], ist BMS direkt von der vorliegenden Nutzenbewertung von Osimertinib betroffen.	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
Anmerkung zur Nicht-Berücksichtigung des 3. Datenschnitts (08.01.2024) Für die Nutzenbewertung des AWG wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) aus der Zulassungsstudie FLAURA-2 für die Ableitung des Zusatznutzens ggü. der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) folgende Datenschnitte vorgelegt [2, 3]: 1. Datenschnitt (22.09.2021): präspezifizierte Interims-Futility-Analyse nach Erreichen von etwa 83 Ereignissen im primären Endpunkt PFS 2. Datenschnitt (03.04.2023): primärer PFS-Datenschnitt; präspezifizierte Interims-analyse nach Erreichen von etwa 278 Ereignissen im primären Endpunkt PFS und mindestens 16	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens , S.8: [...] Der pharmazeutische Unternehmer führt zum zweiten Datenschnitt keine Analysen zum Gesamtüberleben durch. Im Dossier sind für den dritten Datenschnitt ausschließlich Analysen zum Gesamtüberleben durchgeführt worden. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen aus dem nicht präspezifizierten dritten Datenschnitt sind unvollständig, da ausschließlich Ergebnisse zum Gesamtüberleben dargestellt und Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Morbidität und Nebenwirkungen nicht vorgelegt worden sind. Gemäß den Angaben im Dossier wurden zum zweiten Datenschnitt noch

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Monaten Follow-up, nachdem die letzte Patientin oder der letzte Patient die Studie begonnen hat • 3. Datenschnitt (08.01.2024): Gemäß Angaben des pU in Modul 4 A wurde dieser Datenschnitt mit Auswertungen zum Gesamtüberleben (OS) von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zur Unterstützung des Zulassungsverfahrens angefordert. Für den 3. Datenschnitt wurden vom pU die verfügbaren OS-Daten zur Nutzenbewertung im Dossier dargestellt. Das IQWiG hält dieses Vorgehen für nicht sachgerecht. Es stellt die grundsätzliche Eignung des 3. Datenschnitts für die Nutzenbewertung infrage, da (1) es anhand der vorgelegten Informationen unklar ist, ob der 3. Datenschnitt, wie vom pU angegeben, auf Anforderung der EMA erstellt wurde und (2) die Auswertung vom 3. Datenschnitt neben den OS-Ergebnissen keine weiteren Auswertungen zu anderen Endpunkten enthält. [2] Aus Sicht von BMS sollte vor dem Hintergrund der bestverfügbaren und aktuellen Evidenz die vorgelegte Evidenz aus dem 3. Datenschnitt der Studie FLAURA-2 in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden – und dies auch, wenn zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nur Ergebnisse aus einem Endpunkt (hier: OS) für den Datenschnitt verfügbar sind. Im Zulassungsverfahren der EMA kommt es regelhaft vor, dass reifere Daten auch nur eines Endpunktes angefordert werden, sodass – im Hinblick auf die hier nur geringe Reife der OS-Daten im 2. Datenschnitt und in Betrachtung des zeitlichen Ablaufs der Zulassung – eine Anforderung des Datenschnitts durch die EMA im Januar 2024 durchaus als plausibel	etwa 50 % der Patientinnen und Patienten mit der Studienmedikation behandelt und somit für die Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen weiterbeobachtet. Obwohl die Behandlung mit platinhaltiger Chemotherapie zu Therapiebeginn erfolgte, verbleiben Unsicherheiten, ob zwischen dem zweiten und dritten Datenschnitt noch Ereignisse in den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen in einem potenziell relevanten Umfang hinzugekommen sind. Daher wird der dritte Datenschnitt (Daten zum Gesamtüberleben) für die vorliegende Bewertung nur ergänzend betrachtet.

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einzuordnen ist. Eine Berücksichtigung des Datenschnitts im Nutzenbewertungsverfahren ist somit sachgerecht.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	-	

Literaturverzeichnis

1. Bristol Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Juni 2024 [online]. 2024 [Aufgerufen am 20.11.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022541/opdivo-r-10-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (NSCLC, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Aufgerufen am 20.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7843/2024-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib_D-1082.pdf
3. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen. Modul 4A [online]. 2024 [Aufgerufen am 20.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7841/2024_07_23_Modul4A_Osimertinib.pdf

5.8 Stellungnahme des vfa

Datum	22.11.2024
Stellungnahme zu	Osimertinib (Tagrisso)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Hausvogteiplatz 13</i> <i>10117 Berlin</i> <i>Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2024 eine Nutzenbewertung zu Osimertinib (Tagrisso) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht. Osimertinib ist zugelassen als Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19) oder Osimertinib fest. Das IQWiG sieht einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen und begründet dies vor allem mit Nachteilen in den Endpunkten Nebenwirkungen. Dies widerspricht der Ansicht des pharmazeutischen Unternehmers, welcher einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
Empfehlung des IQWiG zum Zusatznutzen widerspricht AM-NutzenV Die der Nutzenbewertung zugrunde gelegte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Komparator der maßgeblichen Zulassungsstudie. In einer solchen Konstellation widerspricht die Feststellung des IQWiG zum Ausmaß des Zusatznutzens (Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen) der Vorgabe in § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV, wonach die Nutzenbewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf. Die Aussage eines gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehenden geringeren Nutzens beinhaltet somit als solche einen Verstoß gegen diese Bindungswirkung, weil sie sich auf die Relation in der Bewertung	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
des neuen Arzneimittels im Vergleich zum Komparator in der Zulassungsentscheidung bezieht. Ergänzend ist die klärende Begründung zum §5 Abs. 7 der AM-NutzenV aufzuführen, wonach es heißt: „Ist der Komparator der Zulassungsstudie identisch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist durch die Zulassung sichergestellt, dass das zu bewertende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unterlegen ist.“	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.9 Stellungnahme der Johnson & Johnson

Datum	22.11.2024
Stellungnahme zu	Osimertinib/Tagrisso®
Stellungnahme von	Johnson & Johnson

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 01. November 2024 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Osimertinib des pharmazeutischen Herstellers AstraZeneca veröffentlicht. Osimertinib (Tagrisso®) ist in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie indiziert zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC), deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen. Janssen-Cilag GmbH (Johnson & Johnson) nimmt als Zulassungsinhaber der zugelassenen Substanz Amivantamab (Rybrevant®) Stellung. Für Amivantamab laufen derzeit klinische Studien im Indikationsgebiet NSCLC. Die Stellungnahme von Johnson & Johnson berücksichtigt dabei folgende spezifische Aspekte: • Aussagesicherheit der Ergebnisse unter Berücksichtigungen der Anmerkungen des IQWiG zu Folgetherapien • Eignung von Auswertungen zur dauerhaften Veränderung bei Responderanalysen und Unklarheiten im Rahmen der angelegten Bewertungsmaßstäbe • Anmerkung zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie • Anmerkung zur Schätzung der Entwicklung der Inzidenzen sowie zur Übertragbarkeit des Anteilswertes von Patienten und	Die zusammenfassenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen und weiter unten im Detail kommentiert.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patientinnen mit aktivierenden EGFR-Mutationen (L858R oder Exon 19 Deletion) auf Patienten ohne plattenepitheliale Histologie	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.I.34, S.I.25	Aussagesicherheit der Ergebnisse unter Berücksichtigungen der Anmerkungen des IQWiG zu Folgetherapien <u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u> <i>„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:</i> <i>• Eine Weiterbehandlung mit Osimertinib über einen Krankheitsprogress hinaus wird weder von der Fachinformation noch von den Leitlinien empfohlen [8,9]. Eine solche Weiterbehandlung führt potenziell dazu, dass eine leitliniengerechte Folgebehandlung erst verzögert begonnen wird.</i> <i>• 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</i>	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens , S.8: [...] Zu den Folgetherapien In der Studie FLAURA-2 war eine Fortsetzung der Studienbehandlung nach Krankheitsprogression möglich, wenn nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers ein klinischer Nutzen bestand und keine Abbruchkriterien vorlagen. In der Studie wurden circa 85 % der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression mit Osimertinib weiterbehandelt. Diese Fortsetzung der Behandlung mit Osimertinib entspricht nicht der Empfehlung der Fachinformation zu Osimertinib. Demgegenüber entspricht laut Stellungnahme der Fachgesellschaften eine Fortsetzung der Behandlung mit Osimertinib über den Progress in der Bildgebung hinaus der Versorgungsrealität. Damit wird eine Umstellung auf eine stärker belastende Therapie bei vielen klinisch asymptomatischen Patientinnen und Patienten bis zu einem klinischen Progress verzögert.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>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).</i> <i>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 [12]. “</i> (...)	Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie sieht eine Folgetherapie nach klinischem Progress und damit nach ärztlichem Ermessen vor. Dazu wird in der S3-Leitlinie ausgeführt, dass bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit EGFR-Mutationen Oligoprogressionen relativ häufig vorkommen, die sich durch Lokaltherapien, vorwiegend Bestrahlung oder Operation, behandeln lassen. Ein derartiger Einsatz von ablativen Verfahren unter Fortführung der bisherigen molekular-zielgerichteten Systemtherapie hat in mehreren retrospektiven Studien zu einem Hinauszögern des Systemtherapiewechsels von circa 5-10 Monate im Median geführt und ist stets vor einem Wechsel der Systemtherapie zu prüfen. Anhand der Angaben zu den Folgetherapien ist zudem auffällig, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten einen EGFR-TKI als Folgetherapie erhielt, was nicht den Empfehlungen der Leitlinie entspricht.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>„Zum 3. Datenschnitt liegen ausschließlich Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor, allerdings sind diese auch unabhängig von der grundsätzlichen Eignung des 3. Datenschnitts aufgrund fehlender Informationen zu Folgetherapien nicht interpretierbar. „</i> Anmerkung: In seiner Nutzenbewertung zu Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie führt das IQWiG an, dass die in der Studie FLAURA-2 eingesetzten Folgetherapien nicht adäquat seien, was aus Sicht des IQWiG zu einem hohen Verzerrungspotenzial führe. Im Weiteren wird auch die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben aufgrund Unsicherheiten im Hinblick auf die eingesetzten Folgetherapien in Frage gestellt. Es ist primär anzumerken, dass die vom IQWiG als weder adäquat noch leitliniengerecht dargestellte Weiterbehandlung mit einem Drittgenerations-TKI über den Krankheitsprogress hinaus eine sachgerechte und dem deutschen Versorgungskontext entsprechende Behandlungspraxis darstellt. Während die aktuelle Fassung der S3 Leitlinie die fortlaufende Behandlung nach Progress nur für TKI der ersten und zweiten	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Generation ausformulierte (vgl. S3-Leitlinie Version 3.0 – März 2024, S.310) (1), ist auch die Weiterbehandlung nach Progression mit einem Drittgenerations TKI ein sachgerechtes und der deutschen Versorgungsrealität entsprechendes Vorgehen. Eine regelhafte Re-Biopsie zur weiteren Therapiewahl, wie in der Leitlinie empfohlen, ist nicht Teil der deutschen Versorgungsrealität. Dies begründet sich insbesondere dadurch, dass nach einer Erstlinienbehandlung mit Osimertinib eine Re-Biopsie zur Testung auf Resistenzmutationen aus Mangels an zielgerichteten Optionen nach einer Therapie mit einem TKI der 3. Generation nur in Einzelfällen eine therapeutische Konsequenz hat. Es ist daher davon auszugehen, dass der Anteil der Patienten, die in der gegenständlichen Studie eine Re-Biopsie erhalten haben, dem Anteil, der in der deutschen Versorgungsrealität erneut Molekular-getesteten Patienten, entspricht. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bei der Bewertung der Frage, ob die Behandlung der Patienten nach Krankheitsprogression bzw. nach Absetzen der Studienmedikation in der Studie FLAURA-2 adäquat erfolgte, sollte die Umsetzung der Leitlinien-Empfehlungen in der deutschen Versorgungsrealität unter	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hinzunahme von klinischen Experten geprüft und in die Bewertung mit einbezogen werden.	
S.I.38f	Eignung von Auswertungen zur dauerhaften Veränderung bei Responderanalysen und Unklarheiten im Rahmen der angelegten Bewertungsmaßstäbe <u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u> <i>„Die in den Studienunterlagen in Modul 5 vorliegenden Responderanalysen zur bestätigten bzw. dauerhaften Verschlechterung sind in der vorliegenden Datenkonstellation nicht verwertbar. Zwar sind die berichteten medianen Beobachtungszeiten im Interventions- und Vergleichsarm hinreichend vergleichbar, allerdings zeigt sich im Studienverlauf ein kontinuierlicher Rückgang des Anteils der ausgefüllten Fragebogen, der sich zwischen den Studienarmen unterscheidet (eigene Berechnungen). Dieser differenzielle Rückgang lässt sich nicht allein durch die im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patientinnen und Patienten (siehe Kaplan-Meier-Kurven in I Anhang B) erklären. Bereits nach</i>	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>einem Jahr liegt der Rücklauf des EORTC QLQ-C30 im Vergleichsarm schon um mehr als 10 Prozentpunkte niedriger als im Interventionsarm. Daher kann nicht sicher von hinreichend gleichen Beobachtungszeiten über den Studienverlauf ausgegangen werden.“</i> <i>(...)</i> <i>„Insgesamt können daher die Auswertungen zur Zeit bis zur bestätigten oder dauerhaften Verschlechterung in der vorliegenden Datensituation nicht herangezogen werden.“</i> <u>Anmerkung:</u> Gemäß den Aussagen des G-BA im Rahmen der FAQ ist die Auswertung zur dauerhaften Veränderung bei Responderanalysen in der Regel grundsätzlich inhaltlich sinnvoll, wenn zu einem Endpunkt keine relevant unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen vorliegen (2). Auch das IQWiG erkennt an, dass die medianen Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen in der Studie FLAURA-2 (21,3 Monate vs. 17,3 Monate) hinreichend vergleichbar sind. Angaben zu den eigenen Berechnungen des IQWiG in Bezug auf einen differenziellen Rückgang des Anteils der ausgefüllten Fragebögen nach einem Jahr lassen sich der Nutzenbewertung nicht entnehmen. Es ist zudem nicht ersichtlich,	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ob und inwieweit für die Abweichung zwischen den Studienarmen im Rahmen der Rücklaufquoten ein anderer Maßstab angelegt wird als bei der Abweichung im Rahmen der Beobachtungszeiten. Liegen keine relevant unterschiedlichen Beobachtungs- oder Behandlungszeiten zwischen den Studienarmen vor, so sind Auswertungen zur dauerhaften Veränderung grundsätzlich inhaltlich sinnvoll. Insbesondere im Rahmen des Anwendungsgebietes für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ist das Therapieziel eine langfristige Kontrolle der Erkrankung. Sind die Voraussetzungen zur Auswertung einer dauerhaften Veränderung erfüllt, können Aussagen über kurzfristige Therapieerfolge hinaus getroffen und die Stabilität und Konsistenz eines Therapieerfolges bewertet werden. Somit können Veränderungen, die über einen gewissen Zeitraum anhalten, aufgrund ihrer Dauerhaftigkeit bzw. aufgrund ihres anhaltenden Charakters für die Patienten und Patientinnen eine höhere Relevanz zugesprochen werden als einmalige Veränderungen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Werden zur Bewertung der Eignung von Auswertungen einer dauerhaften Veränderung eigene Berechnungen des IQWiG herangezogen, so sollten diese offengelegt werden, um die	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bewertungsmaßstäbe besser nachvollziehen zu können. Im Hinblick auf die erhöhte Patientenrelevanz sollte geprüft werden, inwieweit die bestehenden Daten unter Berücksichtigung der Rücklaufquoten noch immer geeignet sind, um Aussagen zu dauerhaften Veränderungen treffen zu können.	
S.I.9	Anmerkung zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie <u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u> <i>„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“</i> <u>Anmerkung:</u>	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es ist festzuhalten, dass Afatinib vom G-BA bereits nur für Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation Deletion im Exon 19, einer Teilpopulation des Anwendungsgebietes, als zVT definiert wurde. Die Definition der zVT ist an dieser Stelle nicht kongruent zur Leitlinie, die Afatinib nur unter den Empfehlungen für Patienten mit L858R Mutation listet (Konsensbasierte Empfehlung 8.109) (1). Zudem bestehen unter Berücksichtigung der Ergebnisse der LUX-Lung-7 Studie, in welcher Afatinib gegenüber Gefitinib keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens in eben solchen Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation Deletion im Exon 19 nachweisen konnte, seitens Johnson & Johnson Zweifel an einer Eignung und adäquaten Definition von Afatinib als Teil-zVT im gegenständlichen Anwendungsgebiet. Der nicht nachgewiesene Überlebensvorteil von Afatinib gegenüber Gefitinib wird bereits in der aktuellen Fassung der S3 Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms beschrieben (1). Gefitinib ist wie Afatinib ein TKI der 1. bzw. 2. Generation und wurde vom G-BA, unter Berücksichtigung der positiven Ergebnisse der Nutzenbewertung zu Osimertinib, in welcher die Überlegenheit von Osimertinib als TKI der 3. Generation durch einen Zusatznutzen	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nachgewiesen wurde, bereits aus der Definition der zVT im gegenständlichen Anwendungsgebiet entfernt.	
S. II.14, Z. 1-6 S.II.15, Z. 21-33	Anmerkung zur Schätzung der Entwicklung der Inzidenzen sowie zur Übertragbarkeit des Anteilswertes von Patienten und Patientinnen mit aktivierenden EGFR-Mutationen (L858R oder Exon 19 Deletion) auf Patienten ohne plattenepitheliale Histologie <u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u> <i>„Hierbei ist zu beachten, dass dabei auch Daten der 14. Ausgabe des Berichtes „Krebs in Deutschland“ [9] des RKI einfließen, welche – wie das RKI selbst anmerkt – durch den aus Krankenhausstatistiken und von einzelnen Registern berichteten Rückgang von diagnostizierten Krebserkrankungen im 1. Jahr der Covid-19-Pandemie beeinflusst sind. Vor diesem Hintergrund ist unsicher, ob sich</i>	Aus den Tragenden Gründen, 2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen, S.14: Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Für die Anzahl der deutschen Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom wird die Inzidenz für 2020 (56 690 Patientinnen und Patienten)¹ als Grundlage für die Berechnungen herangezogen. In den aktuellen Veröffentlichungen fehlen prognostische Daten. Aus diesem Grund ist eine Darstellung späterer Entwicklungen hier nicht möglich.

¹ Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>der vom pU angenommene Rückgang der Inzidenz auch in den Jahren ab 2020 fortsetzt.“</i> Anmerkung: In der Schätzung der Fallzahlen von Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom für die Jahre bis 2029 erwartet der Hersteller auf Basis einer linearen Regression einen leichten Rückgang bis zum Jahr 2029 (57.324) im Vergleich zum Jahr 2024 (57.594). Diese Schätzung basiert auf den Werten der Veröffentlichungen „Krebs in Deutschland“. Hierbei zu beachten ist die 14. Auflage, welche einen Rückgang von diagnostizierten Krebserkrankungen aufweist, die durch das 1. Jahr der COVID-19-Pandemie beeinflusst sind, wie das RKI selbst anmerkt (3). Zudem wurden am 05.09.2024 nach dem Start des Verfahrens aktuelle Zahlen durch das Robert Koch-Institut im Zentrum für Krebsregisterdaten bis einschließlich des Jahres 2022 veröffentlicht.	Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt: 9. Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 %² (41 723 bis 47 392 Patientinnen und Patienten). 10. Davon befinden sich 46,63 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IV³. Von den übrigen 53,37 % der Patientinnen und Patienten, die sich in Stadium I-IIIb befinden, progredieren 37,7 % im Jahr 2022 in Stadium IV⁴. Der Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIb/IIIC beträgt 4,5 % bis 6,1 %⁵. In der Summe beträgt die Anzahl 32 273 bis 36 658 Patientinnen und Patienten. 11. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 %² der Fälle durchgeführt (24 818 bis 35 228 Patientinnen und Patienten).

² Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-27, Selpercatinib, 11.06.2021

³ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-29 | A23-31, Durvalumab und Tremelimumab, 29.06.2023

⁴ Tumorregister München ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC Survival [online]. 2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sc34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf; 37,7% (für den längst möglichen Betrachtungszeitraum von 15 Jahren)

⁵ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-37, Cemiplimab, 28.04.2023

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nach einem Anstieg im Jahr 2021 erfolgte erneut ein leichter Abfall der Fallzahlen (4). In der Gesamtbetrachtung liegt aufgrund der Schwankung der Zahlen aus Sicht von Johnson & Johnson eine Unsicherheit bezüglich der Schätzung des Verlaufes der Inzidenz vor. <u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u> <i>„Die Publikationen [20-22] für die Bestimmung der Anteilswerte von Schritt 8 und der unteren Grenze von Schritt 9 berücksichtigen auch Fälle mit plattenepithelialer Histologie. Dies trägt zur Unterschätzung der Anteilswerte bei, da davon auszugehen ist, dass Patientinnen und Patienten ohne plattenepitheliale Histologie häufiger EGFR-Mutationen aufweisen als Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom. Griesinger et al. (Publikation der oberen Grenze von Schritt 8) [21] lässt sich z. B. unter den Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie (91,9 % davon Adenokarzinome) ein höherer Anteil von EGFR-Mutationen (15,1 %) entnehmen als unter denjenigen mit Plattenepithelkarzinomen (4,4 %). Für den</i>	12. Eine nicht-plattenepitheliale Histologie weisen 63,1 % bis 78,6 % der NSCLC-Patienten im Stadium III B/IV auf⁶(15 660 bis 27 689 Patientinnen und Patienten). 13. Die Eignung für eine platinhaltige Therapie besteht bei 70 %-90 % der Patientinnen und Patienten (10 962 bis 24 920 Patientinnen und Patienten). 14. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation liegt bei 10,3 % bis 14,1 % (1 129 bis 3 513 Patientinnen und Patienten).⁷ 15. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder Exon 19 Deletion liegt bei 85,6%-88,7% (966 bis 3116 Patientinnen und Patienten).⁸ Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 87,28 % ergeben sich in der Erstlinientherapie 843 bis 2 720 Patientinnen und Patienten.

⁶ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A19-84, Atezolizumab, 02.04.2020

⁷ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-86, Osimertinib, 29.09.2021

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Anteilswert der unteren Grenze von Schritt 8 (7 % [20]) ist zu beachten, dass dieser laut Quelle [20] die Anzahl vermutlich bereits auf Patientinnen und Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation L858R oder Exon-19-Deletion eingrenzt, sodass der Anteilswert im folgenden Schritt nicht darauf übertragbar ist.“</i> Anmerkung: In der Berechnung des Anteils an Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen (L858R oder Exon 19 Deletion) überträgt der Hersteller den Anteil der Patientinnen und Patienten mit EGFR-positive Tumormutationen auf Patientinnen und Patienten mit metastasiertem nicht plattenepitheliale NSCLC. Diese Übertragung setzt voraus, dass die Anteile der Mutationen und die Histologie unabhängig voneinander sind. Da EGFR-positive Tumormutationen häufiger bei nicht plattenepithelialer Tumorphistologie auftreten (5), sind die vom Hersteller angesetzten Anteilswerte nur teilweise auf die vorherigen Rechenschritte übertragbar und führen zu einer Unterschätzung des Anteils an Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen (L858R oder Exon 19 Deletion) ohne plattenepitheliale Histologie. Am Beispiel der Auswertung von Griesinger et al. (2021) wird	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erkennbar, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie und EGFR-Mutationen deutlich höher ist (15,1%) als der Anteil der NSCLC-Patienten mit plattenepithelialer Histologie (4,4%) (6). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Für eine präzisere Schätzung der Anteilswerte sollte eine differenzierte Analyse der Daten erfolgen, die die prävalente Verbindung zwischen Tumorstadien und den spezifischen Mutationen berücksichtigt. Hierfür sollten die Anteile von EGFR-positiven Mutationen innerhalb der speziellen Subpopulationen der nicht plattenepithelialen Tumoren ermittelt werden, um eine fundierte Schätzung dieser Anteile vorzunehmen.	

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). *S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version 3.0 – März 2024.* 2024. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung 2024* [01.06.2024]. <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/>.
3. Robert Koch-Institut (RKI). *Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. 2023* [Zugriff am: 14.10.2024]. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile
4. Robert Koch-Institut (RKI). *Zentrum für Krebsregisterdaten. Letzte Aktualisierung 05.09.2024* [Zugriff am: 14.10.2024]. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
5. Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 858 Atezolizumab (NSCLC; Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.* [Zugriff am: 14.10.2024] https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3325/2019-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-473.pdf
6. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315) [published correction appears in *Lung Cancer*. 2021 Jul;157:167. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.05.005]. *Lung Cancer*. 2021;152:174-184. doi:10.1016/j.lungcan.2020.10.012

5.10 Stellungnahme DGHO, AIO, DGP

Datum	22. November 2024
Stellungnahme zu	Osimertinib
Stellungnahme von	AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
1. Zusammenfassung Diese frühe Nutzenbewertung von Osimertinib (Tagrisso®) in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren <i>EGFR</i>-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, ist ein weiteres Verfahren in dieser Indikation. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Subgruppen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td><td>Afatinib bei Pat. mit del19 <u>oder</u> Osimertinib</td><td>beträchtlich</td><td>Hinweis</td><td>geringer</td><td>Anhaltspunkt</td></tr> </tbody> </table> Unsere Anmerkungen sind: - Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wirkt etwas erratisch. Empfohlen werden, in Übereinstimmung mit den Zulassungen: - Del19: Osimertinib oder Afatinib oder Dacomitinib - L858R: Osimertinib oder Dacomitinib oder anderer TKI				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Afatinib bei Pat. mit del19 <u>oder</u> Osimertinib	beträchtlich	Hinweis	geringer	Anhaltspunkt	Die zusammenfassenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen und weiter unten im Detail kommentiert.	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	Afatinib bei Pat. mit del19 <u>oder</u> Osimertinib	beträchtlich	Hinweis	geringer	Anhaltspunkt																		

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der präferierte Standard für diese ‚Common Mutations‘ ist Osimertinib wegen des Überlebensvorteils gegenüber Erst-Generations-TKI und der besseren Verträglichkeit gegenüber Zweit-Generations-TKI. • Basis der erneuten Nutzenbewertung ist FLAURA-2, eine internationale, randomisierte Phase-III-Studie zur Therapie von NSCLC-Pat. mit Nachweis der <i>EGFR</i>-Mutationen <i>del19</i> und <i>L858R</i> und fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. • In FLAURA-2 führte die Kombination von Osimertinib mit Chemotherapie gegenüber Osimertinib zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,62; $p < 0,0001$). Auch in der Gesamtüberlebenszeit zeigte sich ein Unterschied, er erreichte aber nicht das präspezifizierte Signifikanzniveau (HR 0,75; $p = 0,028$). In der Subgruppe von Pat. mit ZNS Metastasierung war der Unterschied in der progressionsfreien Überlebenszeit am deutlichsten (HR 0,47). • Die Rate unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 war in der Kombination mit 64 vs 27% mehr als doppelt so hoch als in der Kontrolle. • Die stärkeren Nebenwirkungen in der Kombination zeigten sich auch in den Analysen zur Lebensqualität: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung und finanzielle Schwierigkeiten. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält die Kombinationstherapie den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). Allerdings wurden in dieser Bewertung auf der Basis der Primärpublikation die im Dossier präsentierten Daten zur Gesamtüberlebenszeit nicht berücksichtigt. Die Kombination von Osimertinib mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie verbessert das progressionsfreie Überleben, ist aber auch mit einer Erhöhung der Rate schwerer Nebenwirkungen belastet. Die Kombination ist vor allem bei Pat. mit ZNS Metastasen indiziert.	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Einleitung Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen. Lungenkarzinome mit aktivierender EGFR-Mutation finden sich häufiger bei Nie- oder Wenigrauchern. Die Behandlung des NSCLC erfolgt stadienabhängig [1, 2]. Basis der ersten Therapieentscheidung ist die klinische Stadieneinteilung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der lungenfunktionellen Reserve und Komorbiditäten. Nach einer Operation wird die weitere Therapie durch die Ergebnisse der pathologischen Untersuchungen und des Lymphknotenstatus bestimmt.	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens <i>EGFR</i> Mutationen werden in Deutschland bei 10-15% der Pat. mit NSCLC nachgefunden. Für die Therapie von Pat. mit aktivierenden <i>EGFR</i> Mutationen stehen Daten von Tyrosinkinase-Inhibitoren der ersten Generation (Erlotinib, Gefitinib), der zweiten Generation (Afatinib, Dacomitinib) und der dritten Generation (Osimertinib) zur Verfügung. Entscheidend für die Wirksamkeit sind der TKI selbst und die Art der Mutation [3]. TKI sind wirksamer als Platin-basierte Chemotherapie und mit weniger Nebenwirkungen belastet. Exon 19 Deletionen und L858R-Mutationen stellen die häufigsten, aktivierenden <i>EGFR</i> Aberrationen dar und werden als ‚Common Mutations‘ bezeichnet. In den relevanten Zulassungsstudien wurden Pat. mit diesen beiden Mutationen zusammengefasst, obwohl es Unterschiede zwischen diesen beiden Populationen gibt. Pat. mit <i>del19</i> haben die längste Remissionsdauer und die längste Überlebenszeit. <i>L858R</i> Mutationen in Exon 21 sind die zweithäufigste, aktivierende <i>EGFR</i> Aberration. Die den Therapieempfehlungen zugrundeliegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden (alphabetische Reihenfolge der Wirkstoffe): - Die Wirksamkeit von Afatinib wurde in den Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 untersucht. In LUX-Lung 3 führte Afatinib gegenüber Platin-basierter Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,47; p=0,001) [4]. In LUX-Lung 7 führte Afatinib gegenüber Gefitinib zur Steigerung	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Remissionsraten von 56 auf 70% und zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,73; p=0.0073) [5], nicht der ÜLZ. - In der randomisierten Studie ARCHER 1050 bei Pat. mit <i>del19</i> oder <i>L858R</i> führte Dacomitinib in der Erstlinientherapie gegenüber Gefitinib zur Verlängerung der PFÜt (HR 0,59; p<0,001) und der ÜLZ (HR 0,76; p=0,044) [6]. Daten zum direkten Vergleich von Dacomitinib gegenüber Osimertinib oder Afatinib liegen nicht vor. - In der randomisierten FLAURA-Studie führte Osimertinib in der Erstlinientherapie gegenüber Erlotinib oder Gefitinib zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,46; p<0,001) und der ÜLZ (HR 0,80; p = 0,046). Der Überlebensvorteil für Pat. mit <i>del19</i> war besonders ausgeprägt mit HR 0,68. Auch war der relative Unterschied zugunsten von Osimertinib in der kaukasischen Population höher als in der asiatischen Population [7]. Zwei prospektiv randomisierte Studien aus Indien und Japan hatten bereits den Stellenwert der Kombinationstherapie von EGFR TKI der ersten Generation mit Chemotherapie geprüft, und kamen zu einem statistisch signifikanten PFS und Überlebensvorteil. Diese Daten führten nicht zur Zulassung in Deutschland, auch vor der Hintergrund der fraglichen Übertragbarkeit der Daten in das deutsche Gesundheitssystem. Auch NSCLC mit EGFR 'Common Mutations' sind chemosensibel. Das ist die Rationale für die Kombination von Osimertinib mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie. Daten zur randomisierten Studie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Tabelle 2: Randomisierte Studie zur Kombination von Osimertinib mit Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen / metastasierten NSCLC mit EGFR Commun Mutations							
Studie / Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁵)	ÜL ⁴ (HR ⁵)
FLAURA 2 Planchard, 2023 [8]	lokal fortgeschritten, metastasiert del19 oder L858R	Osimertinib	Osimertinib + Chemo- therapie	557	75,5 vs 83,2 ⁶	16,7 vs 25,5 0,62 ⁶ p < 0,0001	36,7 vs n.e. ⁸ 0,75 p = 0,028
¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Ansprechrate, in %; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, in Monaten; ⁴ ÜL - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ HR - Hazard Ratio; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. - nicht erreicht;							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Osimertinib 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Geeignete Vergleiche für die Erstlinientherapie von Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC Stadien IB-IIIa (IB-IIIb(N2) UICC8) mit Nachweis von Common Mutations sind: - Del19: Osimertinib oder Afatinib oder Dacomitinib - L858R: Osimertinib oder Dacomitinib oder anderer TKI In der Versorgung ist ein Vergleich gegenüber Osimertinib sinnvoll. Osimertinib ist als Standardtherapie bei common EGFR Mutationen in Deutschland etabliert. Die Wahl der Chemotherapie auf Platin-Basis in Kombination mit Pemetrexed ist angemessen. Pemetrexed wird empfohlen bei nicht-plattenepithelialem NSCLC, diese Histologie war Einschlusskriterium von FLAURA-2.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	4. 2. Studien Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist FLAURA-2, eine internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie. Die Auswertung im Dossier beruht auf dem präspezifizierten Datenschnitt vom 3. 4. 2023 und einem von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitt vom 8. 1. 2024. Der Anteil von Pat. mit metastasierter Erkrankung lag bei 96%, der Anteil von Pat. mit ZNS-Metastasen bei 41%.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8], die Daten zum Gesamtüberleben waren dort nicht enthalten.	
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Studienparameter bei Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC. Sie war einer der sekundären Endpunkte von FLAURA-2. In der Auswertung für das Dossier fand sich eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit zugunsten der Kombination von Osimertinib mit Chemotherapie (HR 0,75; p=0,028). Das für diesen Analysezeitpunkt präspezifizierte Signifikanzniveau wurde nicht erreicht.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens , S.9: [...] <u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben war in der Studie FLAURA-2 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aus den Daten des 3. Datenschnitts geht ein positiver Effekt von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib hervor.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In Bezug auf die eingesetzten Folgetherapien (siehe oben) ergibt sich eine Unsicherheit in der Bewertung des Effektes.
	4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Ansprechrare Das progressionsfreie Überleben war primärer Studienendpunkt. Die Chemotherapie führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung mit einer HR von 0,62 ($p < 0,0001$, Median 8,8 Monate). Die Ansprechrare wurde durch die Chemotherapie von 76 auf 83% gesteigert. Die Rate kompletter Remissionen lag bei ($<$)1% [8].	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens , S.9: [...] <i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i> Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie FLAURA-2 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung oder ab der ersten Dosis der Studienbehandlung für den Sicherheits-Run-In bis zur objektiven Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 durch die Prüferinnen und Prüfer. Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Osimertinib in Kombination

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidity“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditykomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidity und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall potenziell von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann. Das verlängerte PFS unter Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie war in der Studie FLAURA-2 nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien – mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 2. Nebenwirkungen Die Daten zu den Nebenwirkungen sind übersichtlich in der Primärpublikation zusammengefasst, siehe Tabelle 3. <i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [8]</i>	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens , S.11 ff.: [...] <u>Nebenwirkungen</u> <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>Schwere Unterwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																																																																																																																															
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.																																																																																																																																																																																																																																																
	<table><tr><th colspan="10">Table 3. Adverse Events.^a</th></tr><tr><th rowspan="2">Event</th><th colspan="5">Osimertinib + Platinum–Pemetrexed (N = 276)</th><th colspan="4">Osimertinib Monotherapy (N = 275)</th></tr><tr><th>Any Grade</th><th>Grade 1</th><th>Grade 2</th><th>Grade 3</th><th>Grade 4</th><th>Any Grade</th><th>Grade 1</th><th>Grade 2</th><th>Grade 3</th></tr><tr><td>Anemia</td><td>128 (46)</td><td>30 (11)</td><td>43 (16)</td><td>55 (20)</td><td>0</td><td>22 (8)</td><td>15 (5)</td><td>6 (2)</td><td>1 (<1)</td></tr><tr><td>Diarrhea</td><td>120 (43)</td><td>83 (30)</td><td>29 (11)</td><td>8 (3)</td><td>0</td><td>112 (41)</td><td>89 (32)</td><td>22 (8)</td><td>1 (<1)</td></tr><tr><td>Nausea</td><td>119 (43)</td><td>81 (29)</td><td>34 (12)</td><td>4 (1)</td><td>0</td><td>28 (10)</td><td>22 (8)</td><td>6 (2)</td><td>0</td></tr><tr><td>Decreased appetite</td><td>85 (31)</td><td>49 (18)</td><td>28 (10)</td><td>8 (3)</td><td>0</td><td>26 (9)</td><td>18 (7)</td><td>6 (2)</td><td>2 (1)</td></tr><tr><td>Constipation</td><td>81 (29)</td><td>60 (22)</td><td>20 (7)</td><td>1 (<1)</td><td>0</td><td>28 (10)</td><td>23 (8)</td><td>5 (2)</td><td>0</td></tr><tr><td>Rash</td><td>77 (28)</td><td>55 (20)</td><td>21 (8)</td><td>1 (<1)</td><td>0</td><td>57 (21)</td><td>46 (17)</td><td>11 (4)</td><td>0</td></tr><tr><td>Fatigue</td><td>76 (28)</td><td>45 (16)</td><td>23 (8)</td><td>8 (3)</td><td>0</td><td>26 (9)</td><td>24 (9)</td><td>1 (<1)</td><td>1 (<1)</td></tr><tr><td>Vomiting</td><td>73 (26)</td><td>50 (18)</td><td>20 (7)</td><td>3 (1)</td><td>0</td><td>17 (6)</td><td>13 (5)</td><td>4 (1)</td><td>0</td></tr><tr><td>Stomatitis</td><td>68 (25)</td><td>40 (14)</td><td>27 (10)</td><td>1 (<1)</td><td>0</td><td>50 (18)</td><td>32 (12)</td><td>17 (6)</td><td>1 (<1)</td></tr><tr><td>Neutropenia</td><td>68 (25)</td><td>4 (1)</td><td>27 (10)</td><td>30 (11)</td><td>7 (3)</td><td>9 (3)</td><td>3 (1)</td><td>4 (1)</td><td>2 (1)</td></tr><tr><td>Paronychia</td><td>65 (24)</td><td>28 (10)</td><td>35 (13)</td><td>2 (1)</td><td>0</td><td>73 (27)</td><td>37 (13)</td><td>35 (13)</td><td>1 (<1)</td></tr><tr><td>Neutrophil count decrease</td><td>62 (22)</td><td>5 (2)</td><td>26 (9)</td><td>25 (9)</td><td>6 (2)</td><td>16 (6)</td><td>6 (2)</td><td>8 (3)</td><td>2 (1)</td></tr><tr><td>Covid-19†</td><td>57 (21)</td><td>23 (8)</td><td>31 (11)</td><td>2 (1)</td><td>0</td><td>39 (14)</td><td>18 (7)</td><td>21 (8)</td><td>0</td></tr><tr><td>ALT increase</td><td>56 (20)</td><td>36 (13)</td><td>16 (6)</td><td>4 (1)</td><td>0</td><td>21 (8)</td><td>17 (6)</td><td>3 (1)</td><td>1 (<1)</td></tr><tr><td>Platelet count decrease</td><td>51 (18)</td><td>19 (7)</td><td>11 (4)</td><td>18 (7)</td><td>3 (1)</td><td>19 (7)</td><td>18 (7)</td><td>1 (<1)</td><td>0</td></tr><tr><td>Thrombocytopenia</td><td>51 (18)</td><td>19 (7)</td><td>13 (5)</td><td>16 (6)</td><td>3 (1)</td><td>12 (4)</td><td>6 (2)</td><td>3 (1)</td><td>3 (1)</td></tr><tr><td>Dry skin</td><td>50 (18)</td><td>43 (16)</td><td>7 (3)</td><td>0</td><td>0</td><td>66 (24)</td><td>62 (23)</td><td>4 (1)</td><td>0</td></tr><tr><td>AST increase</td><td>48 (17)</td><td>42 (15)</td><td>5 (2)</td><td>1 (<1)</td><td>0</td><td>13 (5)</td><td>12 (4)</td><td>0</td><td>1 (<1)</td></tr><tr><td>Blood creatinine increase</td><td>46 (17)</td><td>33 (12)</td><td>13 (5)</td><td>0</td><td>0</td><td>12 (4)</td><td>10 (4)</td><td>2 (1)</td><td>0</td></tr><tr><td>White-cell count decrease</td><td>44 (16)</td><td>7 (3)</td><td>28 (10)</td><td>8 (3)</td><td>1 (<1)</td><td>18 (7)</td><td>9 (3)</td><td>8 (3)</td><td>1 (<1)</td></tr><tr><td>Peripheral edema</td><td>42 (15)</td><td>33 (12)</td><td>9 (3)</td><td>0</td><td>0</td><td>12 (4)</td><td>9 (3)</td><td>3 (1)</td><td>0</td></tr></table> ^a Safety analyses included all the patients who received at least one dose of trial treatment (safety analysis set), according to the treatment received. Each patient has been only with the maximum reported Common Terminology Criteria for Adverse Events grade for each preferred term. Listed are adverse events from any cause according to that were reported in at least 15% of patients in either group. Adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 28 days after the start of treatment but before the start of a subsequent anticancer therapy are reported. ALT denotes alanine aminotransferase, and AST aspartate aminotransferase. † One patient in the group that received osimertinib plus platinum–pemetrexed died from coronavirus disease 2019 (Covid-19).	Table 3. Adverse Events. ^a										Event	Osimertinib + Platinum–Pemetrexed (N = 276)					Osimertinib Monotherapy (N = 275)				Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Anemia	128 (46)	30 (11)	43 (16)	55 (20)	0	22 (8)	15 (5)	6 (2)	1 (<1)	Diarrhea	120 (43)	83 (30)	29 (11)	8 (3)	0	112 (41)	89 (32)	22 (8)	1 (<1)	Nausea	119 (43)	81 (29)	34 (12)	4 (1)	0	28 (10)	22 (8)	6 (2)	0	Decreased appetite	85 (31)	49 (18)	28 (10)	8 (3)	0	26 (9)	18 (7)	6 (2)	2 (1)	Constipation	81 (29)	60 (22)	20 (7)	1 (<1)	0	28 (10)	23 (8)	5 (2)	0	Rash	77 (28)	55 (20)	21 (8)	1 (<1)	0	57 (21)	46 (17)	11 (4)	0	Fatigue	76 (28)	45 (16)	23 (8)	8 (3)	0	26 (9)	24 (9)	1 (<1)	1 (<1)	Vomiting	73 (26)	50 (18)	20 (7)	3 (1)	0	17 (6)	13 (5)	4 (1)	0	Stomatitis	68 (25)	40 (14)	27 (10)	1 (<1)	0	50 (18)	32 (12)	17 (6)	1 (<1)	Neutropenia	68 (25)	4 (1)	27 (10)	30 (11)	7 (3)	9 (3)	3 (1)	4 (1)	2 (1)	Paronychia	65 (24)	28 (10)	35 (13)	2 (1)	0	73 (27)	37 (13)	35 (13)	1 (<1)	Neutrophil count decrease	62 (22)	5 (2)	26 (9)	25 (9)	6 (2)	16 (6)	6 (2)	8 (3)	2 (1)	Covid-19†	57 (21)	23 (8)	31 (11)	2 (1)	0	39 (14)	18 (7)	21 (8)	0	ALT increase	56 (20)	36 (13)	16 (6)	4 (1)	0	21 (8)	17 (6)	3 (1)	1 (<1)	Platelet count decrease	51 (18)	19 (7)	11 (4)	18 (7)	3 (1)	19 (7)	18 (7)	1 (<1)	0	Thrombocytopenia	51 (18)	19 (7)	13 (5)	16 (6)	3 (1)	12 (4)	6 (2)	3 (1)	3 (1)	Dry skin	50 (18)	43 (16)	7 (3)	0	0	66 (24)	62 (23)	4 (1)	0	AST increase	48 (17)	42 (15)	5 (2)	1 (<1)	0	13 (5)	12 (4)	0	1 (<1)	Blood creatinine increase	46 (17)	33 (12)	13 (5)	0	0	12 (4)	10 (4)	2 (1)	0	White-cell count decrease	44 (16)	7 (3)	28 (10)	8 (3)	1 (<1)	18 (7)	9 (3)	8 (3)	1 (<1)	Peripheral edema	42 (15)	33 (12)	9 (3)	0	0	12 (4)	9 (3)	3 (1)	0	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. PRO-CTCAE Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen im Dossier keine geeigneten Daten vor. Spezifische Unerwünschte Ereignisse Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) und 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. Kardiale Effekte (schwere UEs)
Table 3. Adverse Events. ^a																																																																																																																																																																																																																																																	
Event	Osimertinib + Platinum–Pemetrexed (N = 276)					Osimertinib Monotherapy (N = 275)																																																																																																																																																																																																																																											
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3																																																																																																																																																																																																																																								
Anemia	128 (46)	30 (11)	43 (16)	55 (20)	0	22 (8)	15 (5)	6 (2)	1 (<1)																																																																																																																																																																																																																																								
Diarrhea	120 (43)	83 (30)	29 (11)	8 (3)	0	112 (41)	89 (32)	22 (8)	1 (<1)																																																																																																																																																																																																																																								
Nausea	119 (43)	81 (29)	34 (12)	4 (1)	0	28 (10)	22 (8)	6 (2)	0																																																																																																																																																																																																																																								
Decreased appetite	85 (31)	49 (18)	28 (10)	8 (3)	0	26 (9)	18 (7)	6 (2)	2 (1)																																																																																																																																																																																																																																								
Constipation	81 (29)	60 (22)	20 (7)	1 (<1)	0	28 (10)	23 (8)	5 (2)	0																																																																																																																																																																																																																																								
Rash	77 (28)	55 (20)	21 (8)	1 (<1)	0	57 (21)	46 (17)	11 (4)	0																																																																																																																																																																																																																																								
Fatigue	76 (28)	45 (16)	23 (8)	8 (3)	0	26 (9)	24 (9)	1 (<1)	1 (<1)																																																																																																																																																																																																																																								
Vomiting	73 (26)	50 (18)	20 (7)	3 (1)	0	17 (6)	13 (5)	4 (1)	0																																																																																																																																																																																																																																								
Stomatitis	68 (25)	40 (14)	27 (10)	1 (<1)	0	50 (18)	32 (12)	17 (6)	1 (<1)																																																																																																																																																																																																																																								
Neutropenia	68 (25)	4 (1)	27 (10)	30 (11)	7 (3)	9 (3)	3 (1)	4 (1)	2 (1)																																																																																																																																																																																																																																								
Paronychia	65 (24)	28 (10)	35 (13)	2 (1)	0	73 (27)	37 (13)	35 (13)	1 (<1)																																																																																																																																																																																																																																								
Neutrophil count decrease	62 (22)	5 (2)	26 (9)	25 (9)	6 (2)	16 (6)	6 (2)	8 (3)	2 (1)																																																																																																																																																																																																																																								
Covid-19†	57 (21)	23 (8)	31 (11)	2 (1)	0	39 (14)	18 (7)	21 (8)	0																																																																																																																																																																																																																																								
ALT increase	56 (20)	36 (13)	16 (6)	4 (1)	0	21 (8)	17 (6)	3 (1)	1 (<1)																																																																																																																																																																																																																																								
Platelet count decrease	51 (18)	19 (7)	11 (4)	18 (7)	3 (1)	19 (7)	18 (7)	1 (<1)	0																																																																																																																																																																																																																																								
Thrombocytopenia	51 (18)	19 (7)	13 (5)	16 (6)	3 (1)	12 (4)	6 (2)	3 (1)	3 (1)																																																																																																																																																																																																																																								
Dry skin	50 (18)	43 (16)	7 (3)	0	0	66 (24)	62 (23)	4 (1)	0																																																																																																																																																																																																																																								
AST increase	48 (17)	42 (15)	5 (2)	1 (<1)	0	13 (5)	12 (4)	0	1 (<1)																																																																																																																																																																																																																																								
Blood creatinine increase	46 (17)	33 (12)	13 (5)	0	0	12 (4)	10 (4)	2 (1)	0																																																																																																																																																																																																																																								
White-cell count decrease	44 (16)	7 (3)	28 (10)	8 (3)	1 (<1)	18 (7)	9 (3)	8 (3)	1 (<1)																																																																																																																																																																																																																																								
Peripheral edema	42 (15)	33 (12)	9 (3)	0	0	12 (4)	9 (3)	3 (1)	0																																																																																																																																																																																																																																								

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lag im Chemotherapie-Arm mit 64% signifikant höher als in der Kontrolle mit 27%. Die Anzahl Therapie-assoziiierter Todesfälle lag bei 5 im Chemotherapie- und bei 1 im Kontrollarm. Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen waren ebenfalls höher im Chemotherapiearm mit 11 vs 5%.	Für den Endpunkt kardiale Effekte (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib. <i>Weitere spezifische UEs</i> 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 in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13, PGIS sowie des EQ-5D VAS erhoben. Hier zeigten sich in den Symptomskalen Unterschiede zuungunsten des Chemotherapie-Arms bei Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung und finanziellen Schwierigkeiten.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens , S.11: [...] <u>Lebensqualität</u> <i>EORTC-QLQ-30</i> Die Lebensqualität wird in der Studie FLAURA-2 mittels der Funktionsskala des Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Mittelwertdifferenzen zwischen den Behandlungsarmen herangezogen. Für die Endpunkte Rollenfunktion und emotionale Funktion zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen. Für die Endpunkte körperliche Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion und globaler Gesundheitsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied dessen Relevanz durch die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht bestätigt werden kann.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich keine Vorteile von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie gegenüber Osimertinib als Monotherapie.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht ist ausführlich. Eine der Schwerpunkt der Diskussion ist die Folgetherapie, die von den Methodikern als nicht adäquat bewertet wird. Hintergrund ist, dass ein Teil der Pat. im Kontrolltermin über den Progress hinaus mit Osimertinib behandelt wurde. Das entspricht der Versorgungsrealität. Viele Pat. sind trotz bildgebendem Progress weiterhin klinisch asymptomatisch. Da die Umstellung auf eine Chemo- oder Immunchemotherapie mit mehr und mit stärkeren Nebenwirkungen belastet ist, kann die Einleitung dieser Folgetherapie bis zum Auftreten eines klinischen Progresses verzögert werden. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens , S.8: [...] Zu den Folgetherapien In der Studie FLAURA-2 war eine Fortsetzung der Studienbehandlung nach Krankheitsprogression möglich, wenn nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers ein klinischer Nutzen bestand und keine Abbruchkriterien vorlagen. In der Studie wurden circa 85 % der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression mit Osimertinib weiterbehandelt. Diese Fortsetzung der Behandlung mit Osimertinib entspricht nicht der Empfehlung der Fachinformation zu Osimertinib.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Demgegenüber entspricht laut Stellungnahme der Fachgesellschaften eine Fortsetzung der Behandlung mit Osimertinib über den Progress in der Bildgebung hinaus der Versorgungsrealität. Damit wird eine Umstellung auf eine stärker belastende Therapie bei vielen klinisch asymptomatischen Patientinnen und Patienten bis zu einem klinischen Progress verzögert. Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie sieht eine Folgetherapie nach klinischem Progress und damit nach ärztlichem Ermessen vor. Dazu wird in der S3-Leitlinie ausgeführt, dass bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit EGFR-Mutationen Oligoprogressionen relativ häufig vorkommen, die sich durch Lokaltherapien, vorwiegend Bestrahlung oder Operation, behandeln lassen. Ein derartiger Einsatz von ablativen Verfahren unter Fortführung der bisherigen molekular-zielgerichteten Systemtherapie hat in mehreren retrospektiven Studien zu einem Hinauszögern des Systemtherapiewechsels von circa 5-10 Monate im

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Median geführt und ist stets vor einem Wechsel der Systemtherapie zu prüfen. Anhand der Angaben zu den Folgetherapien ist zudem auffällig, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten einen EGFR-TKI als Folgetherapie erhielt, was nicht den Empfehlungen der Leitlinie entspricht.
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Pat.-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Osimertinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [9]. ESMO-MCBS v1.1 Osimertinib Erstlinientherapie: 3 In dieser Bewertung auf der Basis der Primärpublikation wurden die im Dossier präsentierten Daten zur Gesamtüberlebenszeit noch nicht berücksichtigt.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6. Kombinationstherapie Osimertinib wird in dieser Studie als Kombination mit Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed eingesetzt, nicht mit anderen, neuen, antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln.	Aus den Tragenden Gründen, 2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können , S.23: [...] <u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u> <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen; Erstlinienbehandlung</u> Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	7. Diskussion Die Rationale der Studie FLAURA-2 ist nachvollziehbar. Die Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit Pemetrexed ist bei Pat. mit <i>EGFR</i> Common Mutations wirksam. Entsprechend ist es naheliegend, sie in Kombination zu Osimertinib zu evaluieren. <u>Wirksamkeit</u> Die Kombination von Osimertinib mit Chemotherapie steigert die Remissionsrate und verlängert die Zeit bis zum Progress. Die weit überwiegende Zahl der Remissionen war partiell. Das primäre Studienziel wurde durch die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erreicht. In der Subgruppen-Analyse war der Unterschied zugunsten des Chemotherapie-Arms am deutlichsten bei Pat. mit ZNS-Metastasen (HR 0,47). Im Datenschnitt vom Januar 2024 zeigte sich auch ein Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit zugunsten des Chemotherapie-Arms. Dennoch erscheinen diese Daten noch unreif. Die mediane Nachbeobachtungszeit von 31 Monaten ist noch nicht ausreichend für eine abschließende Bewertung. <u>Nebenwirkungen</u>	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lag im Chemotherapie-Arm mehr als doppelt so hoch als in der Kontrolle. Das Spektrum entsprach den Nebenwirkungen der eingesetzten Zytostatika. Diese Nebenwirkungen sind belastend und schränken die Lebensqualität der Pat. ein. Die Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers, dass „Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung und finanzielle Schwierigkeiten ... nicht klinisch relevant“ sind, ist nicht nachzuvollziehen. Die Kombination von Osimertinib mit Pemetrexed und Platin-basierter Chemotherapie verlängert die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit. Angesichts der höheren Nebenwirkungsrate durch die Chemotherapie sehen wir die Indikation für die Kombination vor allem bei Pat. mit ZNS-Metastasen.	

Literaturverzeichnis

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMÖ und SGH+SSH, Status November 2024. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, November 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J et al.: Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 34:339-357, 2023. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.12.009](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009)
4. Sequist LV, Yang J C-H, Ymamamoto N et al.: Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol 31_3327-3334, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2012.44.2806](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2806)
5. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K et al.: Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. Ann Oncol 28:270-277, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdw611](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw611)
6. Mok TS, Cheng Y, Zhou X et al.: Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. J Clin Oncol 36:2244-2250, 2018. DOI: [10.1200/JCO.2018.78.799](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.799)
7. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al.: Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 382:41-50, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1913662](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662)
8. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y et al.: Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 389:1935-1948, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2306434](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306434)
9. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Osimertinib

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Dezember 2024
von 13:43 Uhr bis 14:41 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Specht

Herr PD Dr. Schmid-Bindert

Frau Dr. Glinzer

Frau Sendelbeck

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)**:

Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Griesinger

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson**:

Herr Bilyy

Frau Kerßenboom

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH**:

Herr Dr. Pägelow

Frau Dr. Reinart

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Meyer

Herr Schneider

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Dr. Griß

Frau Haneder

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Herr Dr. Ramming

Frau Glas

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Herr Pütz

Frau Schieber

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Dr. Kähm

Herr Dr. Russkamp

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:43 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zu einer weiteren Anhörung im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Entschuldigung, wir sind zehn Minuten zu spät, aber die anderen Anhörungen haben länger gedauert. Wir sind jetzt bei Osimertinib in einem neuen Anwendungsgebiet, fortgeschrittenes NSCLC mit EGFR-Mutationen, hier konkret Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Oktober 2024. Wir haben Stellungnahmen bekommen von AstraZeneca als pharmazeutischem Unternehmer, von der AIO, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie als eine gemeinsame Stellungnahme, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller sowie von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, hier namentlich von AbbVie, Amgen, BeiGene, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Johnson & Johnson und von MSD Sharp & Dohme.

Ich muss zunächst, auch wenn es länger dauert, die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Specht, Herr PD Dr. Schmid-Bindert, Frau Dr. Glinzer und Frau Sendelbeck, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr PD Dr. Eberhardt, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Griesinger und Herr Professor Dr. Wörmann, für Johnson & Johnson Herr Bilyy und Frau Kerßenboom, für BeiGene Germany Herr Dr. Pägelow und Frau Dr. Reinart, für Daiichi Sankyo Frau Dr. Meyer und Herr Schneider, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Griß und Frau Haneder, für Amgen Herr Dr. Ramming und Frau Glas, für AbbVie Herr Pütz und Frau Schieber, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Kähm und Herr Dr. Russkamp sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte hinzuweisen und einzuführen. Wer macht das?

Frau Specht (AstraZeneca): Das mache ich gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Specht.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank noch einmal und auch guten Tag von unserer Seite. Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns sehr, dass wir heute zur Nutzenbewertung von Osimertinib in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie und Pemetrexed Stellung nehmen können. Bevor ich fortfahre, möchte ich gerne kurz das Team vorstellen, das heute mit mir hier ist: Das sind zum einen Herr PD Dr. Schmid-Bindert und Frau Sendelbeck, beide aus dem Bereich Medizin von AstraZeneca. Frau Dr. Glinzer und ich repräsentieren den Bereich Markt und Erstattung bei AstraZeneca.

Zu Beginn möchte ich die Situation einordnen, über die wir heute sprechen: Es handelt sich, wie bereits von Herrn Professor Hecken erwähnt, um Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenem, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom mit EGFR-Mutationen. Osimertinib-Monotherapie ist in diesem Setting bereits seit über sechs Jahren zugelassen und mittlerweile Therapiestandard. Für Osimertinib-Monotherapie liegen überzeugende Langzeitüberlebensdaten vor, auf deren Basis die deutsche S3-Leitlinie eine bevorzugte Empfehlung für Osimertinib ausspricht. Die entsprechende Studie, die FLAURA-Studie, wurde 2018 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bewertet, und damals wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Trotz dieses großen therapeutischen Fortschritts der zielgerichteten Therapie mit Osimertinib alleine, besteht weiterhin ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, insbesondere für Patienten und

Patientinnen mit ungünstigen prognostischen Faktoren, bei denen das Progressionsrisiko besonders hoch ist. Deshalb wurde in der Studie FLAURA-2, über die wir heute sprechen, Osimertinib in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie und Pemetrexed im Vergleich zur Standardtherapie Osimertinib Mono untersucht. Auf der Basis dieser Studie wurde im Sommer dieses Jahres die europäische Zulassung erteilt.

Mit der Zulassung der Kombination aus Osimertinib und Chemotherapie steht nun eine intensiviertere Therapieoption zur Verfügung, die eine individualisierte Behandlung der Patienten und Patientinnen in diesem Setting erlaubt. Ich möchte nun gern auf die Evidenzlage für die Kombinationstherapie aus Osimertinib und Chemotherapie eingehen. Wie schon erwähnt, wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit dieser Therapieoption in der Studie FLAURA-2 untersucht. In dem primären PFS-Datenschnitt zeigte sich die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gegenüber der Standardtherapie Osimertinib Mono von fast neun Monaten. Zudem haben wir in der FLAURA-2-Studie ein Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie beobachtet, das dem Sicherheitsprofil der Einzelsubstanzen entspricht. Die meisten beobachteten Nebenwirkungen waren dabei reversibel und nahmen in deren Häufigkeit des Auftretens und auch in deren Intensität nach dem Absetzen der Chemotherapie ab.

Mit der FLAURA-2-Studie liegen robuste Daten mit niedrigem Verzerrungspotenzial vor, die den deutschen Versorgungskontext sehr gut abbilden. Das lässt sich wiederum anhand der Betrachtung der Folgetherapien in beiden Studienarmen an zwei Punkten sehr gut beobachten. Zum einen sehen wir zum Beispiel, dass 85 Prozent aller Patienten in beiden Armen über den radiologischen Progress hinaus mit Osimertinib behandelt wurden. Dies entspricht dem empfohlenen Vorgehen der aktuellen deutschen S3-Leitlinie und spiegelt sich in der Versorgungsrealität wider. In der Versorgungsrealität nämlich liegt die Entscheidung über die Einleitung einer Folgetherapie im Ermessen des behandelnden Arztes, wobei sich eher am klinischen Progress und nicht allein am radiologischen Progress orientiert werden sollte. Entsprechend dieser Empfehlung war eine Therapie über den radiologischen Progress hinaus auch in der FLAURA-2-Studie zulässig.

Der zweite Punkt, der für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Studie relevant ist, ist der Anteil der Patienten, die nach einem Progress eine erste Folgetherapie erhalten haben. In der FLAURA-2-Studie beträgt dieser Anteil circa 60 Prozent in beiden Studienarmen. Dieser Anteil ist in dem vorliegenden Setting als hoch zu bewerten und deckt sich mit Erkenntnissen aus früheren Studien zu den EGFR-TKIs sowie mit der deutschen Versorgungsrealität. Zusätzlich zu diesem beschriebenen Evidenzpaket, das wir im primären PFS-Datenschnitt beobachtet haben, wurde ein Interimsdatenschnitt zur Beurteilung des Gesamtüberlebens behördlich explizit angefordert und circa neun Monate später durchgeführt. Dieser zusätzliche Datenschnitt mit den positiven Ergebnissen zum Gesamtüberleben war Grundlage für die Erteilung der Zulassung seitens der Europäischen Arzneimittelbehörde. In diesem späteren OS-Datenschnitt sehen wir, dass durch die Hinzunahme von Chemotherapie zur Osimertinib-Standard-Therapie das Sterberisiko zusätzlich um 25 Prozent reduziert wird. Diese OS-Ergebnisse sind nach der IQWiG-Methodik statistisch signifikant und erlauben eine Ableitung des Zusatznutzens.

Darüber hinaus sehen wir für die Kombination aus Osimertinib und Chemotherapie eine bedeutsame Verbesserung des Gesamtüberlebens bei den Patientinnen und Patienten mit einer schlechteren Prognose. So wurde zum Beispiel im Vergleich zur Osimertinib-Monotherapie das Sterberisiko bei den Patienten und Patientinnen mit ZNS-Metastasen durch Osimertinib in Kombination mit Chemotherapie um 41 Prozent reduziert. Diese Ergebnisse sind klinisch hochrelevant und für die Patienten und Patientinnen von größter Bedeutung.

Wenn wir das zusammenfassen, liegen eindeutig therapeutische Vorteile der Kombination aus Osimertinib mit cisplatinhaltiger Chemotherapie und Pemetrexed gegenüber der Osimertinib-Monotherapie vor, sodass nun die Wahl zwischen zwei hochwirksamen Therapieoptionen

basierend auf der Standard-Therapie Osimertinib und somit einer individualisierten Behandlung der Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC ermöglicht wird, die eine gleichzeitige Gabe von Osimertinib und Chemotherapie tolerieren können.

Ich möchte das Ganze gerne noch einmal aus Sicht der Nutzenbewertung zusammenfassen: Für die Ableitung des Zusatznutzens von Osimertinib in Kombination mit Chemotherapie liegen robuste Ergebnisse der Studie FLAURA-2 vor. Der Einsatz von Folgetherapien in der FLAURA-2-Studie war adäquat und steht im Einklang mit den Leitlinien und der Versorgungsrealität in Deutschland. Die dargestellten Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus dem aktuellen Datenschnitt vom Januar 2024 wurden explizit von der EMA herangezogen, um ein positives Nutzen-Risiko-Profil zu bescheiden und die Zulassung zu erteilen. Diese Ergebnisse sind somit auch für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Die Kombinationstherapie aus Osimertinib und Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Osimertinib Mono ist ein Zusatznutzen abzuleiten. – Ich bedanke mich an dieser Stelle für Ihre Aufmerksamkeit, und wir stehen gerne für weitere Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Specht, für diese Einführung. – Sie haben am Schluss den relevanten Punkt zunächst einmal formal angesprochen und gesagt, die Ergebnisse des dritten Datenschnitts wurden von der EMA explizit herangezogen, um ein positives Nutzen-Schaden-Verhältnis zu bescheinigen. Vorher haben Sie gesagt, dieser dritte Datenschnitt ist von der EMA behördlich angefordert worden, um auf dieser Basis eine Bewertung vollziehen zu können. Das haben wir bzw. das IQWiG so nicht gefunden. Das IQWiG hat keinen Hinweis darauf gefunden, dass der dritte Datenschnitt vonseiten der EMA angefordert wurde. Vielleicht können Sie uns sagen, wo man das finden kann, damit diese Forderung der EMA für uns nachvollziehbar wird.

Dann der aus meiner Sicht wichtige Punkt: Im dritten Datenschnitt zeigen Sie in Ihrem Dossier ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben. Haben Sie auch Analysen der Nebenwirkungen zwischen dem zweiten und dritten Datenschnitt angefertigt? Uns hat außerordentlich erstaunt, verwundert und irritiert, dass die Daten zum Gesamtüberleben aus dem zweiten Datenschnitt ausschließlich im Modul 5 abgebildet worden sind. Können Sie uns sagen, wie das zustande gekommen ist? – Das sind zunächst einmal zwei, drei formale Dinge, über die wir uns unterhalten müssen, damit wir sehen, was am Ende als Strauß in die Bewertung einfließt.

Herr PD Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Ich würde gerne darauf eingehen, Herr Professor Hecken, wenn ich darf. Die erste Frage lässt sich ganz einfach beantworten: Wir haben im Anhang zur Stellungnahme den Anhang Nr. 5, das ist das RSI-Dokument der EMA, angehängt. Dort gibt es das Kapitel 8, da steht immer: gibt es Uncertainties zu den Daten. Zu den Uncertainties zu der Efficacy wird explizit gesagt, OS-Data were immature, 26 percent maturity. Also die OS-Daten seien unreif, und im letzten Satz heißt es, and therefore updated efficacy data are required. Hier hat die EMA den pU eindeutig aufgefordert, aktualisierte Efficacy Data einzureichen.

Das bringt mich zum zweiten Punkt: Das IQWiG hat richtig argumentiert, dass ein Datenschnitt, der nicht angefordert wurde, für die Nutzenbewertung nicht geeignet sei. Genau das trifft bei der Safety zu. In dem gleichen Abschnitt heißt es nämlich, zur Safety gibt es Uncertainties, und da steht „None“. Also es gibt keinerlei Unsicherheiten zur Safety. Das wird damit begründet, was Frau Specht im Eingangsstatement ausgeführt hat. Die EMA schreibt hier, man sieht genau, was man erwartet, wenn man Cisplatin, Carboplatin, Pemetrexed und Osimertinib kombiniert. Es gibt keinerlei neue oder unbekannte Safeties, und deshalb wurden hier explizit keine weiteren Daten angefordert. Deshalb haben wir nur den Efficacy-Datenschnitt im Januar 2024 nachgereicht.

Diese Argumentation der EMA ist sehr gut nachvollziehbar, denn wir hatten zu dem Datenschnitt nur noch einen kleinen Teil der Patienten auf Pemetrexed-Erhaltungstherapie, und das Sicherheitsprofil der Pemetrexed-Erhaltungstherapie ist seit über zehn Jahren bestens

bekannt, seit der Zulassung, die schon vor über zehn Jahren erteilt wurde, und da gibt es eigentlich keine Unklarheiten.

Zum Osimertinib haben wir auch die Pharmakokinetik-Daten eingereicht, wo man sieht, dass es durch die Chemotherapie zu keinerlei Änderungen der Osimertinib-Konzentration im Blut kommt. Es ist also überhaupt nicht zu erwarten, dass in einem weiteren Datenschnitt plötzlich ein neues Risikoprofil auftritt. Deshalb also keine weiteren Sicherheitsdaten.

Bezüglich der dritten Frage, warum es keine OS zum zweiten Datenschnitt gibt, würde ich die Frage gerne an Frau Specht zurückgeben, die das beantworten kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmid-Bindert. – Frau Specht, bitte.

Frau Specht (AstraZeneca): Gerne kann ich zu unserem Vorgehen etwas erläutern. Wir haben zu dem jeweiligen patientenrelevanten Endpunkt den aktuellsten Datenschnitt vorgelegt. Wie mein Kollege eben erläuterte, ist das für OS der dritte Datenschnitt, also der OS-Datenschnitt. Deshalb haben wir jetzt nicht noch einmal explizit die OS-Ergebnisse zu dem vorherigen Datenschnitt aufgeführt. Diese liegen vollumfänglich als Teil der Studiendokumentation im Modul 5 vor. Es ist alles transparent dargelegt, aber aus unserer Sicht ist für die Nutzenbewertung explizit der aktuellste Datenschnitt in Bezug auf OS relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Dazu hätte ich eine Nachfrage. Wir haben schon eine Anforderung in der Modulvorlage, dass zu einem Datenschnitt alle relevanten Endpunkte ausgewertet werden sollen. Es gab in der Vergangenheit Situationen, dass wir, wenn ein aktuellerer Datenschnitt relativ spät kommt, unterschiedliche Datenschnitte heranziehen. Das ist aber nicht das, was wir anstreben. Der zweite Datenschnitt war, glaube ich, vom April 2023 und der dritte vom Januar 2024. Haben Sie es einfach nicht für notwendig gehalten, wie Sie es eben ausgeführt haben, auch Daten zu den anderen Endpunkten vorzulegen oder diese Analysen durchzuführen, oder war die Zeit bis zur Dossiereinreichung zu knapp? Das ist eine Frage, die mich interessiert. Der Datenschnitt war im Januar. Wie waren da die Zeitabläufe?

Dann vielleicht noch ein paar Erläuterungen dazu, wenn die EMA feststellt, dass es keine Unsicherheiten bei der Safety gibt: Die gehen etwas anders vor als wir. Die sagen auch, das Safety-Profil eines Wirkstoffs ist bekannt. Vielleicht können Sie noch mal genauer ausführen, welche Ereignisse in diesem Fall vergleichend bei der Safety nach dem zweiten Datenschnitt möglicherweise noch erwartet werden könnten oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Müller. – Wer kann dazu etwas sagen?

Herr PD Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Ich möchte mich gerne noch einmal dazu äußern. Sie haben das richtig erkannt. Wir haben keine weiteren Daten zu dem Datenschnitt Januar ausgewertet, weil wir der Auffassung sind, dass man hier keine Zusatzinformationen mehr gewinnen kann, gerade zur Safety und zu den Folgetherapien. Es war auch explizit von der EMA nicht erwünscht. Es ist ein Unterschied, ob ich einen OS-Datenschnitt mache, bei dem ich nur die 151 Zentren zum OS abfragen muss, ob der Patient lebt oder nicht, oder ob ich noch einmal eine komplette Validierung aller Safety-Daten usw. machen muss, Monitoring aller Zentren, um die Safety-Daten zu kontrollieren, dann die Datenbank zu reinigen usw. Das ist ein ganz anderer Aufwand, der nicht erforderlich war und auch nicht gemacht wurde. Diese Daten gibt es aktuell nicht.

Bezüglich der Zeitabläufe: Die RSI-Anfrage-Kommunikation war im Dezember, der Datenschnitt im Januar, und dann wurden diese Daten zu diesem Datenschnitt eingesammelt.

Bezüglich der zu erwartenden Ereignisse: Man sieht in der Safety-Analyse, die wir in der Stellungnahme und im Dossier dargestellt haben, dass es hier eine ganz klare Chronologie der Toxizität gibt, die mit der Chemotherapie zusammenhängt. Im Grunde spielt hier die Musik in den ersten drei Monaten. Wir haben hier die Platin-Induktionstherapie. Da sehen wir viele

Anämien, Thrombopenien, Neutropenien. Diese Nebenwirkungen nehmen im Laufe der Zeit kontinuierlich ab. In der Erhaltungstherapie, quasi drei bis neun Monate, haben wir nur noch etwa 10 Prozent von Anämien, Thrombopenien, Neutropenien, also ungefähr ein Drittel. Im Monat über neun wird es noch weniger, dann sind es unter 10 Prozent, sodass man sagen kann, bei 25 Prozent der Patienten, die zu dem zweiten Datenschnitt noch auf Pemetrexed-Therapie laufen, sind nicht mehr viele Ereignisse zu erwarten. Das kann man aus unserer Sicht nicht als relevant für die Nutzenbewertung betrachten. – Ich hoffe, ich habe damit Ihre Frage beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. Das war genau das, was ich hören wollte, die Frage, inwiefern sich das potenziell unterscheidet. Sie haben relativ ausführlich ausgeführt, dass dadurch, dass die chemotherapiegetrieben sind, was klar ist, Osimertinib wird in beiden Armen verwendet, dass das sozusagen eine frühe Toxizität ist und keine späte zu erwarten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Eine Frage an die Kliniker. Sie schreiben, dass Sie die größten und positivsten Wirkungen zugunsten des Chemotherapie-Arms bei Patientinnen und Patienten mit ZNS-Metastasen sehen, dass das Spektrum der unerwünschten Ereignisse den Nebenwirkungen der eingesetzten Zytostatika entsprochen hat. Das ist auch das, was der pU eben mit Blick auf die Einschätzung der EMA gesagt hat. Sie sagen aber auch, dass die Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers, dass Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung etc. nicht klinisch relevant seien, nicht nachzuvollziehen sei. Vielleicht können Sie einmal einordnen – ich meine, das ist Eulen nach Athen getragen –, wie Sie den Stellenwert dieser Kombinationstherapie als Ergänzung zu der in der Praxis bewährten Monotherapie sehen und wie man im Einzelfall vernünftigerweise Abgrenzungen vornehmen und Schaden und Nutzen in ein vernünftiges Gewicht bringen könnte. – Als erster hat sich Herr Wörmann gemeldet, dann Herr Eberhardt. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir tragen gelegentlich ganz gerne Eulen nach Athen. – Ich fange oben an. Der erste Punkt in der Stellungnahme war kurz die Vergleichstherapie. Wir würden heute schon sagen, dass Osimertinib der Standard ist und dass das flächendeckend eingesetzt wird. Es ist relevant, dass wir mit Afatinib und Dacomitinib zwei Alternativen haben. Kurz zur Erinnerung: Osimertinib macht gelegentlich interstitielle Lungenerkrankungen. Das ist etwas, das man bei diesen Patienten beachten muss. Wenn einer schon damit kommt, würden wir nicht mit Osimertinib behandeln. Ganz am Anfang haben wir einmal diskutiert, es macht eine QT-Verlängerung, also eine Verlängerung im EKG. Es gibt viele Patienten in dieser Altersgruppe, die mit kardialen Komplikationen kommen. Auch da würden wir vorsichtig sein. Insofern war unsere Stellungnahme dahin gehend, zu sagen, Osimertinib ist der korrekte Kontrollarm. Es ist wichtig, die relevanten Nebenwirkungen zu beachten. Ich würde behaupten – die anderen können das korrigieren –, dass die Rate der Patienten, die kein Osimertinib bekommen, unter 10 Prozent liegt. Ich denke, die meisten bekommen es. Insofern wäre das angemessen.

Der zweite große Punkt ist die Frage der Endpunkte. Der Endpunkt ist hier klar Overall Survival. Formal, wenn wir es richtig interpretiert haben, ist der präspezifizierte Endpunkt für eine Signifikanz von Overall Survival nicht erreicht worden. Wir sehen, dass es einen Unterschied mit einem P-Wert von 0,028 gibt. Präspezifiziert war allerdings ein niedrigerer Wert. Das heißt von unserer Seite: Im Moment stehen wir beim progressionsfreien Überleben. Das ist beeindruckend. Eine Verlängerung des PFS mit einem P-Wert von 0,62 ist beeindruckend. Wir wiederholen uns jetzt, tragen mit PFS übrigens Eulen auch nach Hause, mit PFS plus, wenn wir gegeneinander abwägen, was der Patient gewinnt und was nicht. In den ersten drei Monaten verliert er. Er verliert durch die typischen Nebenwirkungen.

Für uns war es trotzdem wichtig zu sehen, es kommt in der Studie nicht zu einer unerwünschten oder unerwarteten Art von Nebenwirkungen. Es scheint keine Interaktionen

zu geben. Wir sehen nicht auf einmal viel mehr interstitielle Lungenerkrankungen, weil sich das amplifiziert hat oder irgendetwas anderes, sondern es ist jeweils abzugrenzen. Alle Nebenwirkungen, die Sie aufgezählt haben, sind typischerweise durch die Chemotherapie induziert.

Ein kurzer Punkt, was manchmal schräg herüberkommt: Es wundert manche, dass unter Chemotherapie Verstopfung auftritt, weil Chemotherapie typischerweise mit Übelkeit und Durchfall assoziiert ist. Das ist regelhaft eine Nebenwirkung der gut gemeinten Gegenmedikation. Die Antiemese sorgt dafür, dass der Darm kurzfristig stillgelegt wird. Deshalb kommt immer diese Obstipation, die alle als sehr belastend erleben, weil man als Mensch so strukturiert ist. Die Nebenwirkungen nehmen aber, das muss man kritisch anmerken, die Lebensqualität weg. Das ist so. Alles, was als Lebensqualitätsverlust aufgeführt ist, würden wir als Folge der Chemotherapie dominierend interpretieren. Aber das ist schon in mindestens drei Monaten der Fall. Wenn man jetzt noch denkt, dass Cisplatin eingesetzt wurde, potenziell eine Polyneuropathie auftritt, dann wäre es auch relevant, dass potenziell eine längere Toxizität auftritt.

Wir haben es gerade intensiv für *Onkopedia* diskutiert: Wo positionieren wir Osimertinib plus Chemotherapie? Wir haben uns entschieden, eine Empfehlung für Patienten mit ZNS-Metastasen auszusprechen. Hintergrund: Das ist eine Gruppe mit ungünstigen Faktoren. „Ungünstig“ finden wir ein wenig dünn. „Ungünstig“ ist schwierig. Es gibt viele Punkte, die bei den Patienten ungünstig determinieren. Man muss es in einer Empfehlung für eine Leitlinie möglichst praktisch so fassen, dass es nachvollziehbar ist. Das heißt, unsere Auswertung geht in die Richtung, zu sehen, dass bei Patienten mit ZNS-Metastasen der P-Wert mit 0,47 noch einmal deutlich besser aussah. Eine eigene OS-Auswertung kenne ich dazu nicht. Sie ist sicher zum jetzigen Zeitpunkt schwierig. Unsere Empfehlung zum jetzigen Zeitpunkt ist: Standard ist Osimertinib. Es kann Patienten geben, bei denen es gerechtfertigt ist, in Absprache mit den Patienten, mehr Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen. Wir würden im Moment sehr stark eine Empfehlung aussprechen, dass diese auf Patienten mit ZNS-Metastasen begrenzt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Eberhardt, Herr Griesinger und Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Bernhard Wörmann hat hier sehr praxisnah orientiert und gesagt, wie wir das sehen. Ich will noch eine philosophische Betrachtung von mir geben. Ich glaube, es war 2018 auf dem Krebskongress, da wurde ich gebeten, eine Pro-und-Kontra-Diskussion mit Jürgen Wolf aus Köln zu führen. Jürgen Wolf war maximal pro personalisierte Therapie und ich als alter Hardliner pro Chemotherapie. Wir haben damals in der Sitzung auf dem Krebskongress die Argumente hin und her diskutiert. Das war die Zeit, in der diese personalisierte Therapie extrem enthusiastisch bewertet und in die Zukunft gedacht wurde, jetzt können wir alles mit Tabletten behandeln und brauchen die Chemo gar nicht.

Wir sehen jetzt wieder einen kleineren Rückschnitt. Wir sehen, dass es doch einige Patienten gibt, die einen Benefit haben, wenn sie zusätzlich zu der Tablettentherapie, die molekular gezielt und personalisiert sein soll oder ist, eine Chemotherapie bekommen. Die Wahrheit und die Wirklichkeit liegen häufig irgendwo dazwischen. Man kann nicht sagen, auf der einen Seite nur Chemotherapie oder nur personalisierte Therapie. Es gibt Situationen, gerade beim klassischen EGFR-mutierten NSCLC, dass hier zusätzlich ein Benefit der Chemotherapie gegeben wird, wie es Bernhard berichtet hat, vor allen Dingen, wenn Hirnmetastasen vorhanden sind oder ein starker Benefit durch eine Rückbildung des Tumors notwendig ist. Das ist vor allen Dingen bei Hirnmetastasen der Fall oder wenn zusätzlich starke Knochenschmerzen sind. Wir merken, dass manchmal die Kombination von unterschiedlichen Behandlungsoptionen einen Sinn macht und dies, wie es Bernhard gesagt hat, eine Entscheidung des Therapeuten plus des Patienten ist. Da muss man vom Patienten klar abfragen, wie er das mit den Nebenwirkungen sieht, sprich: Polyneuropathie. Das ist eine gemeinsame Entscheidung, die dann getroffen wird, manchmal schon vorab in der

Tumorkonferenz, aber vor allen Dingen auch in der Konferenz und im Zusammensitzen mit dem Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Professor Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Es ist schon viel gesagt worden. Ich würde vielleicht noch ein, zwei Punkte machen. Ganz klar, Osimertinib ist bis jetzt der Standard gewesen. Das hat sich massiv durchgesetzt. Wir sehen es im CRISP. Es gab noch eine überlappende Phase, in der die Leute eine Sequenztherapie favorisiert haben, dann haben die mit Afatinib angefangen und ... (akustisch unverständlich) T790m und sieben Patienten dann auf Osimertinib umgeschwenkt. Die Überlebensdaten, die gezeigt haben, dass man auch mit diesem Sequenzkonzept keinen Blumentopf gewinnen kann, waren ganz wichtig. Insofern ist das Osimertinib ganz klar der Standard.

Jetzt ist die Frage: Wie sieht es mit Osi plus Chemotherapie aus? Uns ist, glaube ich, allen klar, dass das nicht unbedingt eine Strategie ist, die jeder Patient bekommen sollte. Wir haben 80-jährige Patienten, die vielleicht nicht unbedingt für die Chemotherapie geeignet und heilfroh sind, wenn sie eine chemotherapiefreie Therapie bekommen können. Insofern ist es extrem wichtig, Subgruppen herauszuteasern. Eine Subgruppe hat Herr Wörmann schon genannt, nämlich die ZNS-metastasierte Subgruppe. Da ist es nicht so ganz verständlich, warum gerade ZNS-metastasierte Patienten besonders von der Chemotherapie profitieren. Die Hypothese ist vermutlich die, dass die ZNS-Metastasierung einfach eine hohe Tumorlast signalisiert. Das ist jetzt beim ESMO klargeworden, wo man zeigen konnte, dass Patienten mit mehr als drei Metastasen versus mit mehr oder gleich drei Metastasen versus weniger als drei Metastasen besonders von der Therapie profitiert haben. Das heißt, wir sind dabei, herauszufinden, für welche Patientengruppen das genau ist. Momentan haben wir es für die ZNS-metastasierten Patienten verschriftlicht. Da kommen eventuell noch weitere Patientengruppen hinzu.

Was die Toxizität angeht: Es ist schon viel über Pharmakokinetik und fehlende Interaktion gesagt worden. Meine Güte, wir kennen die Kombination Pemetrexed-Cis- oder -Carboplatin seit 20 Jahren. Wir wissen das zu handeln. Natürlich macht es eine Paper-Toxizität im Sinne der hämatologischen Toxizität, vielleicht auch einmal Obstipation wegen des Ondansetrons, wenn man das einsetzen muss. Man muss aber auch sagen, es ist eine limitierte Therapie für vier Zyklen und danach nur noch die Erhaltungstherapie, sodass diese Nebenwirkungen, glaube ich, für alle, die sich ein wenig mit Lungenkrebs auskennen, manageable sind. – Das wollte ich sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Frau Müller hat eine Nachfrage zur ZNS.

Frau Dr. Müller: Das sind die typischen Chemotherapie-Nebenwirkungen, die man bei der Osimertinib-Monotherapie nicht mehr hatte. Es ist auch nicht, wie ich Sie verstanden habe, Herr Wörmann, über Additiv, sondern es kommt Add-on dazu. Jetzt war die Frage, die sich sofort stellt: Ist das nicht eine Übertherapie für die Patienten oder für einige oder für alle? In die Richtung geht auch die Bewertung oder die Wertung des IQWiG. Ich würde gerne wissen: *Onkopedia* hat auf die ZNS-Filiae, wo es Ergebnisse dazu gibt, abgehoben. Sie, Herr Griesinger, sind etwas weitergegangen und haben gesagt, das kann man nicht genau an den Ort festlegen, sondern eher daran, ob es insgesamt ein starkes Metastasierungsgeschehen gibt.

Jetzt ist meine Frage an den pU: Wir haben beim PFS, das wir nicht regelhaft heranziehen, Subgruppenanalysen von den Patienten mit ZNS-Filiae, wo man sieht, dass die noch mal deutlich besser ansprechen als die Gesamtgruppe. Da hat die Gesamtgruppe eine Hazard Ratio von 0,62 und die Patienten mit ZNS-Metastasierung 0,47, also sogar unter 0,5. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden eben Zahlen, zur Reduktion der Todesfälle genannt, die immer eine Momentaufnahme sind. Sie haben gesagt, 41 Prozent Reduktion bei ZNS-Metastasierung. Auf welche Zahlen beziehen Sie sich da genau? Sind diese

Subgruppenanalysen nach ZNS-Metastasierung geplant gewesen? Können Sie dazu noch etwas ausführen? Ich denke, es ist schon eine wichtige Fragestellung, welche Patienten möglicherweise profitieren, und für welche müssen die Nebenwirkungen allein, ohne dass sie sozusagen in relevantem oder in deutlichem Ausmaß profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich nehme zuerst den pU. Herr Professor Griesinger hat sich zur Tumorlast allgemein versus ZNS-Spezifizierung gemeldet. Aber als erstes der pU.

Frau Sendelbeck (AstraZeneca): Bei dieser 41-prozentigen Verbesserung des Gesamtüberlebens für Patienten mit ZNS-Metastasen beziehen wir uns auf die Subgruppenanalysen, die wir für den Datenschnitt vom Januar 2024 vorgelegt haben. Wir sehen diesen Trend auch im alten Datenschnitt. Da war allerdings noch keine statistische Signifikanz erreicht, die wir aber in diesem Datenschnitt auf jeden Fall haben. Das PFS ist entsprechend auch verbessert. Wichtig ist für uns aber zu zeigen, dass wir hier wirklich 41 Prozent Verbesserung im Gesamtüberleben in der Subgruppenanalyse für die ZNS-Metastasierten innerhalb der Gesamtpopulation sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, müssen Sie das noch etwas spezifiziert haben?

Frau Dr. Müller: Ja, ich habe gefragt, ob diese Subgruppenanalyse nach Metastasen-Lokalisation präspezifiziert war.

Frau Sendelbeck (AstraZeneca): Diese Subgruppe an sich war präspezifiziert. Die Subgruppenanalysen fürs PFS waren präspezifiziert. Die fürs OS haben wir post hoc durchgeführt, weil die per Studienprotokoll nicht präspezifiziert waren. Was jedoch präspezifiziert gewesen ist, war ein Subset von Patienten, die zu Baseline ZNS-Metastasen vorliegen hatten. Das wurde allerdings nur über BICR ausgewertet und nicht, wie von uns dargestellt, die Analysen im Dossier per Prüfarzt. Deshalb unterscheidet sich dort die Anzahl der Patienten, die in die jeweiligen Analysen eingeschlossen wurden, geringfügig. Was wir dargestellt haben, waren die Subgruppenanalysen anhand der Prüfarztauswertung

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, Nachfrage?

Frau Dr. Müller: PFS war für Sie der primäre Endpunkt?

Frau Sendelbeck (AstraZeneca): Genau.

Frau Dr. Müller: Dafür war es präspezifiziert.

Frau Sendelbeck (AstraZeneca): Genau.

Frau Dr. Müller: Aber stratifiziert nach ZNS Filiae zu Baseline auch, oder nicht?

Frau Sendelbeck (AstraZeneca): Wurde es nicht, nein.

Frau Dr. Müller: Nicht stratifiziert, aber präspezifiziert.

Frau Sendelbeck (AstraZeneca): Genau.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Griesinger und Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich wollte einen Kommentar von Frau Müller aufnehmen, und zwar die Frage der Übertherapie. Das ist eine wesentliche Frage, die wir zu klären haben und bei der es darauf ankommt, vielleicht besonders ungünstige Subgruppen – – Wir hatten die ZNS-Metastasierten, vielleicht auch die mit mehr Metastasen. Da sind noch weitere Subgruppen, L858R und P53mutierte Patienten, zu nennen. Das ist noch nicht ganz klar. Wir sind beim Lungenkarzinom mit den ALK-positiven Tumoren sehr verwöhnt. Wir haben in der Lorlatinib-Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60,2 Monaten noch 62 Prozent der Patienten, die kein PFS-Event hatten. Wenn man sich die EGFR-mutierten

Patienten anschaut, die nach 18 Monaten im Median ein PFS-Event haben, dann ist da ein ganz klarer Need für eine weitere Verbesserung der Therapie.

Ich möchte zusätzlich zur Frage der Nachbehandlung sagen: Wir wissen aus unseren Registerdaten, Real World Daten aus verschiedensten Quellen, auch den FLAURA-Daten, die in allen möglichen Registern, ob das CRISP ist, ob das eigene Daten im nNGM sind, ob das Flatiron-Daten sind, wirklich hoch und runter diskutiert worden sind, wir verlieren etwa 20 bis 30 Prozent der Patienten zwischen Erst- und Zweitlinientherapie. Diese Patienten haben nach Osimertinib in der Regel keine Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie, sondern bekommen dann in der Regel eine Chemotherapie oder deutlich toxischere Therapien. Insofern gibt es für die Gesamtgruppe, insbesondere für die prognostisch ungünstigen Gruppen, einen hohen Medical Need für eine Verbesserung des PFS. Das sehen wir in der FLAURA-2.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Griesinger. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Mein Kommentar geht in dieselbe Richtung, deshalb kann ich es kurz machen. In unserer Diskussion im Vorfeld unserer Stellungnahme ging es vor allem um die Wertigkeit der Gesamtüberlebenszeitanalyse, also eigentlich um die Frage der Untertherapie, ob wir, wenn wir doch Hinweise haben, dass die Überlebenszeit vielleicht verbessert wird, einen Fehler machen, wenn wir bestimmten Patienten die Chemotherapie am Anfang vorenthalten und sie ihnen nicht mehr geben können, weil sie inzwischen verstorben sind. Die Abwägung Unter- gegen Übertherapie ist für uns kritisch, im Übrigen auch eine ethische Frage. Deshalb diese im Moment vorsichtige Reduktion unserer Empfehlungen auf Patienten mit ZNS-Metastasen, weil wir uns da sicher genug fühlen, zu sagen, da wäre es potenziell eine Untertherapie, wenn wir die Chemotherapie am Anfang nicht geben. Bei den anderen, die Frank Griesinger genannt hat, werden wir das in den nächsten Jahren beobachten müssen. Wir sehen die Nebenwirkungen selbstverständlich am Anfang, aber wenn wir damit Patienten die Chance wegnehmen, später jemals in die Zweitlinientherapie hineinzukommen, dann machen wir einen Fehler, weil wir jetzt eine Zulassung für die Kombination haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Ich habe jetzt Herrn Hastedt vom GKV-SV und Frau Johner vom IQWiG. Herr Hastedt, bitte.

Herr Dr. Hastedt: Ich habe eine Rückfrage, Herr Griesinger, Sie haben es eben angesprochen. Sie sagten, 20 bis 30 Prozent der Patienten verliert man nach der Erstlinie. Da wäre meine Frage, ob das auch für eine Studie wie diese gilt, bei der wir ein niedriges Durchschnittsalter von nur 61 Jahren und durchgehend einen guten Allgemeinzustand als Einschlusskriterium in die Studie haben. Außerdem würde ich die Kliniker bitten, uns darzustellen, wie die empfohlene Therapie nach dem Progress aussieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich halte es für sehr plausibel. Das mediane Alter in CRISP liegt bei 67 Jahren. Die EGF-Rezeptor-mutierten Patienten sind in der Regel etwas jünger. Weil sie Nieraucher sind, haben sie einen relativ guten Allgemeinzustand. Es gibt natürlich auch 80-Jährige, die aus verschiedensten Co-Morbiditätsproblematiken einen anderen ECOG haben, das ist klar, der unter Umständen aber auch nicht tumorassoziiert ist, sondern mit dem Allgemeinzustand zusammenhängt. Ich würde sagen, von den FLAURA-Daten, den CRISP-Daten, Flatiron-Daten, Daten aus verschiedensten Universitätskliniken, die die Patienten wirklich sehr engmaschig nachsorgen, kommen wir etwa auf diese 30 Prozent Verlust. Das lässt sich nicht alleine mit einem etwas höheren Alter der Patienten begründen, die wir in den Zentren sehen. Das wäre meine Interpretation dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Herr Dr. Eberhardt, bitte.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Ich kann das nur unterstützen. Wir müssen an zwei Dinge denken: Erstens. Wir haben festgestellt, bei den Hirnmetastasen wirkt es besonders gut, wenn man die Chemo kombiniert. Wir wissen auch genau, dass wir zum Beispiel bei Patienten mit der Monotherapie Osimertinib einige Patienten haben, die trotzdem hinterher einen Progress zerebral haben, der zusätzlich bestrahlt wird, aber irgendwann nicht mehr bestrahlt werden kann. Ein weiterer wichtiger Punkt ist, das sieht man erst spät, dass man Patienten mit einer Meningeosis Carcinomatosa bekommt. Natürlich ist das durch die hohe Durchdringung des Osimertinib durch die Blut-Hirn-Schranke nach hinten verschoben, aber wenn wir trotzdem so eine Progression haben, dann ist klar, dass diese Patienten hinterher ganz schwierig behandelt werden können und dass die alleinige Chemotherapie zum Beispiel bei diesen Patienten als Secondline gegeben nicht mehr so viel Benefit hat. Dann muss man überlegen, was man machen kann. Kann man noch ein Humira-Reservat legen? Kann man intrathekale Chemotherapie machen? Das ist immerhin doch eine Gruppe. Nach Osimertinib Mono sehen wir diese Patienten jetzt, vor allen Dingen je länger die auf der Therapie sind. Ich denke, wir können es noch nicht abschließend sagen. Das hat Bernhard Wörmann absolut richtig gesagt. Es muss noch etwas Zeit ins Land gehen. Wir müssen uns die Progresse anschauen und uns hinterher vielleicht für Subgruppen entscheiden, bei denen wir ein hohes Risiko sehen, dass hier tatsächlich eine Secondline-Therapie gar nicht mehr gemacht werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Hastedt, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Herr Dr. Hastedt: Ich würde gerne auf meine zweite Frage zurückkommen. Könnten Sie bitte noch einmal einordnen, was die empfohlene Therapie beim Progress ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben dazu einen Algorithmus entwickelt, auch publiziert. Patienten, die nicht mit Osimertinib vorbehandelt wären, würden auf T790M getestet. Patienten, die Osimertinib vorbehandelt sind, bekommen regelhaft Immunchemotherapie. Ausnahme ist die kleine Gruppe von Patienten, die PD-L1-Expression über 50 Prozent hat, die potenziell mit einer alleinigen Immuntherapie gut behandelt würden. Wir würden also für die Patienten ohne spezifische Mutation in den Algorithmus gehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): In der Nachbehandlung ist momentan so ein bisschen Musik drin in. Es gibt jetzt die MARIPOSA-2-Daten mit der Chemotherapie plus dem Amivantamab. Das ist das, was in der Immunchemotherapie gerade angeteasert worden ist. Zusätzlich gibt es die IMpower-150-Daten, ansonsten auch die Chemotherapie-alleine-Daten. Insofern, es ist es jetzt etwas breiter gefächert worden, aber in der Regel immer irgendwie mit einer Chemotherapie in der Nachbehandlung assoziiert, außer man hat eine Treibermutation – das sind aber nur relativ wenige Patienten –, die man auch angehen kann. Es gibt hin und wieder Patienten, die eine BRAF-Mutation haben, wo man eine Kombinationstherapie machen kann, die eine Met-Exon-14-Skipping-Mutation haben. Also es gibt hin und wieder Patienten, bei denen das eine Möglichkeit ist. In der Regel sind die Patienten aber chemotherapiepflichtig in Kombination mit anderen Substanzen.

Vielleicht ein Punkt noch: Es könnte auch die Frage sein, wie es mit der Treatment-Beyond-Progression aussieht. Das ist ganz klar der Standard. Wenn wir einen Patienten – ich sage einmal – mit vier Zentimeter großer Lebermetastase haben, dann geht die auf einen Zentimeter herunter, und dann ist die bei 1,3 Zentimetern, dann wäre der Patient eigentlich im Progress. Wenn er keine Symptome hat, macht man selbstverständlich erst einmal mit der zielgerichteten Therapie weiter und würde erst dann umstellen, wenn der Patient entweder symptomatisch ist oder droht, symptomatisch zu werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Griesinger. – Herr Hastedt, Frage beantwortet?

Herr Dr. Hastedt: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Johner, vom IQWiG, bitte.

Frau Johner: . Ich würde auch gerne eine Anschlussfrage zu dem Thema Komplexfolgetherapien stellen, weil in der Studie FLAURA-2 40 Prozent der Patientinnen und Patienten, die einen Progress hatten, keine Folgetherapie bekommen haben. Mich würde interessieren, und diese Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer, ob Gründe dokumentiert wurden, warum diese Patientinnen und Patienten keine Folgetherapie bekommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das vom pU?

Herr PD Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Ich würde die Frage gerne beantworten. Vielen Dank für die Möglichkeit, das zu kommentieren. Zunächst möchte ich sagen, es stehen hier 30 Prozent im Raum. Es gibt eine schöne Übersichtstabelle von Röper et al, die wir auch angehängt haben. Darin sind 17 Studien aufgeführt in der Firstline, EGFR-TKI. Die Zahl der Patienten, die eine Folgetherapie bekommen haben, schwankt zwischen 41 und 80 Prozent, im Schnitt 65 Prozent. Es sind in der Regel mehr als 30 Prozent, die keine Folgetherapie bekommen. Manchmal sind es sogar über 50 Prozent, die keine Folgetherapie bekommen. Damit liegen wir mit 40 Prozent gut im Durchschnitt. Die Folgetherapie lag ganz klar in der Verantwortung der Studienärzte. Das ist immer eine Individualentscheidung, die im Tumorbord getroffen wird. Die wurde jetzt nicht dokumentiert. In manchen Studien, die ich Ihnen aufgeführt habe, ist das auch aufgeführt. Es ist fast immer eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder Patientenwunsch, warum die Patienten keine Folgetherapie bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Johner.

Frau Johner: Gut, wenn das nicht dokumentiert wurde, müssen wir das so mitnehmen. Ich hätte noch eine zweite Frage zu den patientenberichteten Endpunkten. In der Studie FLAURA-2 wurden Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem EORTC QLQ-30 und LC13 erhoben. In der Studienplanung waren für die Auswertung dieser Endpunkte Responderanalysen vorgesehen, einmal zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung und einmal zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung. Wie wir in unserer Bewertung beschrieben haben, wären in der vorliegenden Datensituation eigentlich die Auswertungen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung die adäquate Operationalisierung. Diese haben Sie uns nicht vorgelegt, sondern ausschließlich die stetigen Analysen über die mittlere Veränderung über den Studienverlauf. Mich würde interessieren, was der Grund dafür war, uns ausschließlich die stetigen Analysen vorzulegen, zumal Sie uns im kürzlichen Verfahren zu Osimertinib in der adjuvanten Situation beim NSCLC geeignete Responderanalysen vorgelegt haben. Vielleicht können Sie noch einmal ausführen, was die Rationale für dieses unterschiedliche Vorgehen war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Sendelbeck, bitte.

Frau Sendelbeck (AstraZeneca): Das kann ich gerne beantworten. Uns war wichtig, die Auswirkungen der einzelnen Therapiekomponenten über den gesamten Studienverlauf darzustellen. Wir sind bei der ADAURA und der FLAURA-2-Studie in verschiedenen Settings. Hier haben wir die Situation, dass wir am Anfang die Chemotherapie geben und die danach aufhört, während Osimertinib weitergegeben wird und sich die Studienarme also weitgehend angleichen. Dementsprechend war es für uns relevant, den kompletten Studienverlauf zu berücksichtigen. Das wäre durch eine Responderanalyse im Sinne einer Time-to-Event-Analyse so nicht machbar gewesen. Deshalb also die MMRM an dieser Stelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Johner, macht Sie das glücklich?

Frau Johner: Glücklich denke ich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber Sie nehmen das zur Kenntnis.

Frau Johnner: Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich hatte die gleiche Frage. Ich habe aus Ihrer Antwort mitgenommen, dass Sie den gesamten Verlauf abbilden wollten. Aber da gibt es natürlich auch Probleme bei der bestätigten Verschlechterung oder mögliche Verzerrungen. Präspezifiziert war bestätigte Verschlechterung, Responderanalysen, und es wäre für uns gut gewesen, wenn wir hier die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ebenfalls gehabt hätten, dass wir uns selber ein Bild machen können. Uns ist klar, dass die Chemotherapie nicht über die ganze Zeit gegeben wird, sondern eher in den frühen Phasen auftritt. Aber das hätten wir uns gerne angeschaut. Die MMRM-Analysen haben das Problem, dass Schwellen schwerer gerissen werden, weil dann Hedges gerechnet wird, weil es bisher keine Irrelevanzschwellen für Gruppenunterschiede gibt. Wenn man im selben Anwendungsgebiet einmal diese Analysen auf Wunsch vorlegt und das andere Mal nicht, dann ist das etwas problematisch, sag ich einmal so. Punkt. Sie hätten beides vorlegen können. Das Präspezifizierte hätten Sie ohnehin vorlegen müssen, um dann erst Zeit bis zur ersten Verschlechterung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es wird zur Kenntnis genommen, was Sie sagen, Frau Müller. Reagiert niemand?

Frau Dr. Müller: Sie könnten etwas dazu sagen. Ich kann es auch als Frage formulieren. Würden Sie das in den nächsten Tagen noch nachreichen oder nicht? Das geht relativ leicht. Wenn man die Bestätigung hat, hat man die erste.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank, Frau Müller, für die Ausführungen. Ich möchte noch einmal kurz zurück: Es steht im Raum, dass hier mit einem anderen Nutzenbewertungsverfahren verglichen wird. Dort ist das Therapieregime anders, wie meine Kollegin dargelegt hat. Wir haben hier die Besonderheit, dass wir in den ersten Monaten die Therapie dieses Add-on-Setting durch die Chemotherapie haben, und etwaige Zeit-bis-zur-Verschlechterung-Analysen würde das nicht adäquat abbilden. Ich muss Sie leider enttäuschen, wir haben diese Analysen tatsächlich nicht gerechnet und nicht vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann schaue ich in die Runde. Weitere Fragen oder Anmerkungen? – Ich sehe keine. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zusammenfassend Stellungen zu nehmen. Danach würden wir die Anhörung beenden.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank für die Möglichkeit, Herr Professor Hecken. Wir haben viel diskutiert. Ich habe mir einige Punkte notiert, die ich gerne noch einmal ansprechen wollen würde. Als erstes in Bezug auf die Auswertung zum Gesamtüberleben: Es ist so: In der konfirmatorischen Statistik sehen wir keine statistische Signifikanz bei der aktuellsten Analyse. Wenn wir das Ganze aber mit der IQWiG-Methodik anschauen – und das entspricht der üblichen Spruchpraxis des G-BA, und da testen wir zu einem Alpha von 5 Prozent –. Dann sehen wir mit dem aktuellsten Datenschnitt die statistische Signifikanz im Hinblick auf das Gesamtüberleben. Aus meiner Sicht ist es wichtig, dies hier hervorzuheben.

Wir haben viel über die Nebenwirkungen der Chemotherapie und darüber diskutiert, für welche Patienten jetzt die Kombinationstherapie aus Osimertinib und Chemotherapie infrage kommt. Es ist vermutlich so, und das wurde im Hinblick auf die Algorithmen und weitere Therapien angesprochen: Vielen Patienten bleibt eine Chemotherapie in diesem Setting, also beim fortgeschrittenen NSCLC, nicht erspart. Hier ist die Frage, welche Patienten eine gleichzeitige Gabe von Osimertinib-Monotherapie und einer Chemotherapie bereits in der Erstlinie tolerieren können und wer davon profitiert. Die Kliniker und Experten haben ausführlich erläutert, dass das noch weiter angeschaut werden muss. Wir sehen aber mit den aktuellsten Auswertungen zum Gesamtüberleben aus dem aktuellsten Datenschnitt, dass bereits ein positiver Trend und positive Ergebnisse vorhanden sind. – Vielen Dank noch einmal an dieser Stelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an Herrn Wörmann, Herrn Griesinger und Herrn Eberhardt als klinische Experten. Wir werden das diskutieren und in unserer Bewertung einbeziehen, was heute hier besprochen worden ist. Damit beende ich diese Anhörung und wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:41 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-062 Osimertinib

Stand: Mai 2023

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platin-basierter Chemotherapie [Erstlinientherapie, NSCLC, EGFR-Mutationen]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: – Ramucirumab: Beschluss vom 20.08.2020 – Dacomitinib: Beschluss vom 17.10.2019 – Pembrolizumab: Beschluss vom 19.09.2019 – Osimertinib: Beschlüsse vom 17.01.2019 und 15.09.2016 – Afatinib: Beschluss vom 15.11.2015 Richtlinien: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib L01XE35 Tagrisso	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Osimertinib ist in Kombination mit Pemetrexed und platin-basierter Chemotherapie angezeigt zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.
Zytostatika:	
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Docetaxel L01CD02 generisch	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.
Etoposid L01CB01 Riboposid	Kombinationstherapie folgender Malignome: – Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %), [...]
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...].
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Paclitaxel L01CD01 generisch	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.
Pemetrexed L01BA04 generisch	Pemetrexed ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.
Vindesin L01CA03 Eldesine	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 generisch	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).
Antikörper:	
Bevacizumab L01XC07 Avastin	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren, angewendet.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	KEYTRUDA ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.
Proteinkinase-Inhibitoren:	
Afatinib L01XE13 Giotrif	Giotrif als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.
Dacomitinib L01XE47 Vizimpro	Vizimpro als Monotherapie wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, epidermal growth factor receptor, EGFR).
Erlotinib L01XE03 Tarceva	<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)</u> Tarceva ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. Beim Verschreiben dieses Arzneimittels sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden.
Gefitinib L01XE02 Iressa	IRESSA ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK (siehe Abschnitt 4.4).
Osimertinib L01XE35 Tagrisso	TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur: – Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR). – Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC.
Ramucirumab L01FG02 Cyramza	<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</u> Cyramza ist in Kombination mit Erlotinib indiziert zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-(epidermal growth factor receptor = EGFR-)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Mutationen.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-062 (Osimertinib_fortgeschr_1L)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 18. April 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	6
2 Systematische Recherche.....	6
3 Ergebnisse.....	7
3.1 Cochrane Reviews	7
3.2 Systematische Reviews.....	10
3.3 Leitlinien.....	22
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	35
Referenzen	38

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
AFA	Afatinib
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATEZO	Atezolizumab
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
Bev	Bevacizumab
BSC	Best supportive care
CIS	Cisplatin
CNS	Zentrales Nervensystem/central nervous system
CrI	Credibility Interval
DOC	Docetaxel
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EPHPP	Effective Public Health Practice Project Tool
ERL	Erlotinib
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gem	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
ICI	Immune-Checkpoint Inhibitor

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten rat sarcoma oncogene Mutation
LoE	Level of Evidence
M+	mutation positive (EGFR)
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NINTE	Nintedanib
NIVO	Nivolumab
NSCLC	non-small cell lung cancer
NSQ	Non-Squamous
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall Survival
PAX	Paclitaxel
PC	paclitaxel and carboplatin
PD-1	anti-programmed cell death receptor 1
PD-L1	antiprogrammed cell death ligand
PEM	Pemetrexed
PEMBRO	Pembrolizumab
PFS	Progression Free Survival
Pt+B	Platinum plus Bevacizumab
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SQ	Squamous
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TA	Targeted Agent

TKI	Tyrosinkinsaseinhibitor
TPS	Tumor Proportion Score
TRAE	Treatment related adverse event
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
VTE	Venous Thromboembolism
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted mean difference.
WT	Wild Type

1 Indikation

Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 03.06.2021 durchgeführt, die folgenden am 13.06.2022 und 17.11.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 3548 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 12 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Greenhalgh J et al., 2021 [3].

First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer

Fragestellung

To assess the clinical effectiveness of single-agent or combination EGFR therapies used in the first-line treatment of people with locally advanced or metastatic EGFR M+ NSCLC compared with other cytotoxic chemotherapy (CTX) agents used alone or in combination, or best supportive care (BSC).

Methodik

Population:

- Chemotherapy-naïve patients with locally advanced or metastatic (stage IIIB or IV) EGFR M+ NSCLC unsuitable for treatment with curative intent with surgery or radical radiotherapy

Intervention:

- EGFR M+ targeted agents, alone or in combination with cytotoxic agents

Komparator:

- cytotoxic agents used alone or in combination or BSC

Endpunkte:

- primär: OS, PFS
- sekundär: Response, Toxizität, Lebensqualität, Symptomkontrolle

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2020, Issue 7), MEDLINE (1946 to 27th July 2020), Embase (1980 to 27th July 2020), and ISI Web of Science (1899 to 27th July 2020).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22 RCTs, N=3.023

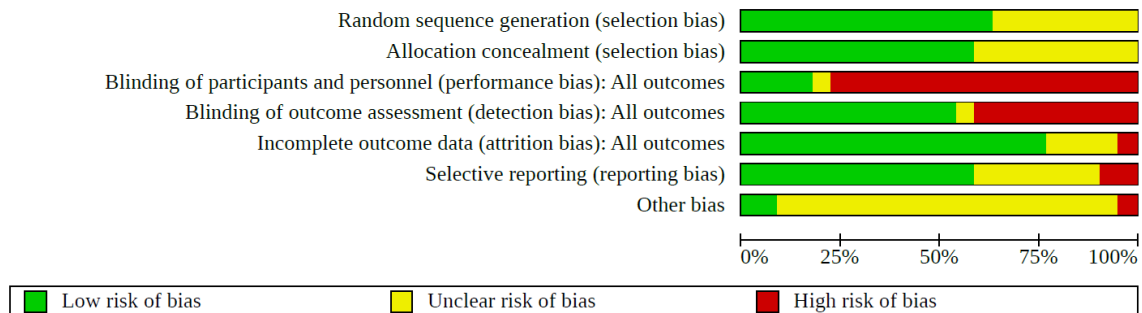
Charakteristika der Population/Studien:

- The median age of the overall population of all participants in the included trials ranged from 56 to 77 years; the median age of participants in the EGFR M+ only trials ranged from 56 to 65 years
- The majority of participants were of good performance status (ECOG or WHO 0 or 1).

- in all of the trials that recruited EGFR M+ patients only, the proportion of females was greater than males

Qualität der Studien:

Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

- Erlotinib versus placebo, platinum-based chemotherapy, or other cytotoxic agents
 - OS: kein signifikanter Gruppenunterschied (4 RCTs)
 - PFS: HR 0.32, 95% CI 0.20 to 0.51 zugunsten Erlotinib (4 RCTs)
 - Tumor Response: RR 2.20, 95% CI 1.53 to 3.17 zugunsten Erlotinib (5 RCTs)
 - Toxizität: The most commonly reported adverse effects of treatment (AEs) in participants treated with erlotinib as a monotherapy were rash, diarrhoea, and fatigue (...) Cytotoxic chemotherapy was associated with greater grade 3/4 myelosuppression, fatigue and anorexia (7 RCTs)
 - Lebensqualität: in 3 RCTs berichtet, Ergebnisse favorisieren Erlotinib
- Erlotinib plus platinum-based chemotherapy versus platinum-based chemotherapy plus placebo
 - OS: HR 0.48 (95% CI 0.27 to 0.85) zugunsten Erlotinib plus platin-basierte Chemotherapie (1 RCT)
 - PFS: HR 0.25 (95% CI 0.16 to 0.39) zugunsten Erlotinib plus platin-basierte Chemotherapie (1 RCT)
 - Tumor Response: RR 5.74 (95% CI 2.86 to 11.50) zugunsten Erlotinib plus platin-basierte Chemotherapie (1 RCT)
 - Toxizität: Commonly reported AEs in the FASTACT 2 trial were neutropenia, thrombocytopenia, and anorexia
- Gefitinib versus platinum-based chemotherapy
 - OS: kein signifikanter Gruppenunterschied (6 RCTs)
 - PFS: in 4 von 6 RCTs Vorteil für Gefitinib (keine MA durchgeführt)
 - Tumor Response: RR 1.74 (95% CI 1.53 to 1.97); $I^2 = 54\%$ zugunsten Gefitinib (6 RCTs)
 - Toxizität: The most commonly reported AE for gefitinib monotherapy was rash, followed by liver toxicity, anorexia, and diarrhoea. Cytotoxic chemotherapy was associated with greater grade 3/4 myelosuppression in all comparisons and greater anorexia in one trial
 - Lebensqualität: nur in 1 RCT erhoben: Vorteile für Gefitinib

- Gefitinib and platinum-based chemotherapy versus platinum-based chemotherapy
 - OS, PFS, ORR: widersprüchliche Ergebnisse in 3 RCTs, keine MA möglich
- Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy
 - OS: kein signifikanter Gruppenunterschied (2 RCTs)
 - PFS: HR 0.41 (95% CI 0.20 to 0.83) zugunsten Afatinib (2 RCTs)
 - Tumor Response: RR 2.71 (95% CI 2.12 to 3.46) $I^2=0\%$ zugunsten Afatinib (2 RCTs)
 - Toxizität: The most commonly reported grade 3/4 AEs in the afatinib-treated participants were rash and diarrhoea, paronychia, and stomatitis / mucositis (2 RCTs)
 - Lebensqualität: Vorteile für Afatinib (2 RCTs)
- Cetuximab plus platinum-based chemotherapy versus platinumbased chemotherapy
 - OS, PFS, Tumor Response, Lebensqualität: kein signifikanter Gruppenunterschied (2 RCTs)
 - Toxizität: The most commonly reported AEs in the cetuximab-treated participants were neutropenia, leukopenia, febrile neutropenia, and fatigue
- Icotinib versus platinum-based chemotherapy
 - OS: kein signifikanter Gruppenunterschied (1 RCTs)
 - PFS: HR 0.61 (95% CI 0.43 to 0.87) zugunsten Icotinib (1 RCT)
 - Toxizität: The main AEs associated with icotinib were rash, elevated serum AST (aspartate aminotransferase), diarrhoea and leukopenia. In the chemotherapy arm, the main AEs were nausea, leukopenia and neutropenia

Fazit der Autoren

Compared with cytotoxic chemotherapy, erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib are effective in prolonging PFS but not OS in EGFR M+ NSCLC patients, with acceptable toxicity. Health-related quality of life and response are closely linked, and the available data would favour selection of TKIs over chemotherapy as first-line treatment based on both these criteria, although only six trials reported on health-related quality of life solely in the EGFR M+ population.

3.2 Systematische Reviews

Zhao Y et al., 2019 [12].

Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

To compare the efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutated non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Population:

- patients with histologically or cytologically confirmed advanced (stage III/IV/ recurrent) NSCLC with EGFR activating mutations

Intervention:

- jegliche first-line-Therapie

Komparator:

- jegliche first-line-Therapie

Endpunkte:

- PFS, OS, ORR, Toxizität

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov, and several international conference databases, from inception to 20 May 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 RCTs, N=4.628
- 12 versch. Therapieregime

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1 | Baseline characteristics of studies included in the network meta-analysis of patients with advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutated non-small cell lung cancer

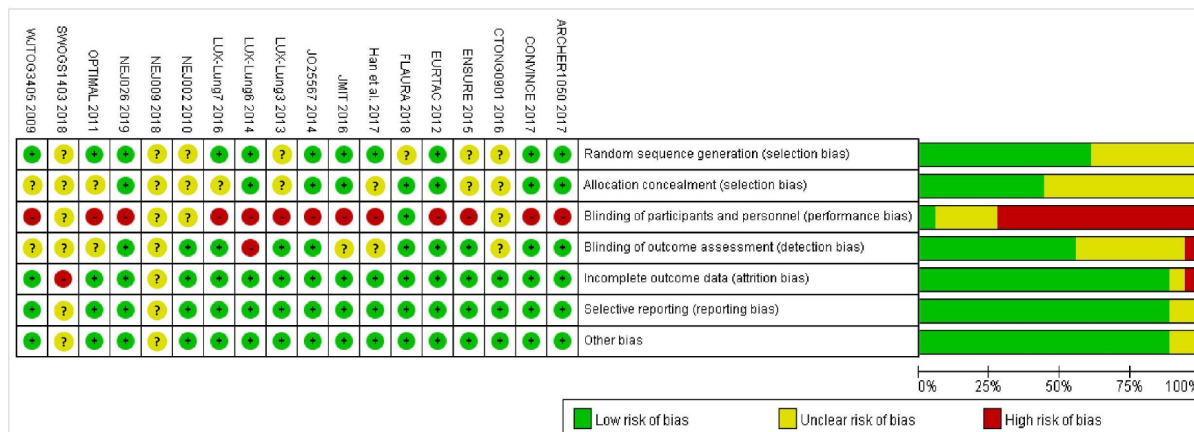
Study (phase, ethnicity)	Sample size (No); median age	Female (%)	EGFR mutation		Intervention arm	Control arm	Reported outcomes
			Exon 19 deletion	Leu858Arg			
NEJ026 2019 ³⁵ (III, Asian)	114/114; 67/68	63.4/65.2	50/48	50/50	Erlotinib 150 mg once a day + bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks	Erlotinib 150 mg once a day	Progression free survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
SWOGS1403 2018 ³⁶ (II, NG)	86/84; NG	NG	NG	NG	Afatinib 40 mg once a day + cetuximab 500 mg/m ² every 2 weeks	Afatinib 40 mg once a day	Progression free survival, overall survival
NEJ009 2018 ³⁴ (III, Asian)	170/172; 64.1/64.8*	62.8/67.1	NG	NG	Gefitinib 250 mg once a day + PbCT (carboplatin AUC 5 + pemetrexed 500 mg/m ² every 3 weeks (4-6 cycles) + pemetrexed 500 mg/m ² every 3 weeks)	Gefitinib 250 mg once a day	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
FLAURA 2018 ³⁶ (III, multiple)	279/277; 64.0/64.0	64.0/62.0	63/63	37/37	Osimertinib 80 mg once a day	Gefitinib 250 mg once a day	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
			63/63	37/37	Osimertinib 80 mg once a day	Erlotinib 150 mg once a day	
ARCHER1050 2017 ^{38,48} (III, multiple)	227/225; 62.0/61.0	64.0/56.0	59/59	41/41	Dacomitinib 45 mg once a day	Gefitinib 250 mg once a day	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
CONVINCE 2017 ³⁷ (III, Asian)	148/137; 56.0/56.0	70.9/69.3	50/50	43/39	Icotinib 125 mg three times a day	PbCT (cisplatin 75 mg/m ² + pemetrexed 500mg/m ² every 3 weeks (4 cycles) + pemetrexed 500 mg/m ² every 3 weeks)	Progression free survival, overall survival, grade ≥ 3 AEs
Han et al 2017 ²⁵ (II, Asian)	40/40; NG	62.5/57.5	53/50	48/50	Gefitinib 250 mg once a day + PbCT (carboplatin AUC=5 + pemetrexed 500 mg/m ² every 4 weeks (6 cycles) + pemetrexed 500 mg/m ² every 4 weeks)	PbCT (carboplatin AUC=5 + pemetrexed 500 mg/m ² every 4 weeks (6 cycles) + pemetrexed 500 mg/m ² every 4 weeks)	Progression free survival, overall survival, objective response rate
	40/41; NG	62.5/56.1	53/51	48/49	Gefitinib + PbCT	Gefitinib 250 mg once a day	
	41/40; NG	56.1/57.5	51/50	49/50	Gefitinib	PbCT	
CTONG0901 2017 ³⁹ (III, Asian)	81/84; NG	46.9/53.1	58/58	42/42	Erlotinib 150 mg once a day	Gefitinib 250 mg once a day	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
JMIT 2016 ^{23,49} (II, Asian)	126/65; 62.0/62.0	65.0/63.0	52/62	41/35	Gefitinib 250 mg once a day + pemetrexed 500 mg/m ² every 3 weeks	Gefitinib 250 mg once a day	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
LUX-Lung7 2016 ^{41,50} (IIb, multiple)	160/159; 63.0/63.0	57.0/67.0	58/58	42/42	Afatinib 40 mg once a day	Gefitinib 250 mg once a day	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
ENSURE 2015 ¹³ (III, Asian)	110/107; 57.5/56.0	61.8/60.7	52/57	48/43	Erlotinib 150 mg once a day	PfCT (gemcitabine 1250 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ² every 3 weeks (≤ 4 cycles))	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
JO25567 2014 ^{42,51} (II, Asian)	75/77; 67.0/67.0	60.0/66.0	53/52	47/48	Erlotinib 150 mg once a day + bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks	Erlotinib 150 mg once a day	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
LUX-Lung6 2014 ⁴³ (III, Asian)	242/122; 58.0/58.0	64.0/68.0	51/51	38/38	Afatinib 40 mg once a day	PfCT (gemcitabine 1000 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ² every 3 weeks (≤ 6 cycles))	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
LUX-Lung3 2013 ¹² (III, multiple)	230/115; 61.5/61.0	63.9/67.0	49/50	40/41	Afatinib 40 mg once a day	PbCT (cisplatin 75 mg/m ² + pemetrexed 500mg/m ² every 3 weeks (≤ 6 cycles))	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
EURTAC 2012 ⁴⁴ (III, non-Asian)	86/87; 65.0/65.0	67.0/78.0	66/67	34/33	Erlotinib 150 mg once a day	PfCT (cisplatin 75 mg/m ² + docetaxel 75 mg/m ² / gemcitabine 1250 mg/m ² every 3 weeks)	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
OPTIMAL 2011 ^{45,52} (III, Asian)	83/72; 57.0/59.0	59.0/60.0	52/54	48/46	Erlotinib 150 mg once a day	PfCT (gemcitabine 1000 mg/m ² + cisplatin AUC=5 every 3 weeks (≤ 4 cycles))	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
NEJ002 2010 ^{46,53} (III, Asian)	114/110; 63.9/62.6*	63.2/64.0	51/54	43/44	Gefitinib 250 mg once a day	PfCT (paclitaxel 200 mg/m ² + carboplatin AUC=6 every 3 weeks (≥ 3 cycles))	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥ 3 AEs
WJTOG3405 2009 ^{47,54} (III, Asian)	86/86; 64.0/64.0	68.6/69.8	58/43	42/47	Gefitinib 250 mg once a day	PfCT (cisplatin 80 mg/m ² + docetaxel 60 mg/m ² every 3 weeks (3-6 cycles))	Progression free survival, overall survival, objective response rate

Data are expressed as intervention/control unless indicated otherwise. AE=adverse events; NG=not given; AUC=area under the concentration-time curve; PbCT=pemetrexed based chemotherapy; PfCT=pemetrexed free chemotherapy.

*Mean age was given instead of median age.

†Information of outcomes for exon 19 deletion and Leu858Arg mutation subgroups are also reported in trials.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse (Ergebnisse der NMA):

- PFS:
 - Osimertinib vs. Dacomitinib: HR 0.74 (95% CrI 0.55 to 1.00)
 - Osimertinib vs. Afatinib: HR 0.52 (0.40 to 0.68)
 - Osimertinib vs. Erlotinib: HR 0.48 (0.40 to 0.57)
 - Osimertinib vs. Gefitinib: HR 0.44 (0.37 to 0.52)
 - Osimertinib vs. Icotinib: HR 0.39 (0.24 to 0.62)
 - Osimertinib vs. Afatinib plus Cetuximab: HR 0.44 (0.28 to 0.71)
 - Osimertinib vs. Gefitinib plus Pemetrexed: HR 0.65 (0.46 to 0.92)
 - Gefitinib plus Pemetrexed based chemotherapy vs. Osimertinib HR 0.95 (0.72 to 1.24)
- OS:
 - Gefitinib plus Pemetrexed based chemotherapy vs. Osimertinib HR 0.94 (0.66 to 1.35)
 - Similar efficacy was found between dacomitinib and afatinib, and among erlotinib, gefitinib, icotinib, pemetrexed based chemotherapy, pemetrexed free chemotherapy, and afatinib plus cetuximab
- Toxizität:
 - We saw less toxicity related to EGFR-TKIs among the comparable treatments, particularly icotinib and osimertinib, which had the fewest and second fewest adverse events of grade 3 or higher, respectively (fig 3B). Afatinib was noted with the most adverse events of grade 3 or higher, compared with other EGFR-TKIs.
 - Commonly reported adverse events for EGFR-TKIs included rash, diarrhoea, stomatitis, paronychia, dry skin, liver dysfunction, and interstitial lung disease
- **Subgruppenanalyse: outcomes in patients with the exon 19 deletion or Leu858Arg mutations**
 - PFS: osimertinib showed superiority in the exon 19 deletion subgroup, while gefitinib plus pemetrexed based chemotherapy showed superiority in the Leu858Arg subgroup.
 - OS: the significant differences in afatinib versus erlotinib (hazard ratio 0.66, 95% credible interval 0.44 to 1.00), pemetrexed based chemotherapy (0.54, 0.36 to 0.80), and pemetrexed free chemotherapy (0.68, 0.51 to 0.92), and the marginal difference in afatinib

versus gefitinib (0.78, 0.58 to 1.04) were in favour of afatinib as the best option among the comparable treatments.

Fazit der Autoren

Osimertinib and gefitinib plus pemetrexed based chemotherapy were consistent in providing the best progression free survival and overall survival for advanced EGFR mutated patients.

The most promising treatments differed in patients stratified by the two common EGFR mutation types—that is, osimertinib for the exon 19 deletion subgroup and gefitinib plus pemetrexed based chemotherapy for the Leu858Arg subgroup.

We also found EGFR-TKIs, especially icotinib, were associated with less toxicity, although toxicity risk generally rose when they were combined with other treatments.

Anmerkung:

NMA mit ähnlicher Fragestellung: Haeussler et al. 2022 [4]

Wu Q et al., 2021 [10].

First-Generation EGFR-TKI Plus Chemotherapy Versus EGFR-TKI Alone as First-Line Treatment in Advanced NSCLC With EGFR Activating Mutation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

The aim of this meta-analysis was to evaluate efficacy and toxicity of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) in combination with chemotherapy (CT) compared to EGFR-TKI monotherapy as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating EGFR mutation

Methodik

Population:

- patients were histologically diagnosed with advanced NSCLC with activating EGFR mutation

Intervention:

- EGFR-TKI plus chemotherapy

Komparator:

- EGFR-TKI alone

Endpunkte:

- PFS, OS, ORR, Toxizität

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane databases, Januar 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs, N=1.349

Charakteristika der Population/Studien:

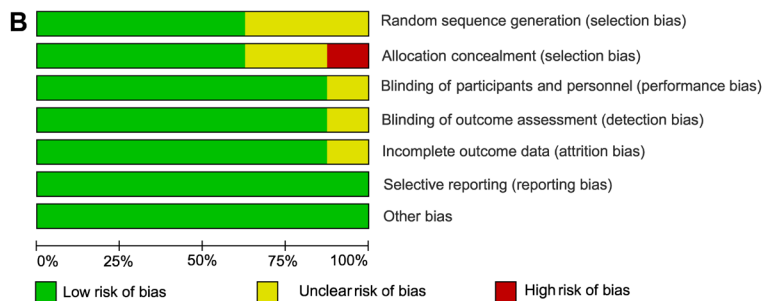
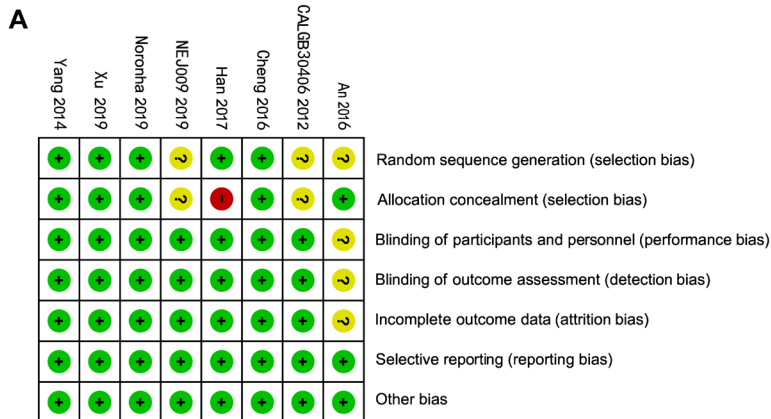
- exon 19 deletion and L858R point mutation accounted for 55.7% (751/1,349) and 40.9% (552/1,349)

TABLE 1 | Characteristics of the included randomized trials in the meta-analysis.

Study	Year	Country	Phase	Group	Type of combination	No. of evaluable patients	Median age (years)	No. of EGFR mutation		Adenocarcinoma (%)	Efficacy		
								19 del	L858R		ORR	PFS	OS
CALGB 30406	2012	USA	II	Paclitaxel plus carboplatin+E	Concurrent	33	60	16	17	84	73%	17.2 m	38.1 m
Yang et al. (15)	2014	East Asia	III	Pemetrexed plus cisplatin +G	Sequential	33	58	23	10	88	70%	14.1 m	31.3 m
				G		26	59	14	10	97	65.4%	12.9 m	32.4 m
An et al. (8)	2016	China	II	Pemetrexed +G	Intercalated	24	59	11	13	97	70.8%	16.6 m	45.7 m
				G		45	65.7	16	29	100	80.0%	18.0 m	34.0 m
Cheng et al. (16)	2016	East Asia	II	Pemetrexed +G	Concurrent	45	66.9	17	28	100	73.3%	14.0 m	32.0 m
				G		126	62	65	52	NA	80.2%	15.8 m	43.4 m
Han et al. (17)	2017	China	II	G	Intercalated	65	62	40	23	NA	73.8%	10.9 m	36.8 m
				Pemetrexed plus carboplatin +G		40	NA	21	19	100	82.5%	17.5 m	32.6 m
NEJ009	2019	Japan	III	G	Concurrent	41	NA	21	20	100	65.9%	11.9 m	25.8 m
				Pemetrexed plus carboplatin +G		170	64.8	93	69	98.8	84%	20.9 m	50.9 m
Noronha	2019	India	III	G	Concurrent	172	64.0	95	67	98.8	67%	11.9 m	38.8 m
				Pemetrexed plus carboplatin +G		174	54	107	60	98	75.3%	16.0 m	NR
Xu et al. (18)	2019	China	II	G	Intercalated	176	56	109	60	97	62.5%	8.0 m	17.0 m
				Pemetrexed plus carboplatin +I		90	58.6	51	38	100	77.8%	16.0 m	36.0 m
				I		89	61.0	52	37	100	64.0%	10.0 m	34.0 m

E, erlotinib; G, Gefitinib; I, icotinib; ORR, objective response rate; PFS, progression free survival; OS, over survival; NA, not available; NR, not reach; EGFR, epidermal growth factor receptor; m, months.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- PFS:
 - Kombinationstherapie ggü. Monotherapie überlegen: HR 0,56 (95%-CI 0,5;0,64), $p < 0.00001$, $I^2 = 11\%$
- OS:
 - Kombinationstherapie ggü. Monotherapie überlegen: HR 0,70 (95%-CI 0,54;0,9), $p = 0,005$, $I^2 = 55\%$
 - Allerdings nicht signifikant für Subgruppe mit L858R Punktmutation (2 RCTs)
- ORR:
 - Kombinationstherapie ggü. Monotherapie überlegen: RR 1,18 (95%-CI 1,1;1,26), $p < 0.00001$, $I^2 = 0\%$
- Toxizität:
 - Durchweg mehr UEs aller Grade in Kombinationstherapiegruppe

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our results demonstrate that compared with first-generation EGFR-TKI monotherapy, the combination of EGFR-TKI and chemotherapy, especially when applying concurrent delivery of platinum-based doublet chemotherapeutic drugs, significantly improve ORR and prolong PFS and OS of first-line treatment in advanced NSCLC patients harboring activating EGFR mutation. Although increasing incidence of chemotherapy induced toxicities occurs in the combination group, it is well tolerated and clinically manageable.

Lv WW et al., 2019 [7].

Safety of combining vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors with chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis.

Fragestellung

to definite the incidence and the risk of grade ≥ 3 adverse events (AEs), serious and fatal AEs (SAEs and FAEs), with VEGFR-TKIs in advanced/metastatic NSCLC patients was performed.

Methodik

Population:

- advanced/metastatic NSCLC

Intervention/Komparator:

- either chemotherapy alone or in combination with VEGFR-TKIs

Endpunkte:

- incidence and relative risk of FAEs, included grade ≥ 3 AEs and SAEs

Recherche/Suchzeitraum:

- published up to December 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 RCTs of VEGFR-TKIs plus chemotherapy, involving 8461 advanced NSCLC patients

Charakteristika der Population:

Characteristics of included randomized controlled trials.

First author, year (ref)	Study design	Treatment line	Treatment arms	Number for analysis	Median age, y	Median PFS, mo	Median OS, mo
Heymach et al, 2007 ^[18]	Phase II	Second line	Vandetanib 100 mg + docetaxel	42	61 (30–76)	4.7	13.1
			Vandetanib 300 mg + docetaxel	44	60 (29–82)	4.2	7.9
			Placebo + docetaxel	41	58 (41–78)	4.0	13.4
Heymach et al, 2008 ^[19]	Phase II	First line	Vandetanib 300 mg + carboplatin/ paclitaxel	56	60 (36–79)	6.0	10.2
			Placebo + carboplatin/paclitaxel	52	59 (42–83)	5.8	12.6
			Cediranib 30 mg/day + paclitaxel/carboplatin	126	60 (36–77)	5.6	NM
Goss et al, 2010 ^[20]	Phase II	First line	Placebo + paclitaxel/carboplatin	123	58 (39–81)	5.0	
			Vandetanib 100 mg/day + docetaxel	689	59 (28–82)	4.0	10.6
			Placebo + docetaxel	690	59 (20–82)	3.2	10.0
Scagliotti et al, 2010 ^[22]	Phase III	First line	Sorafenib 400 mg twice a day + carboplatin/paclitaxel	463	62 (34–86)	4.6	10.7
			Placebo + carboplatin/paclitaxel	459	63 (34–82)	5.4	10.6
			Vandetanib 100 mg/day + pemetrexed	260	60 (28–82)	4.4	10.5
de Boer et al, 2011 ^[23]	Phase III	Second line	Placebo + pemetrexed	273	60 (35–83)	3.0	9.2
			Sorafenib 400 mg twice a day + gemcitabine/cisplatin	385	59 (28–81)	6.0	12.4
			Placebo + gemcitabine/cisplatin	384	58 (22–77)	5.5	12.5
Scagliotti et al, 2012 ^[25]	Phase III	First line	Motesanib 125 mg/day + paclitaxel/carboplatin	533	60 (23–87)	5.6	13.0
			Placebo + paclitaxel/carboplatin	539	60 (21–84)	5.4	11.0
			Cediranib 30 mg/day + gemcitabine/carboplatin	58	65 (46–81)	6.3	12
Dy et al, 2013 ^[26]	Phase II	First line	Gemcitabine/carboplatin	29	64 (45–82)	4.5	9.9
			Pazopanib 800 mg/day + pemetrexed	61	62 (40–75)	6.2	NM
			Cisplatin + pemetrexed	34	64 (36–74)	5.7	
Belani et al, 2014 ^[28]	Phase II	First line	Axitinib 5 mg bid + pemetrexed/cisplatin	55	62 (30–77)	8.0	17.0
			Pemetrexed/cisplatin	55	59 (42–76)	7.1	15.9
			Vandetanib 100 mg/day + gemcitabine	61	75 (70–82)	6.1	8.7
Gridelli et al, 2014 ^[29]	Phase II	First line	Placebo + gemcitabine	63	75 (70–84)	5.6	10.2
			Cediranib 20 mg/day + paclitaxel/carboplatin	151	63 (23–85)	5.5	12.2
			Placebo + carboplatin/paclitaxel	153	62 (36–77)	5.5	12.1
Novello et al, 2014 ^[31]	Phase III	First line	Motesanib 125 mg/day + carboplatin/paclitaxel	181	62 (31–79)	4.9	11.1
			Placebo + carboplatin/paclitaxel	173	59.5 (32–81)	5.1	10.7
			Pemetrexed + sunitinib 37.5 mg daily	39	63 (38–84)	3.7	6.7
Heist et al, 2014 ^[32]	Phase II	Second line	Pemetrexed	42		4.9	10.5
			Nintedanib 200 mg twice daily + docetaxel	652	60 (53–67)	3.4	2.7
			Placebo + docetaxel	655	60 (54–66)		7.9
Ramalingam et al, 2015 ^[34]	Phase II	First line	Linifanib 7.5 mg + carboplatin/paclitaxel	42	61.5 (35–79)	8.3	11.4
			Linifanib 12.5 mg carboplatin/paclitaxel	47	60 (43–79)	7.3	13.0
			Placebo + carboplatin/paclitaxel	47	61 (44–79)	5.4	11.3
Hanna et al, 2016 ^[35]	Phase III	Second-line	Nintedanib 200 mg twice daily + pemetrexed	347	60 (21–84)	4.4	12.0
			Placebo + pemetrexed	357	59 (26–86)	3.6	12.7

NM = not mentioned, OS = overall survival, PFS = progression-free survival.

Qualität der Studien:

- The quality of the trial was generally good and the risk of bias was low. Of the studies enrolled, 7 trials were considered to be with an excellent quality without bias. The most common problem is that there is no expression of randomization process and allocation concealment (selection bias), and the lack of blinding in the studies by Bellani et al, Dy et al, Heist et al, and Scagliotti et al (performance bias and detection bias).

Studienergebnisse:

- The proportion of patients with grade ≥ 3 AEs was increased with the addition of VEGFR-TKIs (relative risk, 1.35; 95% confidence interval [CI] 1.19–1.52; incidence, 68.1% vs 50.1%; $P < .001$).
- The most common grade ≥ 3 AEs was neutropenia (24.9% vs 15.4%, $P < .001$). Addition of VEGFR-TKIs was also related to the increased risk of SAEs (relative risk, 1.34; 95% CI 1.14–1.56; incidence, 37.8% vs 27.9%; $P < .001$) and FAEs (relative risk, 2.16, 95% CI 1.47–3.19; incidence, 3.4% vs 1.8%).
- Subgroup analysis suggested there was no difference in the rates of SAEs and FAEs in the second-line settings.

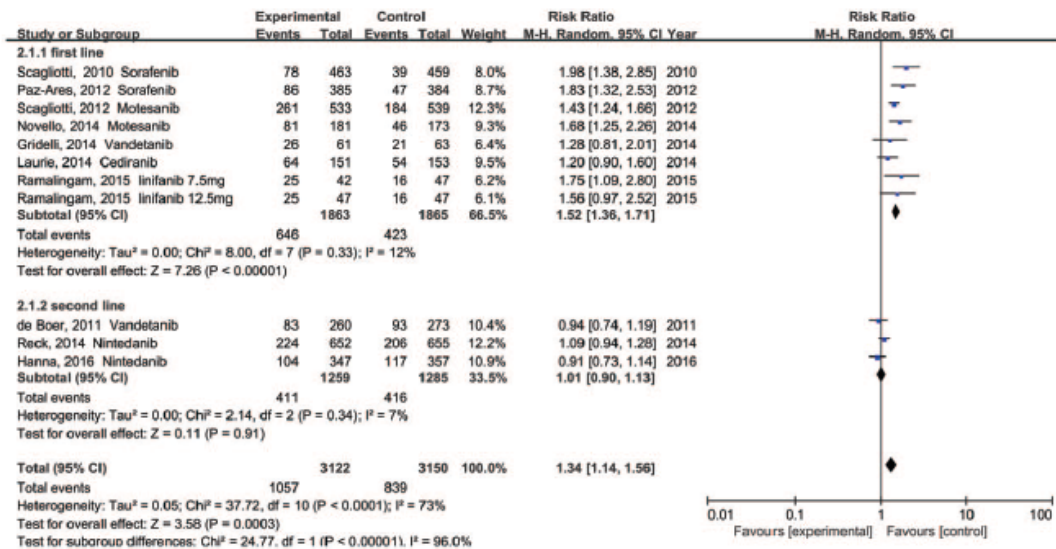


Figure 4. Forest plot and pooled risk ratio for serious adverse events.

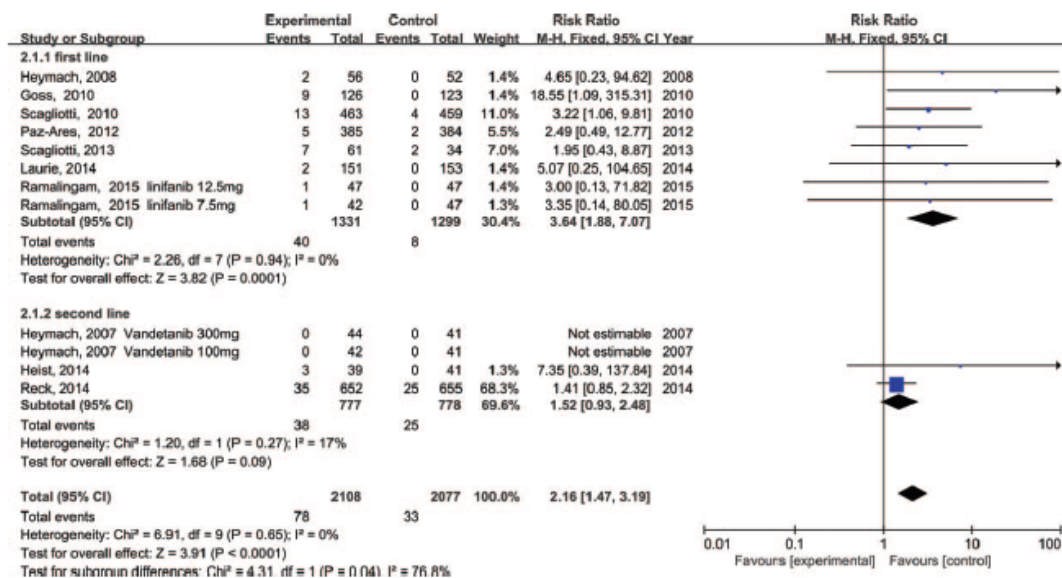


Figure 5. Forest plot and pooled risk ratio for fatal adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This is a comprehensive meta-analysis that specifically evaluated the grade ≥ 3 , serious and fatal toxicities of adding VEGFR-TKIs to chemotherapies in advanced NSCLC patients, and also the most reported specific grade ≥ 3 AEs. Our results show that the addition of VEGFR-TKIs to chemotherapies in NSCLC significantly increases grade ≥ 3 toxicity, SAEs, and FAEs compared with traditional chemotherapy alone, especially in the first treatment line. Monitoring AEs, especially haematologic AEs during VEGFR-TKIs therapy, is recommended.

Yi, L. et al., 2019 [11].

Efficacy and safety of osimertinib in treating EGFR-mutated advanced NSCLC: a meta-analysis.

Fragestellung

synthesized the results of different studies, including the overall response rate (ORR), disease control rate (DCR), PFS, and AEs, to provide more objective data for the optimal clinical use of osimertinib.

Methodik

Population:

- histologically diagnosed with advanced NSCLC

Intervention:

- osimertinib

Komparator:

- siehe Ergebnisteil

Endpunkte:

- response rate, PFS, and toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, and the Cochrane Library on May 4, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) / Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 11 clinical trials (three RCTs, eight single-arm trials) involving 3,086 patients with advanced NSCLC (632 in the three RCTs, 2,454 in the eight single-arm trials)

Charakteristika der Population & Qualität der Studien:

- The eligible studies were published from 2015 to 2017, and the sample size of each study ranged from 60 to 1,217.
- The proportion of female patients varied from 62 to 69% in each study, apart from three studies for which this information was not available.
- In the two studies involving first-line treatment, patients with EGFR-TKIsensitizing mutations accounted for 98.5% (334/339).
- All patients in eight of the nine studies involving secondline treatment or beyond were EGFR T790M-positive. The 80 mg dose of osimertinib was used in 8 of 11 studies.

Table 1. Characteristics of the 11 trials included in the meta-analysis

Study (year)	Country	Trial design	Sub-category	EGFR mutant (%)	Treatment line	Age (years)	Sample size (female %)	Dosage and length of osimertinib	Quality assessment
Mok <i>et al.</i> (2017)	China, America, United Kingdom, Korea, Italy	RCT Phase III	AURA3	T790M (100%)	Second	20–90	279 (62%)	80 mg qd, to PD	Cochrane ROB tool: low risk
Soria <i>et al.</i> (2018)	America	RCT Phase III	FLAURA	Ex19del/L858R (100%) ¹	First	26–93	279 (64%)	80 mg qd, to PD	Cochrane ROB tool: low risk
Nie <i>et al.</i> (2017)	China	RCT Phase III	NR	T790M (100%)	Third	18–80	74 (NR)	80 mg qd, to PD	Cochrane ROB tool: medium risk
Janne <i>et al.</i> (2015)	America, China	Single-arm Phase I	AURA	T790M (NR)	≥Second	28–88	163 (NR)	20–240 mg qd, to PD	NOS: 7
Goss <i>et al.</i> (2016)	America	Single-arm Phase II	AURA2	T790M (100%)	≥Second	35–88	210 (69%)	80 mg qd, to PD	NOS: 8
Planchard <i>et al.</i> (2016)	France	NR	NR	T790M (100%)	≥Second	28–92	350 (67%)	NR	NOS: 6
Marinisi <i>et al.</i> (2017)	America	Single-arm Phase III b	ASTRIS	T790M (100%)	Second	27–92	1,217 (67%)	80 mg qd, to PD	NOS: 6
Ramalingam <i>et al.</i> (2018)	America	Single-arm Phase I	AURA	Ex19del/L858R (92%) ²	First	38–91	60 (64%)	80 or 160 mg qd, to PD	NOS: 7
Yang <i>et al.</i> (2017)	China	Single-arm Phase II (extension)	AURA	T790M (100%)	≥Second	37–89	201 (61%)	80 mg qd, to PD	NOS: 7
Zhou <i>et al.</i> (2017)	China	Single-arm Phase II	AURA17	T790M (100%)	≥Second	26–82	171 (69%)	80 mg qd, to PD	NOS: 5
Hochmair <i>et al.</i> (2017)	Austria	NR	NR	T790M (100%)	Second	NR	82 (NR)	80 mg qd, to PD	NOS: 4

Abbreviations: EGFR, epidermal growth factor receptor; Ex19del, exon 19 deletion; NOS, Newcastle–Ottawa Scale; NR, not reported; PD, progression disease; RCT, randomized controlled trial; ROB, risk of bias.

¹T790M (NR)

²T790M (8%).

Studienergebnisse:

- Tumor response
 - About 9 of the 11 studies provided data on second-line treatment or beyond, and the combined ORR on EGFR T790M-positive NSCLC patients treated with osimertinib was 58% (95% CI 46–71%), with obvious heterogeneity ($I^2 = 98\%$, $p < 0.00001$).
 - Nine studies included usable data on DCR, and the pooled DCR was 84% (95% CI 71–97%). The combined DCR of the first-line treatment group was 97% (95% CI 95–99%), ($I^2 = 0\%$, $p = 0.85$), while the pooled DCR for second-line treatment or beyond was 80% (95% CI 63–98%), ($I^2 = 99\%$, $p < 0.00001$).
 - The data on CR, PR, and SD were given by six studies. The pooled CR was 3% (95% CI 1–4%). Subgroup analysis showed that the pooled CR values of the first-line group and the second-line or beyond group were 3% (95% CI 1–4%) ($I^2 = 0\%$, $P = 0.74$) and 3% (95% CI 1–5%), ($I^2 = 79\%$, $P = 0.003$), respectively.
 - The pooled PR was 62% (95% CI 39–84%). Subgroup analysis showed that the pooled PR of the first-line group was 77% (95% CI 72–81%), ($I^2 = 0\%$, $p = 0.51$), while that of the second-line or beyond group was 55% (95% CI 27–84%), ($I^2 = 99\%$, $p < 0.00001$).
 - The pooled SD was 15% (95% CI 9–21%). Subgroup analysis showed that the pooled SD of the first-line group was 17% (95% CI 13–21%), ($I^2 = 0\%$, $p = 0.58$), while the pooled SD of the second-line or beyond group was 14% (95% CI 5–22%), ($I^2 = 94\%$, $p < 0.00001$).
- Progression-free survival
 - The pooled median PFS was 13.06 months (95% CI 10.19– 15.93 months). Subgroup analysis suggested that the pooled median PFS of patients with EGFR-TKI-sensitizing mutations treated with osimertinib was 19.17 months (95% CI 16.88– 21.45 months), ($I^2 = 0\%$, $p = 0.61$). The pooled median PFS of EGFR T790M-positive patients treated with osimertinib was 10.58 months (95% CI 9.20–11.97 months), ($I^2 = 57\%$, $p = 0.07$). The PFS-

6 and PFS-12 were analyzed separately based on the available data from five studies. The pooled PFS-6 was 71% (95% CI 60–82%).

- Subgroup analysis indicated that the pooled PFS-6 of the first-line group was 83% (95% CI 80–87%), with small heterogeneity ($I^2 = 0\%$, $p = 0.97$). The combined PFS-6 of the second-line or beyond group was 63% (95% CI 58–69%), with significant heterogeneity ($I^2 = 55\%$, $p = 0.11$).
- The combined PFS-12 was 45% (95% CI 26–64%). The pooled PFS-12 of the second-line or beyond group was 32% (95% CI 17–47%), with significant heterogeneity ($I^2 = 95\%$, $p < 0.00001$).
- Toxicities
 - The highest-incidence AE among AEs of all grades was diarrhea, and the combined rate from a total of six studies (579/1,303) was 44% (95% CI 36–52%). The second was rash, and the pooled rate from a total of six studies (556/1,303) was 42% (95% CI 33–51%). Aggregated analysis based on AEs of grade $\geq$ III indicated that the highest incidence was a prolonged QT interval on ECG, and the combined rate was 2% (95% CI 1–3%), with two studies included in the analysis (10/489). The second was neutropenia, and the combined rate was 2% (95% CI 1–3%), with two studies (9/489) included in the analysis. Furthermore, the pooled rate of diarrhea with grade $\geq$ III was 1% (95% CI 0–1%). Five studies (12/1,132) provided data on rash with grade $\geq$ III, and the pooled rate was 1% (95% CI 0–1%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of our study indicate that most patients with advanced NSCLC harboring T790M mutations after earlier-generation EGFR-TKI therapy would respond to osimertinib treatment or exhibit disease control. Osimertinib has impressive antitumor activity in treatment-naïve advanced NSCLC harboring EGFR-TKI-sensitizing mutations. Additionally, the incidences of AEs such as diarrhea and rash were lower than earlier-generation EGFR-TKIs, and there were no prominent serious AEs. Thus, osimertinib is a drug with favorable efficacy as well as tolerable AEs. Further clinical trials comparing firstline osimertinib treatment with the sequential use of earlier-generation EGFR-TKIs and osimertinib are warranted to update this meta-analysis and provide insight for optimizing the clinical use of osimertinib.

3.3 Leitlinien

Daly ME et al., 2022 [1].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline.

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations to practicing clinicians on management of patients with stage III non–small-cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium und Patientenvertretung dargelegt;
- Interessenkonflikte und Angaben zur Finanzierung dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz zutreffend;
- Formale Konsensusprozesse dargelegt; externes Begutachtungsverfahren: “[...] reviewed and approved by the Expert Panel and the ASCO Evidence Based Medicine Committee (EBMC)”;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: laufende Aktualisierung geplant, Änderungseinträge und Gültigkeitsdauer jedoch unklar: “ASCO’s formal updating process select existing guidelines are developed as living guidelines. The living guideline model requires constant updating of the literature and ongoing expert review and approval to provide current, user-friendly, high-quality, and evidence-based recommendations”

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (January 1990-August 2021) and Cochrane Library (January 2010-August 2021) of SRs and phase II and III randomized clinical trials (RCTs)

LoE/GoR:

- The quality of the evidence for each outcome was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool and elements of the GRADE quality assessment and recommendations development process

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- Strength of recommendations: The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation

include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

Recommendations

Unresectable disease.

- Recommendation 5.1. Patients with stage III NSCLC who are medically or surgically inoperable and with good performance status should be offered concurrent instead of sequential chemotherapy and radiation therapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.2. Concurrent chemotherapy delivered with radiation therapy for definitive treatment of stage III NSCLC should include a platinum-based doublet, preferably cisplatin plus etoposide, carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus pemetrexed (non-squamous only), or cisplatin plus vinorelbine (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
 - Qualifying Statement: Carboplatin may be substituted for cisplatin in patients with contraindications to or deemed ineligible for cisplatin.
- Recommendation 5.3. Patients with stage III NSCLC who are not candidates for concurrent chemoradiation but are candidates for chemotherapy should be offered sequential chemotherapy and radiation therapy over radiation alone (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.4. Patients with stage III NSCLC receiving concurrent chemoradiation should be treated to 60 Gy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.5. Doses higher than 60 Gy and up to 70 Gy may be considered for selected patients, with careful attention to doses to heart, lungs, and esophagus (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.6. Patients with stage III NSCLC receiving definitive radiation without chemotherapy in standard fractionation may be considered for radiation dose escalation and for modest hypofractionation from 2.15 to 4 Gy per fraction (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).
- Recommendation 5.7. Patients with stage III NSCLC receiving concurrent chemoradiation without disease progression during the initial therapy should be offered consolidation durvalumab for up to 12 months (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
 - Qualifying Statement: There is insufficient evidence to alter the recommendation for consolidation durvalumab following concurrent chemoradiation for molecularly defined subgroups (namely, patients with an oncogenic driver alteration or those with low or no expression of programmed death-ligand 1).

Leitlinienprogramm Onkologie Leitlinie, 2022 [5,6].

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms.

Zielsetzung/Fragestellung

- Unterstützung von Ärzten, betroffenen Patienten und Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom bei medizinischen Entscheidungen durch evidenzbasierte und formal konsenterte Empfehlungen
- Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen
- flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Versorgung des Lungenkarzinoms
- Optimierung der Diagnosekette und der stadiengerechten Therapie sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv bzw. bei einer Metastasierung

Durch die Umsetzung dieser Ziele soll mittel- und langfristig die Mortalität der Patienten mit Lungenkarzinomen gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update - Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2019-2022

- Repräsentatives Gremium zutreffend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Jährliche Überprüfung der Aktualität. Gültig bis max. 2027 bzw. bis zur nächsten Aktualisierung

Recherche/Suchzeitraum:

- von Juni 2016 (Ende Suchzeitraum der Vorgängerversion der Leitlinie) bis Dezember 2021

LoE

- entsprechend der Vorgaben des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

GoR

- Hinsichtlich der Stärke der aktualisierten Empfehlung (gekennzeichnet mit „2022“) werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (A/B/O), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln. Für die Empfehlungen, die nicht im Rahmen der Aktualisierung bearbeitet wurden (gekennzeichnet mit „2010“) gelten weiterhin die Empfehlungsgraduierung der Version aus 2010. Diese sieht vier Empfehlungsgrade (A/B/C/D) vor

Tabelle 7: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018 und 2022

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
C	Empfehlung offen	kann

Tabelle 8: Konsensusstärke

Konsensusstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Empfehlungen

Tabelle 27: Empfehlungen zur molekularen Testung

EK	Anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen von allen NSCLC im Stadium IV sollen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, BRAF V600 Mutationen, ALK-Fusionen, ROS1-Fusionen, RET-Fusionen und NTRK1-3-Fusionen) eingeleitet werden.
----	---

8.6.6 Systemtherapie bei Patienten mit aktivierender Mutation des EGF-Rezeptors (ECOG 0-4)

8.6.6.1 Erstlinientherapie

8.95	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Bei Vorliegen einer typischen aktivierenden EGFR-Mutation (del 19, L858R) soll Patient*innen mit ECOG 0-2 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	[1072] , [1073] , [1074] , [1075] , [1076] , [1077] , [1078] , [1079] , [1080] , [1081] , [1082] , [1083] , [1084]	
	Starker Konsens	
8.96	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Aufgrund der Überlebensdaten sollte bei Exon 19 deletierten Tumoren bevorzugt Osimertinib in der Erstlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[1085]	
	Starker Konsens	
8.97	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad B	Aufgrund der Überlebens- und/oder Wirksamkeitsdaten bei L858R-Mutationen sollte die Auswahl des Erstlinien-TKI von Effektivität und Toxizität der zugelassenen TKI (Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab, Erlotinib in Kombination mit Ramucirumab) abhängig gemacht werden.	
Level of Evidence		
	Starker Konsens	

8.100	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit uncommon mutations im EGFR der Gruppe 1 sollte die Behandlung mit den EGFR TKI Osimertinib oder Afatinib angeboten werden.	
Level of Evidence 3b	[1086] , [1087] , [1083]	
	Starker Konsens	

8.101	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit EGFR T790M soll die Behandlung mit dem EGFR TKI Osimertinib erfolgen.	
Level of Evidence 1b	[1088]	
	Starker Konsens	

8.102	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	Bei Exon-20-Insertionsmutation soll nach Versagen einer platinhaltigen Erstlinienkombinationstherapie eine zielgerichtete Behandlung angeboten werden - zugelassen derzeit (02/22) ist Amivantamab.	
Level of Evidence 3	[1089]	
	Starker Konsens	

Referenzen:

Greenhalgh J, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, Chaplin M, et al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2021;3:Cd010383

Mok T, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009;361:947-957.

Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. N Engl J Med. 2009;361:958-67.

Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). J Clin Oncol. 2011;29:2866-74.

Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*. 2012;30:1122-8.

Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:121-8

Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380-8.

Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31:3327-34

Yang JC, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Mok TS, et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31:3342-50.

Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16:141-51.

Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011;12:735-42.

Yang JC, Sequist LV, Geater SL, Tsai CM, Mok TS, Schuler M, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*. 2015;16:830-8.

Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:577-89.

Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382:41-50.

Cho J, Lim S, An H, Kim K, Park K, Kang E, et al. Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol*. 2020;38(5):488-495. /

Kobayashi Y, Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Sci*. 2016;107(9):1179-86.

Mok TS, Wu Y, Ahn M, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;376:629-640.

Park K, Haura E, Leighl N, Mitchell P, Shu C, Girard N, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(30):3391-3402.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [8].

Lung cancer: diagnosis and management

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing non-small-cell and small-cell lung cancer. It aims to improve outcomes for patients by ensuring that the most effective tests and treatments are used, and that people have access to suitable palliative care and follow-up.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update (This guideline replaces CG121, and is the basis of QS17); Last updated: 14 March 2023
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- The sources for the 2019 and 2022 versions are the same:
 - Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE
 - Health Technology Assessment Database – HTA
 - EMBASE (Ovid)
 - MEDLINE (Ovid)
 - MEDLINE In-Process (Ovid)
- The searches were conducted between October 2017 and April 2018 for 9 review questions (RQ).
- Searches were re-run in May 2018

LoE/ GoR

- RCTs and quasi-randomised controlled trials were quality assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool. Other study were quality assessed using the ROBINS-I too
- Systematic reviews were quality assessed using the ROBIS tool, with each classified into one of the following three groups (High, Moderate, Low)
- A modified version of the standard GRADE approach for pairwise interventions was used to assess the quality of evidence across the network meta-analyses

Sonstige methodische Hinweise (Updates)

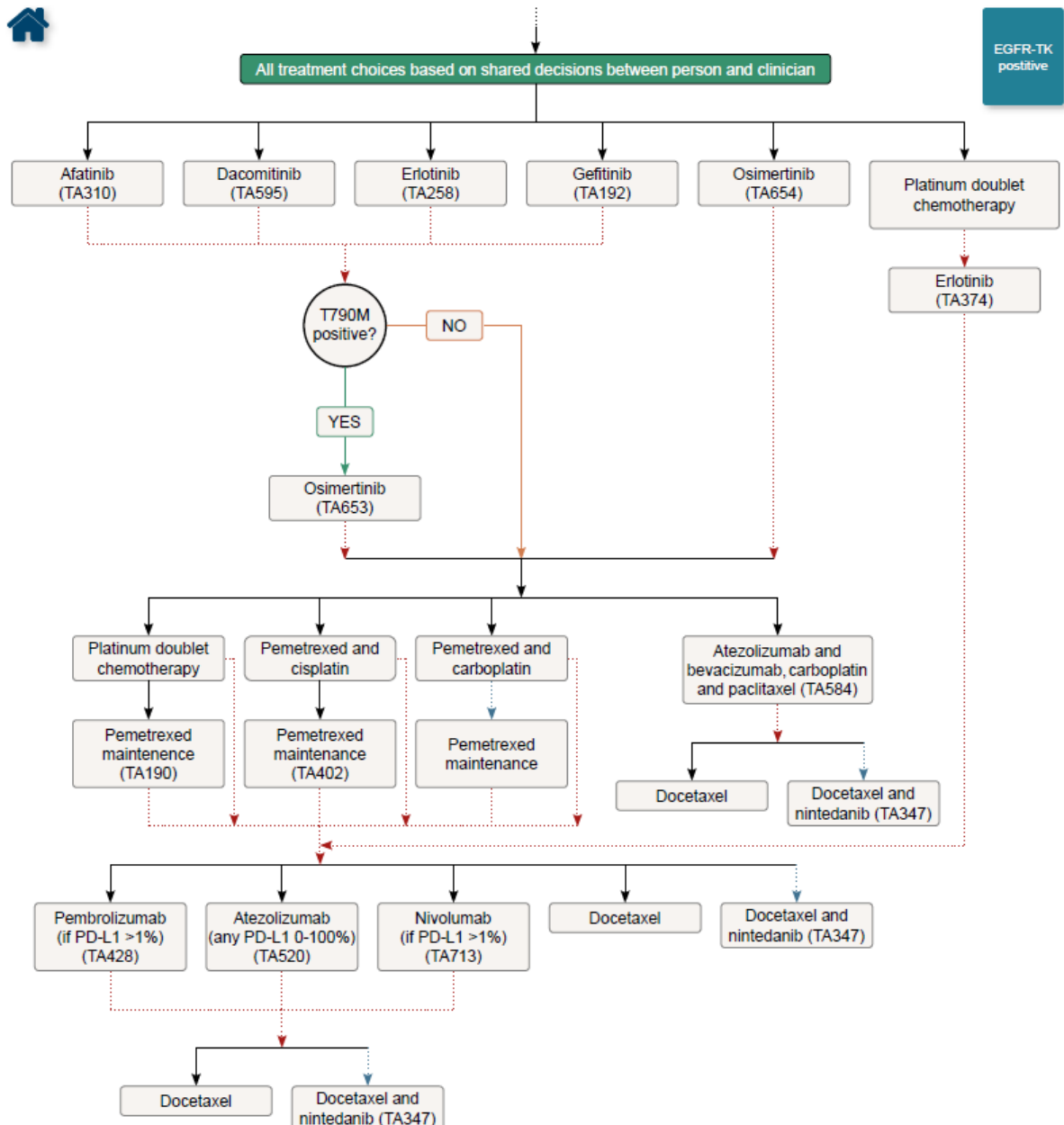
- March 2023: We added the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- September 2022: We added the NICE technology appraisal guidance on tepotinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- August 2022: We have changed how the information on systemic anti-cancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer is presented.
- In March 2019: We reviewed the evidence and made new recommendations on mediastinal lymph node assessment, brain imaging, prophylactic cranial irradiation, radical radiotherapy and operable stage IIIA disease. These recommendations are marked [2019].

Empfehlungen

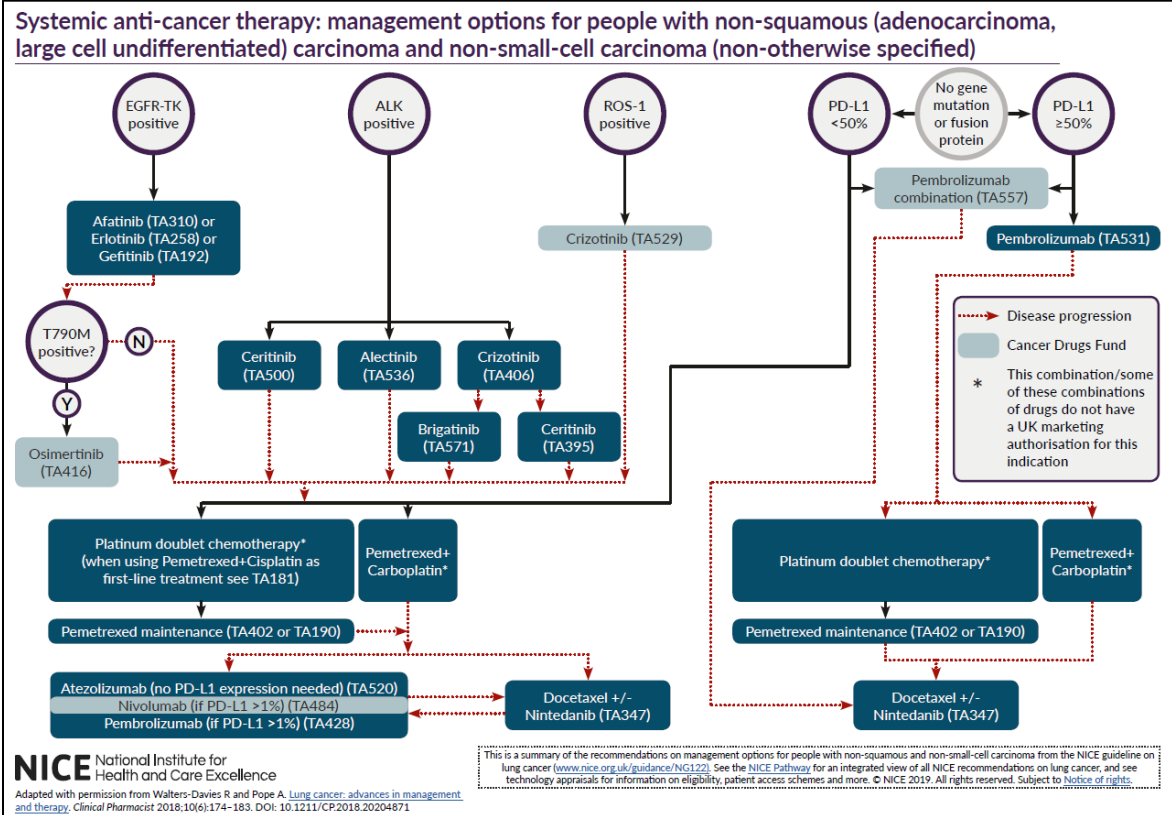
Non-Squamous non-small-cell lung cancer, stages IIIB and IV

EGFR-TK mutation

- 1.4.45 For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR-TK) mutation:



Systemic anti-cancer therapy (SACT) for advanced non-small-cell lung cancer (non-squamous)



Passiglia F et al., 2020 [9].

Italian Association of Medical Oncology (AIOM)

Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Evidence-based guideline for the management of lung tumors.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (PubMed), Embase-databases and Cochrane-Library, up to September 2019.
- Update von Facchinetti F et al., 2019 [2]

LoE/GoR

- GRADE

The global quality of evidence was defined as follow:

- High (high grade of confidence in the study results): high probability that the estimated effect is similar to the true effect.
- Moderate (moderate grade of confidence in the study results): moderate probability that the estimated effect is similar to the true effect, but limited possibility that it is substantially different.
- Low (low grade of confidence in the study results): limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with high possibility that it is substantially different
- Very low (very low grade of confidence in the study results): very limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with very high possibility that it is substantially different.

The strength of clinical recommendations is graduated on four levels according to their clinical relevance, considering the benefit/risk outcomes ratio, the quality of evidence and other additional variables (equity, acceptability, feasibility, and patients' preference):

- Strong for: The intervention should be considered as the treatment of choice (benefits are higher than risks)
- Conditional for: The intervention may be considered as treatment of choice (not sure that benefits are higher than risks)
- Conditional against: The intervention should not be considered as treatment of choice, except for selected cases after discussion with the patient (not sure that benefits are higher than risks)

Recommendations

Table 1
Clinical Recommendations for the Treatment of oncogene-addicted advanced NSCLC.

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strength of recommendation
Low	For patients with metastatic NSCLC harboring "classic" (exon 19 deletions, L858R) <i>EGFR</i> mutations, first-line therapy with osimertinib should be considered as treatment of choice, compared to first-generation <i>EGFR</i> inhibitors (gefitinib, erlotinib).	Strong for
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring "classic" (exon 19 deletions, L858R) <i>EGFR</i> mutations, first-line therapy with an <i>EGFR</i> inhibitor (gefitinib, erlotinib, afatinib) should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy.	Strong for
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>EGFR</i> mutations, who experienced radiological progression to first/second generation <i>EGFR</i> inhibitors (gefitinib, erlotinib or afatinib), and had <i>T790M</i> mutation (detected through liquid or tumor biopsy), osimertinib should be considered as treatment of choice (compared to chemotherapy).	Strong for
Moderate	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ALK</i> rearrangements, first-line therapy with alectinib should be considered as treatment of choice compared to crizotinib.	Strong for
Moderate	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ALK</i> rearrangements, first-line therapy with crizotinib or ceritinib should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy.	Strong for
Low	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ALK</i> rearrangements, who experienced radiological progression to crizotinib, second-line therapy with ceritinib or alectinib should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy.	Strong for
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ROS1</i> rearrangements, first-line therapy with crizotinib should be considered as treatment of choice.	Strong for

Table 2
Clinical Recommendations for the Treatment of non oncogene-addicted advanced NSCLC.

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strength of recommendation
Moderate	For patients with EGFR/ALK wild-type, advanced NSCLC and PD-L1 TPS $\geq$ 50 %, first-line therapy with Pembrolizumab should be considered as treatment of choice	Strong for
Low	For patients with advanced, non-squamous NSCLC who completed 4–6 cycles of first-line chemotherapy with platinum-pemetrexed and experienced partial response or stable disease, maintenance therapy with single agent pemetrexed until disease progression or unacceptable toxicities could be considered as a treatment option.	Conditional for
Moderate	For patients with advanced NSCLC who experienced disease progression after first-line chemotherapy, immunotherapy with nivolumab, or atezolizumab, or pembrolizumab (PD-L1 TPS $\geq$ 1 %), should be considered as a treatment of choice	Strong for
Very low	For patients with advanced lung adenocarcinoma who experienced disease progression after first-line chemotherapy, the combination of nintedanib plus docetaxel could be considered as a treatment option.	Conditional for

Molecular testing:

EGFR activating mutations have been identified in about 10–15 % of Caucasian (Sharma et al., 2007; Rosell et al., 2009) NSCLC patients. Exon19 deletion (Del19) and point mutation in exon21 (L858R) account for 90 % of overall EGFR activating mutations, but there are several others “uncommon” mutations in exons 18 (G719C, G719S, G719A, V689 M, N700D, E709 K/Q, S720P), 20 (V765A, S768I, V769 L, T783A, T790M, and insertions), 21 (N826S, A839 T, K846R, L861Q, G863D) resulting in a constitutively activated EGFR signaling, thus predicting variable clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) (Sharma et al., 2007; Chang et al., 2019 Aug).

EGFR (exons 18–21) mutational testing on tissue specimens is currently recommended in newly diagnosed, advanced, non-squamous NSCLC, and in squamous cell carcinoma patients who were never and former light smokers (< 15 packs-years).

Oncogene-addicted NSCLC

With regard to “uncommon” EGFR alterations, mutations or duplications occurring in exon 18–21 may be suitable for treatment with gefitinib, erlotinib or afatinib, whereas exon 20 insertions or de novo T790M mutation are considered not responsive to first- and second-generation TKIs (Yang et al., 2015; Wu and Yu CJ, 2011; Yu HA1 and Hellmann, 2014; Kuiper et al., 2016; Klughammer et al., 2016; Chang et al., 2019). Nevertheless, considering its pharmacological profile and proved activity in pretreated patients, osimertinib may be considered for the treatment of baseline T790M-mutant NSCLC, while not enough data are available for its application in exon 20 insertion mutations (Fang et al., 2019).

For those patients who still continue to be treated with upfront firstor second-generation EGFR TKIs, disease progression usually occurs after 9–13 months of therapy, with approximately 60 % of cases developing EGFR exon 20 T790M resistance mutation. When T790M mutation is detected, treatment with osimertinib should be administered as second-line therapy, given its superiority compared to platinum/pemetrexed-based chemotherapy in the phase 3 AURA 3 study, in terms of investigator-assessed PFS (median 10.1 versus 4.4 months, HR 0.30, 95 % CI 0.23-0.41, $p < 0.001$), ORR, intracranial activity and efficacy, safety profile and patient-reported outcomes (Mok et al., 2017; Wu et al., 2018a). Considering these results, all EGFR-mutated patients progressing under first- or second-generation TKI should be tested for T790M resistance mutation, whose presence should be first sought in circulating tumor DNA (ctDNA, i.e. through a blood sample) and afterwards, if negative on ctDNA, within a metastatic site accessible for re-biopsy (Passiglia et al., 2018; Oxnard et al., 2016). When T790M is absent both in ctDNA and tumor tissue, histology-driven chemotherapy regimens should be proposed. However the recent advent of osimertinib in first-line setting will inevitably reduce the number of requests regarding both ctDNA and tissue T790M molecular testing in clinical practice.

Additional resistance mechanisms to EGFR TKI include, among the others, MET and HER2 amplifications, additional EGFR mutations (i.e. C797S for osimertinib) and phenotype transformation into small cell lung cancer (SCLC) (Sequist et al., 2011; Le et al., 2018). Treatment should be adapted according to the resistance mechanism detected (i.e. chemotherapy for SCLC), aware that some treatment options (i.e. combination of EGFR and MET inhibitors) are available only within clinical trials.

Referenzen:

- Sharma, S.V., Bell, D.W., Settleman, J., Haber, D.A., 2007. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat. Rev. Cancer* 7 (3), 169–181.
- Rosell, R., Moran, T., Queralt, C., et al., 2009. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 361 (10), 958–967.
- Chang, L.C., Lim, C.K., Chang, L.Y., et al., 2019 Aug Aug. Non-small cell lung cancer harbouring non-resistant uncommon EGFR mutations: mutation patterns, effectiveness of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors and prognostic factors. *Eur. J. Cancer* 16 (119), 77–86.
- Yang, J.C., Sequist, L.V., Geater, S.L., et al., 2015. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol.* 16, 830–838.
- Wu, J.Y., Yu CJ, C.Y.C., et al., 2011. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on “uncommon” epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 17, 3812–3821.
- Yu HA1, A.M.E., Hellmann, M.D., et al., 2014. Poor response to erlotinib in patients with tumors containing baseline EGFR T790M mutations found by routine clinical molecular testing. *Ann. Oncol.* 25 (February 2), 423–428.
- Kuiper, J.L., Hashemi, S.M., Thunnissen, E., et al., 2016. Non-classic EGFR mutations in a cohort of Dutch EGFR-mutated NSCLC patients and outcomes following EGFR-TKI treatment. *Br. J. Cancer* 115 (12), 1504–1512 Dec 6.
- Klughammer, B., Brugger, W., Cappuzzo, F., et al., 2016. Examining treatment outcomes with erlotinib in patients with advanced non-small cell lung Cancer Whose tumors harbor uncommon EGFR mutations. *J. Thorac. Oncol.* 11 (4), 545–555 Apr.
- Chang, L.C., Lim, C.K., Chang, L.Y., et al., 2019. Non-small cell lung cancer harbouring non-resistant uncommon EGFR mutations: mutation patterns. effectiveness of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors and prognostic factors *Eur J Cancer.* 16 (119), 77–86.
- Fang, W., Huang, Y., Hong, S., et al., 2019. EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer* 19 (1), 595.
- Mok, T.S., Wu, Y.-L., Ahn, M.-J., et al., 2017. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-Positive lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 376, 629–640.
- Wu, Y.L., Ahn, M.J., Garassino, M.C., et al., 2018a. CNS efficacy of Osimertinib in patients with T790M-Positive advanced non-small-Cell lung Cancer: data from a randomized phase III trial (AURA3). *J. Clin. Oncol.* 36 (26), 2702–2709 Sep 10.
- Passiglia, F., Rizzo, S., Di Maio, M., et al., 2018. The diagnostic accuracy of circulating tumor DNA for the detection of EGFR-T790M mutation in NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 8 (1), 17270 Nov 19.
- Oxnard, G.R., Thress, K.S., Alden, R.S., et al., 2016. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 34 (28), 3375–3382 Oct 1.
- Sequist, L.V., Waltman, B.A., Dias-Santagata, D., et al., 2011. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci. Transl. Med.* 3, 75ra26. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002003>. 2011/03/25.
- Le, X., Puri, S., Negrao, M.V., et al., 2018. Landscape of EGFR-Dependent and –Independent resistance mechanisms to osimertinib and continuation therapy beyond progression in EGFR-Mutant NSCLC. *Clin. Cancer Res.* 24 (24), 6195–6203 Dec 15.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2022) am 17.11.2022

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
2	[mh ^"Lung Neoplasms"]
3	{OR #1-#2}
4	(((((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung) OR pulmon*):ti,ab,kw
5	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
6	#4 AND #5
7	nsclc*:ti,ab,kw
8	{OR #3, #6-#7}
9	#8 with Cochrane Library publication date from Nov 2017 to present

Systematic Reviews in PubMed am 17.11.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[majr]
2	(((((non[tiab]) AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
3	((((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR

#	Suchfrage
	surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND (evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
6	((#5) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 17.11.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh]
2	Lung Neoplasms/therapy/drug therapy
3	Medical Oncology/methods/standards
4	(((non[tiab] AND small[tiab] OR nonsmall[tiab] AND cell[tiab] AND lung[tiab]
5	((((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab]
6	lung[ti] AND #5
7	(#4 AND #5) OR #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(((#9) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.11.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)*
- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al.** Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2022;40(12):1356-1384.
2. **Facchinetti F, Pilotto S, Metro G, Baldini E, Bertolaccini L, Cappuzzo F, et al.** Treatment of metastatic non-small cell lung cancer: 2018 guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Tumori* 2019;105(5_suppl):3-14.
3. **Greenhalgh J, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, Chaplin M, et al.** First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(3):Cd010383. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010383.pub3>.
4. **Haeussler K, Wang X, Winfree KB, D'Yachkova Y, Traore S, Puri T, et al.** Efficacy and safety of first-line therapies in EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Future Oncol* 2022;18(16):2007-2028.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie, Leitlinienreport 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLm_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
7. **Lv WW, Zhang JJ, Zhou XL, Song Z, Wei CM.** Safety of combining vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors with chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(23):e15806.
8. **National Institute for Health Care and Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. 14.03.2023. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 14.03.2023]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573>.
9. **Passiglia F, Pilotto S, Facchinetti F, Bertolaccini L, Del Re M, Ferrara R, et al.** Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: the 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;146:102858.
10. **Wu Q, Luo W, Li W, Wang T, Huang L, Xu F.** First-Generation EGFR-TKI Plus Chemotherapy Versus EGFR-TKI Alone as First-Line Treatment in Advanced NSCLC With EGFR Activating Mutation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Oncol* 2021;11:598265.
11. **Yi L, Fan J, Qian R, Luo P, Zhang J.** Efficacy and safety of osimertinib in treating EGFR-mutated advanced NSCLC: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2019;145(1):284-294.
12. **Zhao Y, Liu J, Cai X, Pan Z, Liu J, Yin W, et al.** Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2019;367:l5460.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-062

Verfasser	
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der DKG (POA)	
Datum der Erstellung	10. Mai 2023

Indikation
Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen. Variation (fett hervorgehoben): Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
Der Standard in der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und aktivierenden EGFR-Mutationen orientiert sich an der spezifischen <i>EGFR</i>-Mutation. Empfohlen werden: Del19: Osimertinib oder Afatinib oder Dacomitinib L8585R: Osimertinib oder Dacomitinib oder anderer TKI

Andere aktivierende Mutationen:

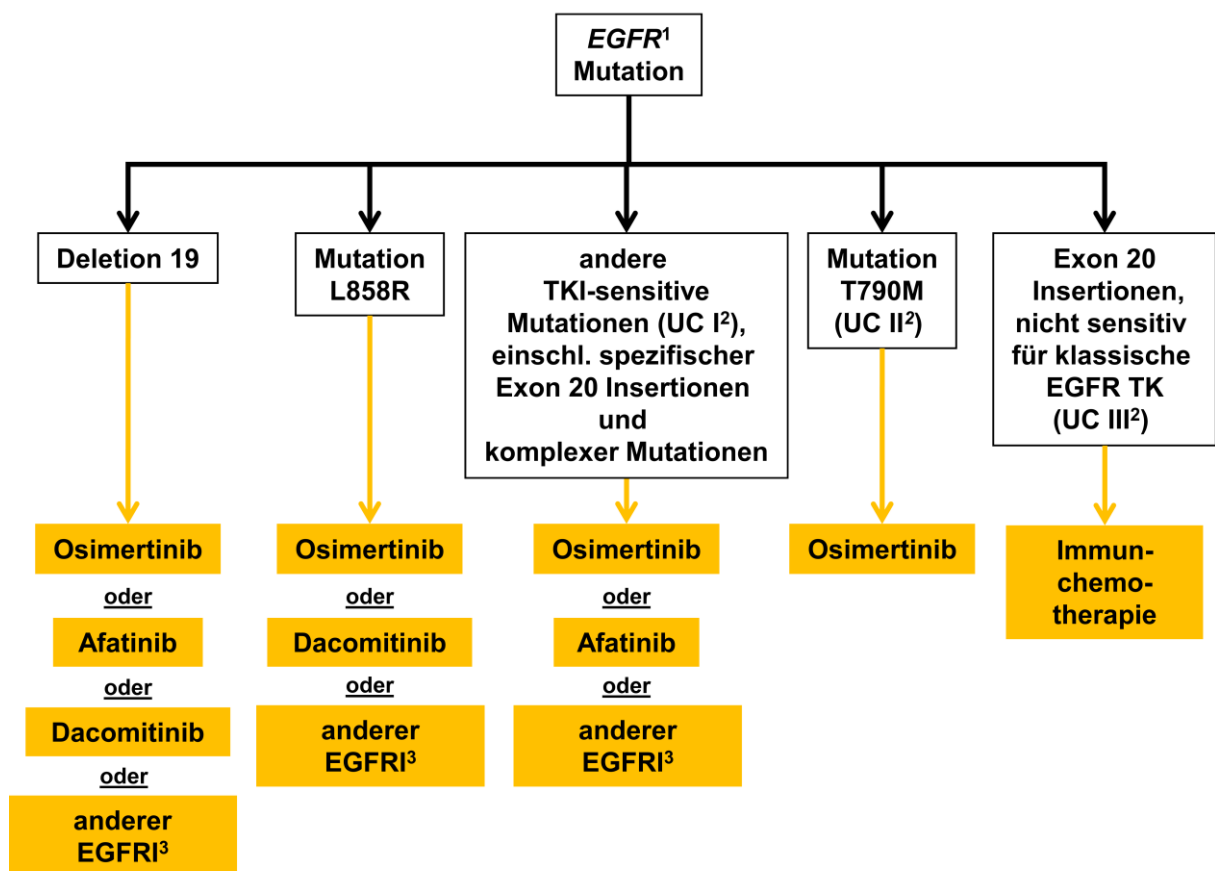
- TKI sensitiv: Osimertinib oder Afatinib
- TKI insensitiv: Immunchemotherapie

(Für beide common mutations liegen auch Zulassungsdaten für die Kombination eines TKI der ersten Generation mit Bevacizumab oder Ramucirumab vor. Diese sind aber in Deutschland wenig gebräuchlich und haben sich trotz Leitlinienempfehlung in der Praxis nicht durchgesetzt.)

Stand des Wissens

Für die Erstlinientherapie von Pat. mit aktivierenden *EGFR*-Mutationen stehen Daten von Tyrosinkinase-Inhibitoren der ersten Generation (Erlotinib, Gefitinib), der zweiten Generation (Afatinib, Dacomitinib) und der dritten Generation (Osimertinib) zur Verfügung [1, 2]. Entscheidend für die Wirksamkeit sind der TKI selbst und die Art der Mutation. TKI sind wirksamer als Platin-haltige Chemotherapie und mit weniger Nebenwirkungen belastet. Der Einfluss von u.a. Ko-Mutationen ist bis jetzt in den Studien nicht systematisch untersucht. Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in der Abbildung dargestellt:

Abbildung: Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC und aktivierenden EGFR-Mutationen



Legende: ¹EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; ²UC – uncommon mutations, UC I – EGFR TKI-sensitive Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, spezifische EGFR TKI-sensitive Exon 20-Insertionen, und Doppelmutationen mit typischen EGFR Mutationen oder TKI-sensitiven uncommon Mutationen; UCII – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen; UC III – nicht EGFR TKI-sensitive Exon 20 Insertionen; ³EGFR-TKI – Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab bzw. Ramucirumab, Osimertinib;

Exon 19 Deletion (del19)

Exon 19 Deletionen stellen die häufigste, aktivierende EGFR-Aberration dar. Pat. mit *del19* haben die längste Remissionsdauer und die längste Überlebenszeit.

In der randomisierten FLAURA-Studie führte Osimertinib in der Erstlinientherapie gegenüber Erlotinib oder Gefitinib zu einer deutlichen Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,46; 18,9 vs 10,2 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (38,6 vs 31,8 Monate; HR 0,80; p = 0,046). Der Überlebensvorteil für Pat. mit *del19* war besonders ausgeprägt mit HR 0,68. Auch war der Vorteil in der kaukasischen Population höher als in der asiatischen Population. Die Nachbehandlung der Pat. im Kontrollarm der Studie entsprach in etwa europäischen Standards hinsichtlich der T790M Testrate und der Verfügbarkeit von Osimertinib bei Vorliegen einer T790M [3].

Afatinib führte in der Zulassungsstudie gegenüber Platin-haltiger Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,55; Median 12 Monate) [4, 5]. In der Subgruppenanalyse einer randomisierten Phase-II-Studie zum Vergleich von Afatinib versus Gefitinib war das progressionsfreie Überleben signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,73; Median 0,1 Monat) [6]. Gesamtüberlebenszeit und die Rate der Therapieabbrecher waren nicht signifikant unterschiedlich.

In der randomisierten Studie ARCHER 1050 bei Pat. mit *del19* oder *L858R* führte Dacomitinib in der Erstlinientherapie gegenüber Gefitinib zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,59; Median 5,5 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,76, Median 7,3 Monate) [7]. Pat. mit Hirnmetastasen waren ausgeschlossen. Der Unterschied der Überlebenszeit in der Subgruppe der Pat. mit *del19* war nicht signifikant (HR 0,847; p = 0,3021), siehe Arzneimittel Dacomitinib. Daten zum Vergleich von Dacomitinib gegenüber Osimertinib oder Afatinib liegen nicht vor.

L858R Mutation

L858R Mutationen in Exon 21 sind die zweithäufigste, aktivierende EGFR-Aberration.

In der randomisierten FLAURA-Studie führte Osimertinib gegenüber Erlotinib oder Gefitinib zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,51; Median 4,9 Monate) und zu einer niedrigeren Rate von ZNS-Progressen (6 vs 15%), siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen. Die Gesamtüberlebenszeit wurde in der Gesamtgruppe ebenfalls verlängert, allerdings war der Unterschied in der *L858R*-Subgruppe nicht nachweisbar (HR 1,00). Die Folgetherapien im Kontrollarm der Studie entsprachen in etwa europäischen Standards hinsichtlich der T790M Testrate und der Verfügbarkeit von Osimertinib bei Vorliegen einer T790M [3].

In der randomisierten Studie ARCHER 1050 bei Pat. mit *del19* oder *L858R* führte Dacomitinib in der Erstlinientherapie gegenüber Gefitinib zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit

(Hazard Ratio 0,59; Median 5,5 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,76, Median 7,3 Monate) [7]. Pat. mit Hirnmetastasen waren ausgeschlossen. Der Unterschied in der Überlebenszeit in der Subgruppe der Pat. mit *L858R*-Mutation war statistisch signifikant (HR 0,665; $p = 0,0203$). Daten zum direkten Vergleich gegenüber Osimertinib liegen nicht vor.

Afatinib führte in dieser Subgruppe der Zulassungsstudie gegenüber Chemotherapie nicht zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.

Andere aktivierende Mutationen

Bei Pat. mit anderen genetischen *EGFR*-Aberrationen, sogenannten Uncommon Mutations (UC), wird zwischen TKI-sensitiven und –resistenten Mutationen unterschieden. Diese haben einen Anteil von 30% der *EGFR*-Mutationen [8]. Da diese heterogen sind und häufig auch komplexe Aberrationen mit mehreren Mutationen vorliegen, sind Einzelfallentscheidungen in Bezug auf ihre aktivierende Funktion erforderlich [9]. Die Formulierung der EMA für die zugelassenen *EGFR* TKI ist „aktivierende *EGFR*-Mutationen“. Diese Einzelfallentscheidungen sollten in interdisziplinären molekularen Tumorboards getroffen werden. Eine retrospektive Auswertung des klinischen Ansprechens atypischer *EGFR*-Mutationen und die darauf basierende Klassifikation im Hinblick auf ihre TKI-Sensitivität findet sich hier [9].

TKI-sensitive, atypische EGFR -Mutationen (UC I)

Auch atypische *EGFR*-Mutationen können auf TKI ansprechen. Generell sprechen die UC1 Mutationen numerisch schlechter als die typischen *EGFR*-Mutationen an [9]. Daten randomisierter klinischer Studien liegen nicht vor.

Zu den TKI-sensitiven *EGFR*-Mutationen gehören:

- Komplexe Mutationen, die eine klassische (Exon19 Del oder *L858R*) *EGFR*-Mutation enthalten
- *G719X*, *L861Q* und *S768I* Mutation allein oder komplex mit atypischen *EGFR*-Mutationen
- Exon 19 Insertionsmutationen
- Spezifische Exon 20 Insertionsmutationen (z.B. *Y763_V764insFQEV*, *H773_V774ins*) [9]
- Spezifische, sehr seltene Punktmutationen [9]

Die meisten Daten für die Uncommon Mutations gibt es für Afatinib und Osimertinib [9-11]. In der EU sind „aktivierende“ Mutationen durch die Zulassung der beiden TKI abgedeckt.

T790M Mutation (UC II)

Die Mutation *T790M* in *EGFR* Exon 20 ist mittels gängiger Sequenzierverfahren nur bei 0-3% der Pat. mit *EGFR*-Mutationen vor einer Therapie mit *EGFR* TKI nachweisbar [9, 12], häufig in Kombination mit anderen *EGFR*-Mutationen. Bei Nachweis einer *T790M*-Mutation wird die Behandlung mit Osimertinib

empfohlen. Die Remissionsraten liegen bei 65-70%, das progressionsfreie Überleben bei 9-11 Monaten.

Exon 20 Insertionen (UC III)

Diese Gruppe wurde früher als „TKI-resistent“ bezeichnet, was sich aber nur auf die ersten, hier eingesetzten TKI bezog, die für klassische *EGFR*-Mutationen entwickelt wurden. Exon 20 Insertionen werden bei bis zu 12% aller Pat. mit *EGFR*-Mutationen gefunden. Das Kollektiv ist heterogen, bisher wurden über 60 verschiedene Mutationen nachgewiesen, bei einigen handelt es sich um interne Duplikationen. Die Ansprechraten auf TKI der ersten und zweiten Generation liegen in der Gesamtgruppe unter 15%, das mittlere progressionsfreie Überleben beträgt 2-3 Monate [13]. Eine Ausnahme ist u.a. die Mutation *EGFR*-A763_Y764insFQEA. Sie kommt mit einer Frequenz 5-6% der Exon 20 Insertionsmutationen vor und zeigt ein vergleichbares klinisches Ansprechen wie die klassischen TKI-sensitiven Mutationen.

Bei Pat. mit Exon 20-Insertionen ist außer den o.g. spezifischen, *EGFR*-TKI-sensitiven Mutationen der UC I Gruppe (s. 6. 1. 6. 2. 3. 3. 1.) die initiale Gabe von klassischen *EGFR*-TKI nicht indiziert, diese Patienten werden wie WT-Patienten mit Chemotherapie und ggf. Immuntherapie behandelt.

Weitere EGFR Mutationen (UC IV)

In die Gruppe der UC IV Mutationen fallen alle anderen seltenen *EGFR* Mutationen, insbesondere sehr seltene (ultrarare) Punktmutationen der Exone 18-21 des *EGFR*. In der Gesamtgruppe von sehr seltenen *EGFR* Mutationen zeigte eine retrospektive Analyse einen PFÜ- und ÜL-Vorteil von *EGFR*-TKI gegenüber Chemotherapie (n=82 Pat.) [9]. Aufgrund der Seltenheit kamen die Mehrheit der einzelnen Mutationen in dem untersuchten Kollektiv nur einmal vor, weswegen besonders für diese Gruppe die Entscheidungsfindung in molekularen Tumorboards getroffen werden sollte.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Ja, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, November 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al.: Overall Survival with Osimertinib in

Untreated, *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 382:41-50, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1913662](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662)

4. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with *EGFR* mutations. *J Clin Oncol* 31:3327-3334, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.44.2806](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2806)
5. Yang JC, Wu YL, Schuler M et al.: Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for *EGFR* mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 16:141-151, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)71173-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71173-8)
6. Park K, Tan EH, O'Byrne K et al.: Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17:577-589, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30033-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30033-X)
7. Wu Y, Cheng Y, Zhou X et al.: Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with *EGFR*-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1454-1466, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30608-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30608-3)
8. Robichaud JP, Le X, Vijayan RSK et al.: Structure-based classification predicts drug response in *EGFR*-mutant NSCLC. *Nature* 597:732-737, 2021. DOI: [10.1038/s41586-021-03898-1](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03898-1)
9. Janning M, Süptitz J, Albers-Leischner C et al.: Treatment outcome of atypical *EGFR* mutations in the German National Network Genomic Medicine Lung Cancer (nNGM). *Ann Oncol* 33:602-615, 2022. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.02.225](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.02.225)
10. Cho JH, Lim SH, An HJ et al.: Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon *EGFR* Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol* 38:488-495, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.00931](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00931)
11. Yang JC, Sequist LV, Geater SL et al.: Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon *EGFR* mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol* 16:830-838, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00026-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00026-1)
12. Ye L, Ardakani NM, Thomas C et al.: Detection of Low-level *EGFR* c.2369 C > T (p.Thr790Met) Resistance Mutation in Pre-treatment Non-small Cell Lung Carcinomas Harboring Activating *EGFR* Mutations and Correlation with Clinical Outcomes. *Pathol Oncol Res* 26:2371-2379, 2020. DOI: [10.1007/s12253-020-00833-z](https://doi.org/10.1007/s12253-020-00833-z)
13. Russo A, Franchina T, Ricciardi G et al.: Heterogeneous responses to epidermal growth factor receptor (*EGFR*) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in patients with uncommon *EGFR* mutations: new insights and future perspectives in this complex clinical scenario. *Int J Mol Sci* 220:pII:E1431, 2019. DOI: [10.3390/ijms20061431](https://doi.org/10.3390/ijms20061431)