



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 (Neubewertung nach Fristablauf: Nicht-
kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante
Therapie)

Vom 19. Dezember 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	28
4.	Verfahrensablauf	28
5.	Beschluss	31
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	42
B.	Bewertungsverfahren.....	43
1.	Bewertungsgrundlagen	43
1.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	43
2.1	Nutzenbewertung	43
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	44
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	45
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	49
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	50
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	50
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	52
5.1	Stellungnahme AstraZeneca GmbH.....	52

5.2	Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	68
5.3	Stellungnahme Johnson & Johnson	75
5.4	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	79
5.5	Stellungnahme Amgen GmbH	85
5.6	Stellungnahme Roche Pharma AG.....	91
5.7	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	105
5.8	Stellungnahme AIO; DGHO; DGP	110
D.	Anlagen	129
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	129
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	143

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. 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 pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Osimertinib (Tagrisso) am 18. Juni 2021 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 16. Dezember 2021 wurde eine Befristung bis zum 1. Juli 2024 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tagrisso am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo am 28. Juni 2024. das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 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 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 als Monotherapie angezeigt zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.12.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- beobachtendes Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB)
- und
- postoperative (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von
 - Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin
- und

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

- Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums und des Allgemeinzustands.

- b) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

Beobachtendes Abwarten

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 sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit den Wirkstoffen Pembrolizumab und Vinorelbin zugelassen.
- zu 2. Für Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC kann im Einzelfall nach einer adjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie eine Strahlentherapie folgen. Diese wird aber nicht regelhaft angewendet. Für die vorliegende Therapiesituation geht der G-BA daher davon aus, dass eine Strahlentherapie nur im Einzelfall für wenige Patientinnen und Patienten infrage kommt und daher nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt wird.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Osimertinib (Beschluss vom 16. Dezember 2021)
 - Pembrolizumab (Beschluss vom 17. Oktober 2024)
- 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 Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittel-Kommission 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 Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die Empfehlungen in Leitlinien zu adjuvanten Therapieoptionen erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium.

Das von der ADAURA Studienpopulation umfasste Erkrankungsstadium IB gemäß Stadien-Gruppierung nach UICC Version 7.0 entspricht nicht der aktuellen UICC Version 8.0, die auch den aktuell gültigen Leitlinien zu Grunde liegt. Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie basiert auf der aktuell gültigen TNM-Tumorklassifikation in der 8. Edition UICC.

Es ergeben sich Änderungen der Stadienklassifikationen insbesondere in den Stadien IB und III im Vergleich zur Stadienklassifikation in der 7. Edition UICC. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien IB bis IIIA nach TNM-Tumorklassifikation in der 8. Edition UICC bestimmt.

Vom zugelassenen Anwendungsgebiet sind sowohl Patientinnen und Patienten umfasst, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind und diese noch nicht erhalten haben, als auch Patientinnen und Patienten, die bereits eine

vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben oder die für diese nicht geeignet sind. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird daher zwischen Patientinnen und Patienten unterschieden, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind (Patientengruppe a) oder die eine vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben oder die für diese nicht geeignet sind (Patientengruppe b).

- a) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind

Die Empfehlungen in den vorliegenden Leitlinien^{2,3,4,5} zu adjuvanten Therapieoptionen erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium.

In der S3-Leitlinie wird empfohlen, Patientinnen und Patienten nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendisektion in den Stadien II oder IIIa eine adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie anzubieten. Als Komponenten für die adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie auch niedrigerer Stadien werden in den Leitlinien die Wirkstoffe Cisplatin, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed genannt. Patienten mit NSCLC im Stadium II und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) soll nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden. Da es sich vorliegend jedoch um die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Osimertinib handelt, scheidet Osimertinib selber als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.

In der mündlichen Anhörung im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde von klinischen Experten ausgeführt, dass eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und bei bestimmten Risikokonstellationen, eine Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed die Standardtherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt. Eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel habe jedoch keinen Stellenwert in der adjuvanten Chemotherapie des NSCLC. Die Kombinationstherapie mit Paclitaxel wird für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für die adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie werden somit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed als zweckmäßige Vergleichstherapien im Rahmen einer patientenindividuellen Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands auf Basis Verträglichkeit der Wirkstoffe Vinorelbin und Pemetrexed bestimmt.

Von den vorgenannten Behandlungsoptionen ist nur Vinorelbin in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie für die vorliegende Indikation zugelassen.

Hinsichtlich des Stadiums IB besteht laut vorliegender Evidenz keine Indikation zur adjuvanten Chemotherapie. Für dieses Stadium stellt das beobachtende Abwarten eine geeignete Vergleichstherapie dar. Das beobachtende Abwarten umfasst die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen.

² S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“, Version 2.1, Dezember 2022.

³ Daly ME et al., 2022. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline.

⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019. Lung cancer: diagnosis and management.

⁵ Pisters K et al., 2022. Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I-IIIa completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update.

Insgesamt handelt es sich somit um eine heterogene Patientenpopulation, bei der die Wahl der Therapie in Abhängigkeit vom individuellen Tumorstadium erfolgt. Daher kommt neben einer adjuvanten Chemotherapie in Abhängigkeit der Tumorgöße auch das beobachtende Abwarten als eine Vergleichstherapie in Betracht.

Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und einer postoperativen (adjuvanten) systemischen Chemotherapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums und des Allgemeinzustands bestimmt.

Die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet, insbesondere innerhalb des Stadiums IIIA, wird als sehr heterogen eingeschätzt. Nach R0 Resektion besteht für Patientinnen und Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 und IIIA2 zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Therapieoption der postoperativen Mediastinalbestrahlung. Die Indikation sollte laut aktuellen Leitlinien individuell geprüft, aber nicht routinemäßig gestellt werden. Aufgrund der unklaren Datenlage wird die adjuvante Chemotherapie mit anschließender Strahlentherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zur Bestimmung einer zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für die systemische adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die noch keine Platin-basierte Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung erhalten haben, ist nur der Wirkstoff Vinorelbin in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zugelassen.

Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed

In der S3-Leitlinie² wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen, die bei Patientinnen und Patienten im Stadium II und bei gutem Allgemeinzustand mit einer cisplatinhaltigen Kombination erfolgen sollte. In Bezug auf die Wirkstoffe für die Kombination mit Cisplatin wird in der S3-Leitlinie ausgeführt, dass die größte Evidenz für die Kombination aus Cisplatin und Vinorelbin vorliegt. Zudem wird zur Kombination aus Cisplatin und Pemetrexed ausgeführt, dass diese in einer randomisierten Studie mit 804 Patientinnen und Patienten im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin ein ähnliches Gesamtüberleben bei allerdings besserer Verträglichkeit (weniger schwergradig febrile Neutropenie, Neutropenie und Anämie) zeigte.⁶ Weiterhin legt die S3-Leitlinie dar, dass Unverträglichkeiten von Cisplatin und Vinorelbin zu einer signifikanten Dosisreduktion dieser Kombination führten. In der mündlichen Anhörung im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde seitens der klinischen Experten auf den Stellenwert von Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed in bestimmten Risikokonstellationen hingewiesen und dargelegt, dass Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed einen Teil des Therapiestandards darstellt. Somit wird festgestellt, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der Wirkstoffe Cisplatin und Pemetrexed in der Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin und Pemetrexed nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für eine relevante Patientengruppe im Anwendungsgebiet den bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 Nummer 3 AM-NutzenV.

⁶ Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T, et al. Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin (Pem/Cis) versus vinorelbine /cisplatin (Vnr/Cis) for completely resected stage II-IIIa non-squamous non-small-cell lung cancer (Ns-NSCLC): The JIPANG study. Journal of Clinical Oncology. 2019;37:8501.

- b) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

Für Patientinnen und Patienten in den Tumorstadien Stadium II und IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, kann, entsprechend der aktuellen S3-Leitlinienempfehlung, nach kompletter Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.

Da es sich vorliegend um die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie handelt, scheidet Osimertinib als Monotherapie selber als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.

Zudem steht für die adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC und nach platinbasierter Chemotherapie der Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab als Monotherapie zur weiteren adjuvanten Therapie zur Verfügung. Für diese Indikation wurde Pembrolizumab erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 12.10.2023). Das zugelassene Anwendungsgebiet weist dabei keine Einschränkung in Hinblick auf den EGFR-Status auf. In der Nutzenbewertung wurde für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss vom 17.10.2024).

Laut S3-Leitlinie sollte Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC in den Stadien II oder IIIa nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab angeboten werden. In der Empfehlung wird jedoch eingeschränkt auf Patientinnen und Patienten ohne EGFR oder ALK Alteration.

Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Pembrolizumab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.

In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapiesituation, wonach die Patientinnen und Patienten nach vollständiger Tumorresektion in der medizinischen Versorgung entsprechenden Nachsorgeuntersuchungen zugeführt werden, hat der G-BA „Beobachtendes Abwarten“ als 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.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für

- a) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal

Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind

wurde ursprünglich wie folgt bestimmt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- beobachtendes Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und
- postoperative (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von
 - Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und
 - Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium)

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren und aus den oben genannten Gründen wird bei den postoperativen (adjuvanten) systemischen Chemotherapie die Behandlungsoption „Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel“ entfernt und die Behandlungsoption „Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed“ aufgenommen.

Infolge der Aufnahme dieser Behandlungsoption wird zudem ergänzt, dass für die patientenindividuelle Auswahl zusätzlich der Allgemeinzustand berücksichtigt werden soll.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die Nutzenbewertung, da der pharmazeutische Unternehmer die Patientengruppe a) in seinem Dossier nicht berücksichtigt und somit auch keine Daten vorgelegt hatte.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Osimertinib wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. In seinem Dossier berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die Patientenpopulation a) nicht und legt entsprechend auch keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor.

- b) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zu Patientenpopulation b) legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der abgeschlossenen doppelblinden randomisierten, Placebo kontrollierten Phase-III-Studie ADAURA vor. Die Studie wurde in 185 Studienzentren in Australien, Asien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa nach vollständiger Tumoresektion eingeschlossen, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufwiesen. Die Stadieneinteilung zu Studienbeginn erfolgte anhand der Klassifikation der 7. Edition der Union for International Cancer Control (UICC). Im Dossier wurde zusätzlich eine Klassifizierung nach der 8. Edition der UICC vorgelegt. Eine Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie war erlaubt. Die Patientinnen und Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand aufweisen (World Health Organization Performance Status [WHO-PS] ≤ 1).

In der Studie wurden randomisiert 339 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Osimertinib und 343 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit Placebo zugeteilt. Dies erfolgte stratifiziert nach dem Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIa, klassifiziert nach der 7. Edition der UICC), dem EGFR-Mutationsstatus (Deletion in Exon 19 vs. Substitutionsmutation in Exon 21 [L858R]) und der Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch).

Die Behandlung mit Osimertinib erfolgte bis zum Auftreten eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität, bis zur Entscheidung der Patientin oder des Patienten oder bis zur regulären Beendigung der Studienbehandlung nach 3 Jahren. Ab Protokoll-Amendment 4 vom 02.07.2020 durften Patientinnen und Patienten nach einem Rezidiv und bei Vorliegen eines fortgeschrittenen (nicht mehr kurativ behandelbaren) oder metastasierten Stadiums auf eine unverblindete Gabe von Osimertinib wechseln.

Der primäre Endpunkt der Studie ADAURA war das krankheitsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Für die Studie ADAURA liegen 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 17.01.2020 (DFS-Interimsanalyse)
- 2. Datenschnitt vom 11.04.2022 (finale DFS-Analyse)
- 3. Datenschnitt vom 27.01.2023 (präspezifizierte finale Analyse des Gesamtüberlebens)

Für die Nutzenbewertung werden zum Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse zum 3. Datenschnitt vom 27.01.2023 herangezogen. Für alle anderen relevanten Endpunkte werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 11.04.2022 herangezogen.

Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 16. Dezember 2021 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie ADAURA erwartet wurden, die für die Nutzenbewertung relevant sein können. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollte der pharmazeutische Unternehmer neue Ergebnisse aus der Studie ADAURA zum Gesamtüberleben und zum krankheitsfreien

Überleben und allen patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, vorlegen.

Dabei sollten Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie und ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie vorgelegt werden. Sofern möglich, sollten für die Patientinnen und Patienten, die keine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten, zudem die näheren Gründe für diese Therapieentscheidung dargelegt werden.

Darüber hinaus sollten Unterschiede zwischen der in der Studie ADAURA verwendeten Stadieneinteilung gemäß der 7. Edition UICC und der derzeit geltenden und in aktuellen Leitlinien verwendeten 8. Edition UICC im Dossier für die erneute Nutzenbewertung dargestellt werden. Dies betraf insbesondere Patientinnen und Patienten im Stadium IB und Stadium IIIA nach 7. Edition UICC.

Für die erneute Bewertung nach Fristablauf legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die finalen Ergebnisse der Studie ADAURA vor. Die Befristungsaufgaben werden insgesamt als umgesetzt angesehen.

Zu verbleibenden Limitationen:

Subgruppe der Patientinnen und Patienten ohne vorherige adjuvante Chemotherapie

Es bleibt unklar, ob die Patientenpopulation der Studie ADAURA vollständig der Patientengruppe b) der vorliegenden Nutzenbewertung zugeordnet werden kann, oder ob unter den 40% der Studienpatientinnen und -patienten ohne vorherige adjuvante Therapie auch ein relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurde, der für eine adjuvante Chemotherapie geeignet gewesen wäre, diese aber nicht erhalten hat, damit der Patientengruppe a) zuzuordnen und im Kontrollarm potentiell untertherapiert wäre. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurde durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt vor der Randomisierung entschieden, ob die Patientinnen und Patienten eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten sollten. Aus den eingereichten Unterlagen geht allerdings nicht hinreichend hervor, nach welchen Kriterien diese Entscheidung getroffen wurde. Gemäß den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien wird eine adjuvante Chemotherapie nach vollständiger Tumoresektion für Patientinnen und Patienten in den Krankheitsstadien II und IIIA mit einem guten Allgemeinzustand und ohne relevante Komorbiditäten regelhaft empfohlen. In die ADAURA-Studie wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand eingeschlossen (WHO-PS 0-1).

Durch die Unsicherheiten bei der Zuweisung der gesamten Patientenpopulation der Studie ADAURA zur Patientenpopulation b) ist unklar, inwieweit für einen Anteil der Patientinnen und Patienten nicht beobachtendes Abwarten als Behandlung im Vergleichsarm, sondern eine Behandlung gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten-population a) angezeigt gewesen wäre.

Stadieneinteilung gemäß der aktuell gültigen 8. Edition der UICC-Klassifikation

Darüber hinaus hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier angegeben, wie sich die Stadieneinteilung der Patientinnen und Patienten gemäß der aktuell gültigen 8. Edition der UICC-Klassifikation darstellt. Hier zeigen sich vor allem Verschiebungen innerhalb der Stadien IIA und IIB. In den übergeordneten Stadien IA, II und IIIA ergeben sich keine relevanten Veränderungen in den Anteilen der Patientinnen und Patienten. Allerdings befinden sich nach der neuen Stadieneinteilung gemäß der 8. Edition der UICC-Klassifikation 3,8 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation in einem Stadium, das außerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebiets liegt oder zu dem keine Angaben vorliegen. Der pharmazeutische Unternehmer hat diese Patientinnen und Patienten dennoch in seine vorgelegten Analysen der Studie ADAURA einbezogen. Aufgrund des geringen Anteils an Patientinnen und Patienten, die sich außerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebiets befinden, bleibt dies für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie ADAURA operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder Studienende.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten. Der Median der Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen zum vorliegenden Datenschnitt (finale Analyse des Gesamtüberlebens) nicht erreicht, was vor dem Hintergrund einer vorliegend frühen Therapiesituation im Krankheitsverlauf zu betrachten ist. Bei der Interpretation des Effektes ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie ADAURA von einer unzureichenden Folgetherapie mit einem EGFR-Tyrosin-Kinase-Inhibitor auszugehen ist. Angesichts der Größe des Effektes wird der Vorteil von Osimertinib im Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage gestellt, allerdings ist dessen Ausmaß nicht sicher quantifizierbar.

Morbidität

Rezidive

Der Endpunkt wird dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben und umfasst die Ereignisse lokales / regionäres Rezidiv, Fernrezidiv mit ZNS-Rezidiven und Tod aus jeglichem Grund.

Die Rezidivrate ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach vollständiger Tumorresektion bis zum vorliegenden Datenschnitt ein Rezidiv erleiden oder versterben. Als Ereignis gilt das erste Auftreten eines lokoregionären Rezidivs, eines Fernrezidivs oder des Todes.

Das krankheitsfreie Überleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Rezidiv der Erkrankung oder Tod (jedweder Ursache beim Ausbleiben eines Rezidivs).

In beiden Endpunkten (Rezidivraten und krankheitsfreies Überleben) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib, dessen Ausmaß als eine sehr große Verbesserung bewertet wird.

Lebensqualität

SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore

Die Lebensqualität wurde mittels SF-36v2 erhoben.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung des körperlichen Summenscores (PCS) und psychischen Summenscores (MCS) vor. Eine Bestätigung in der darauffolgenden Visite war nicht notwendig. Als Verschlechterung galt eine Abnahme um $\geq 9,423$ Punkte (PCS) bzw. $\geq 9,618$ Punkte (MCS). Dies entspricht jeweils einer Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite. Dementsprechend können die Responderanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Für die Endpunkte körperlicher Summenscore (PCS) und psychischer Summenscore (MCS) zeigt sich in der Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen somit weder positive noch negative Effekte von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)

In der Studie ADAURA traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für die Endpunkte schwere UE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Spezifische UE

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

ILD und Pneumonitis (PTs, SUEs) und kardiale Ereignisse (schwere UEs)

Für die Endpunkte ILD und Pneumonitis (PTs, SUEs) und kardiale Ereignisse (schwere UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

weitere spezifische UE

Für die spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs, darin enthalten: Diarrhö [PT, UEs], Mundulzeration [PT, UEs], Stomatitis [PT, UEs]), Paronychie (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs) und Untersuchungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund mehrerer negativer Effekte bei schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei spezifischen UE ein Nachteil für die Behandlung mit Osimertinib feststellen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Osimertinib als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, liegen Ergebnisse der Studie ADAURA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten. Der Median der Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen zum vorliegenden Datenschnitt (finale Analyse des Gesamtüberlebens) nicht erreicht, was vor dem Hintergrund einer vorliegend frühen Therapiesituation im Krankheitsverlauf zu betrachten ist. Bei der Interpretation des Effektes ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie ADAURA von einer unzureichenden Folgetherapie mit einem EGFR-Tyrosin-Kinase-Inhibitor auszugehen ist. Angesichts der Größe des Effektes wird der Vorteil von Osimertinib im Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage gestellt, allerdings ist dessen Ausmaß nicht sicher quantifizierbar.

Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. In den beiden Endpunkten Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib, der als eine sehr große Verbesserung gewertet wird.

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Bei den Endpunkten

schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei den spezifischen UE liegen negative Effekte von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor, weshalb insgesamt ein Nachteil für die Behandlung mit Osimertinib festzustellen ist.

In der Gesamtbetrachtung stehen den positiven Effekten bei den Endpunkten Rezidive und Gesamtüberleben die negativen Effekte bei den Endpunkten zu den Nebenwirkungen gegenüber. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen wird vor dem Hintergrund des kurativen Therapieanspruches gewichtet und stellt das Ausmaß der Verbesserung in der Gesamtbewertung nicht infrage.

In der Gesamtbewertung wird für Osimertinib ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Phase-III-Studie ADAURA.

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie ADAURA von einer unzureichenden Folgetherapie mit einem EGFR-Tyrosin-Kinase-Inhibitor auszugehen ist, woraus sich eine Unsicherheit ergibt.

Für den Endpunkt Rezidive wird unter Berücksichtigung der Größe des Effektes von einer insgesamt hohen Aussagesicherheit ausgegangen.

Den Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt ein hohes Verzerrungspotenzial zugrunde. Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen wird von einer insgesamt hohen Aussagesicherheit ausgegangen.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ist insgesamt aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich der Zuordnung der gesamten Patientenpopulation der Studie ADAURA zu Patientengruppe b) in einem relevanten Ausmaß limitiert. Diesbezüglich verbleibt es unklar, inwieweit in die Studie auch Patientinnen und Patienten zu einem relevanten Anteil eingeschlossen wurden, für die eine adjuvante Chemotherapie geeignet gewesen wäre, und die damit der Patientengruppe a) zuzuordnen wäre.

Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Anhaltspunkt abgeleitet.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf für ein Anwendungsgebietes des Wirkstoffs Osimertinib.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind
- b) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und einer postoperativen (adjuvanten) Chemotherapie unter Auswahl von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Pemetrexed unter Berücksichtigung des Tumorstadiums und des Allgemeinzustands.

Für die Patientenpopulation a) hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde beobachtendes Abwarten bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie ADAURA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten. Der Median der Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Unsicherheiten ergeben sich aufgrund von unzureichenden Folgetherapien im Vergleichsarm.

In Anbetracht des vorliegenden kurativen Therapieansatzes stellt die Vermeidung von Rezidiven ein bedeutendes Therapieziel dar. Die Ergebnisse zu den Endpunkten Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Osimertinib.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende UE kein statistisch signifikanter Unterschied. Bei den Endpunkten schwere UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei den spezifischen UE liegt ein Nachteil für Osimertinib vor.

In der Gesamtbetrachtung stehen den positiven Effekten bei den Endpunkten Rezidive und Gesamtüberleben die negativen Effekte bei den Endpunkten zu den Nebenwirkungen gegenüber. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen wird vor dem Hintergrund des kurativen Therapieanspruches gewichtet und stellt das Ausmaß der Verbesserung in der Gesamtbewertung nicht infrage.

Im Ergebnis wird für Osimertinib ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Unsicherheiten ergeben sich beim Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund unzureichender Folgetherapien im Vergleichsarm sowie insgesamt aufgrund der Zuordnung der gesamten Patientenpopulation zu Patientengruppe b). Die Aussagesicherheit wird daher in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

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).

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, dem Beschluss die Patientenzahlen aus dem vorangegangenen Beschluss vom 16. Dezember 2021 zugrunde zu legen, ist

nachvollziehbar. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass die Angaben zur GKV-Zielpopulation weiterhin als unsicher zu betrachten sind. Die Annahme des pharmazeutischen Unternehmers, dass alle Patientinnen und Patienten mit Eignung für eine adjuvante Chemotherapie diese auch erhalten und die daraus resultierende Zuweisung der gesamten GKV-Zielpopulation zu der Patientenpopulation b) ist jedoch nicht nachvollziehbar. Denn gemäß der Fachinformation kann Osimertinib unabhängig davon verabreicht werden, ob für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Chemotherapie infrage kommt, sodass Osimertinib auch als Therapieoption für die Patientenpopulation a) infrage kommt. Die dargestellte GKV-Zielpopulation umfasst daher Patientinnen und Patienten der Patientenpopulationen a) und b) und wird im gesamten dargestellt.

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: 30. August 2024):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Osimertinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2024).

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 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)⁷.

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.

⁷ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Für die Kostendarstellung für die Therapieoption Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin wird auf die S3-Leitlinie und die darin referenzierte Quelle abgestellt^{8,9}.

Für Pemetrexed als Bestandteil der als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapieoption Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed besteht keine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für die Kostendarstellung wird auf die Studie von Kenmotsu et al¹⁰ abgestellt.

Behandlungsdauer:

a) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osimertinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von				
- beobachtendes Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB)				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			
Und				
- postoperative (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von				
o Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Und				
o Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed ¹⁰				

⁸ S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“, Version 2.1, Dezember 2022.

⁹ Randomized Phase III Study of Cisplatin With Pemetrexed and Cisplatin With Vinorelbine for Completely Resected Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: The JIPANG Study Protocol. Yamamoto, Nobuyuki et al. Clinical Lung Cancer, Volume 19, Issue 1.

¹⁰ Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T, et al. Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin (Pem/Cis) versus vinorelbine /cisplatin (Vnr/Cis) for completely resected stage II-IIIa non-squamous non-small-cell lung cancer (Ns-NSCLC): The JIPANG study. Journal of Clinical Oncology. 2019;37:8501. URL: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8501

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

b) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osimertinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

a) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient in bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Osimertinib	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	365,0	365 x 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von					

- beobachtendes Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB)					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Und					
- postoperative (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von					
o Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin					
Cisplatin	80 mg/m ² KOF = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 10 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² KOF = 47,8 mg - 30 mg/m ² KOF = 57,3 mg	47,8 mg - 57,3 mg	1 x 50 mg - 1 x 10 mg + 1 x 50 mg	34,8	34,8 x 50 mg - 34,8 x 10 mg + 34,8 x 50 mg
Und					
o Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed ¹⁰					
Cisplatin	75 mg/m ² KOF = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² KOF = 955 mg	955 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg

b) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Osimertinib	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	365,0	365 x 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

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	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Osimertinib 80 mg	30 FTA	5 760,15 €	2,00 €	325,67 €	5 432,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind					
Beobachtendes Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB)	nicht bezifferbar				
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,53 €	2,00 €	0,30 €	15,23 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	2,00 €	1,73 €	43,98 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	2,00 €	3,10 €	71,49 €
Pemetrexed 500 mg	1 IFK	567,62 €	2,00 €	26,40 €	539,22 €
Vinorelbin 50 mg	1 IFK	152,64 €	2,00 €	6,71 €	143,93 €
Vinorelbin 10 mg	1 IFK	38,90 €	2,00 €	1,31 €	35,59 €
b) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Tabax: 1. Dezember 2024

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 5a SGB 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.

Da vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln in der Therapieoption Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed bestimmt wurde, kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden daher vorliegend keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der oben genannten Therapieoption berücksichtigt.

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin							
Cisplatin 17,4 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, 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 €	17,4	167,04 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	17,4	104,66 € - 174,44 €
Abkürzungen: INF = Infusionslösung							

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:

- a) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

- b) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

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 6. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. August 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 28. Juni 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nummer 7 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Osimertinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. Juni 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 27. September 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 11. November 2024 statt.

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 10. Dezember 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. November 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. November 2024 3. Dezember 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Dezember 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. Dezember 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



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 (Neubewertung nach Fristablauf: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR-Mutationen, adjuvante Therapie)

Vom 19. Dezember 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2024 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 22. November 2024 (BAnz AT 15.01.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**
 1. **Die Angaben zu Osimertinib in der Fassung des Beschlusses vom 16. Dezember 2021 (BAnz AT 10.02.2022 B7) werden aufgehoben.**
 2. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Osimertinib wie folgt ergänzt:**

Osimertinib

Beschluss vom: 19. Dezember 2024
In Kraft getreten am: 19. Dezember 2024
BAnz AT 28.01.2025 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Mai 2021):

Tagrisso ist als Monotherapie angezeigt zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Dezember 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- b) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-III A mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- beobachtendes Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB)

und

- postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von
 - Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin
 - und
 - Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums und des Allgemeinzustands.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten:

Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
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 ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-72), sofern nicht anders indiziert.

- b) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumoresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteile beim Gesamtüberleben.
Morbidität	↑↑	Vorteile in den Endpunkten Rezidivraten und krankheitsfreies Überleben.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei spezifischen UE.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie ADAURA

- Vergleich: Osimertinib vs. Placebo²
- Studiendesign: doppelblind, randomisiert, multizentrisch
- Herangezogene Datenschnitte:
 - 3. Datenschnitt vom 27.01.2023 (Finale Analyse Gesamtüberleben; herangezogen für das Gesamtüberleben)
 - 2. Datenschnitt vom 11.04.2022 (Finale DFS-Analyse; herangezogen für Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen)

² Die in der Studie ADAURA durchgeführten Untersuchungen im Placebo-Arm werden als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des Beobachtenden Abwartens gewertet.

Mortalität

Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Mortalität (3. Datenschnitt vom 27.01.2023)					
Gesamtüberleben	339	n. e. 42 (12,4)	343	n. e. 82 (23,9)	0,49 [0,34; 0,70] < 0,001 ^b

Morbidität

Rezidive (2. Datenschnitt vom 11.04.2022)					
Rezidivrate ^c	339	- 94 (27,7)	343	- 211 (61,5)	RR: 0,45 [0,37; 0,54] < 0,001 ^d AD: - 33,8%
lokal/regionär	339	- 42 (12,4)	343	- 78 (22,7)	-
Fernrezidiv	339	- 45 (13,3)	343	- 107 (31,2)	-
ZNS-Rezidive	339	- 20 (5,9)	343	- 38 (11,1)	-
lokal/regionär und Fernrezidiv	339	- 6 (1,8)	343	- 20 (5,8)	-
Tod	339	- 1 (0,3)	343	- 6 (1,7)	-
krankheitsfreies Überleben ^e	339	65,8 [61,7; n. b.] 94 (27,7)	343	28,1 [22,1; 35,0] 211 (61,5)	0,27 [0,21; 0,34] < 0,001 ^b AD: + 37,7 Monate

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung (2. Datenschnitt vom 11.04.2022)					
Summenschore (PCS) ^f	339	n. e. 57 (16,8)	343	n. e. 53 (15,5)	0,99 [0,68; 1,44] 0,944 ^g
psychischer Summenschore (MCS) ^h	339	n. e. 98 (28,9)	343	n. e. 89 (25,9)	1,01 [0,76; 1,35] 0,928 ^g

Nebenwirkungen

Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
2. Datenschnitt vom 11.04.2022					
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	337	0,4 [0,3; 0,5] 330 (97,9)	343	1,0 [0,7; 1,0] 309 (90,1)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	337	n. e. 68 (20,2)	343	n. e. 47 (13,7)	1,28 [0,88; 1,84] 0,193 ^g
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)ⁱ					
	337	n. e. 79 (23,4)	343	n. e. 48 (14,0)	1,55 [1,09; 2,19] 0,014 ^g
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	337	n. e. 43 (12,8)	343	n. e. 9 (2,6)	3,44 [1,99; 5,93] < 0,001 ^g
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	337	2,7 [1,8; 4,8] 249 (73,9)	343	n. e. 130 (37,9)	2,71 [2,21; 3,33] < 0,001 ^g
ILD und Pneumonitis ^j (PTs, SUEs)	337	n. e. 2 (0,6)	343	n. e. 0 (0,0)	k. A.; 0,198 ^g
kardiale Ereignisse ^k (schwere UEs ^l)	337	n. e. 4 (1,2)	343	n. e. 1 (0,3)	2,98 [0,51; 17,30] 0,224 ^g
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	337	1,9 [1,1; 2,5] 243 (72,1)	343	25,0 [19,2; n. b.] 157 (45,8)	2,23 [1,82; 2,72] < 0,001 ^g
darin enthalten:					
Diarrhö (PT, UEs)	337	n. e. 159 (47,2)	343	n. e. 70 (20,4)	2,64 [2,04; 3,43] < 0,001 ^g
Mundulzeration (PT, UEs)	337	n. e. 39 (11,6)	343	n. e. 10 (2,9)	3,35 [1,91; 5,87] < 0,001 ^g

Stomatitis (PT, UEs)	337	n. e. 59 (17,5)	343	n. e. 15 (4,4)	3,55 [2,25; 5,60] < 0,001 ^g
Paronychie (PT, UEs)	337	n. e. 92 (27,3)	343	n. e. 5 (1,5)	6,84 [4,59; 10,19] < 0,001 ^g
Appetit vermindert (PT, UEs)	337	n. e. 48 (14,2)	343	n. e. 13 (3,8)	3,26 [1,97; 5,39] < 0,001 ^g
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs ⁱ)	337	n. e. 21 (6,2)	343	n. e. 3 (0,9)	4,27 [1,91; 9,54] < 0,001 ^g
Untersuchungen (SOC, schwere UEs ⁱ)	337	n. e. 14 (4,2)	343	n. e. 4 (1,2)	2,62 [1,03; 6,64] 0,042 ^g

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

^b Effektschätzung und 95 %-KI mittels U- und V-Statistiken aus stratifiziertem Log-Rank-Test; p-Wert via stratifiziertem Log-Rank-Test; Stratifizierungsvariablen: Stadium (IB vs. II vs. IIIA), EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletion vs. Exon-21-Substitutionsmutation [L858R], entweder allein oder in Kombination mit anderen EGFR-Mutationen) und Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch).

^c Anteil an Patientinnen und Patienten, Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt.

^d Effektschätzung, 95 %-KI und p-Wert mittels Log-Binomial-Modell.

^e operationalisiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum 1. Auftreten eines Ereignisses, Einzelkomponenten siehe Rezidivrate

^f Eine Abnahme [des Scores PCS] um $\geq 9,4$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der normierten Skala: ca. 7 bis ca. 70).

^g Effektschätzung und 95 %-KI mittels U- und V-Statistiken aus unstratifiziertem Log-Rank-Test; p-Wert via unstratifiziertem Log-Rank-Test.

^h Eine Abnahme [des Scores MCS] um $\geq 9,6$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der normierten Skala: ca. 6 bis ca. 70).

ⁱ operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

^j PT-Sammlung des pU. Im Interventionsarm traten bei 1 Patientin oder Patient eine interstitielle Lungenerkrankung und bei 1 Patientin oder Patient eine Pneumonitis auf.

^k operationalisiert über die SMQ Herzinsuffizienz und die SMQ Kardiomyopathie

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; ILD = Interstitielle Lungenerkrankung; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MCS = Mental Component Score; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; PCS = Physical Component Score; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SF-36v2 = Short Form-36 Health Survey Version 2; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus; ZNS = Zentralnervensystem

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

- a) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumoresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind

und

- b) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

ca. 640 - 930 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: 30. August 2024):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Osimertinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib	66 095,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von	
- beobachtendes Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB)	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar
und	
- postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von	
o Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin	
Cisplatin	2 274,18 €
Vinorelbin	5 008,76 € - 6 247,29 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Gesamt:	7 282,94 € - 8 521,47 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	271,70 € - 341,48 €
und	
o Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed	
Cisplatin	2 009,18 €
Pemetrexed	18 764,86 €
Gesamt:	20 774,04 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2024)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	34,8	3 480 €
Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

- b) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib	66 095,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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:

- a) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind
- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.
- b) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind
- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

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 19. Dezember 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Dezember 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 28.01.2025 B2

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Juni 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. Oktober 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Bewertungsentscheidung

1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.1 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 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 Ärztesellschaften 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mu



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.10.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.10.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-07-01-D-1077)

Modul 1

(PDF 401,34 kB)

Modul 2

(PDF 448,00 kB)

Modul 3

(PDF 1,31 MB)

Modul 4

(PDF 4,41 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 2,31 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4,54 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1096/>

01.10.2024 - Seite 1 von 4

TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB – IIIA, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1)

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - beobachtendes Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und
 - postoperative (adjuvante) systemische Chemotherapie unter Auswahl von
 - Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und
 - Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium)

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums.

b) Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: August 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 01.10.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,69 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 241,00 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2024
 - Mündliche Anhörung: 11.11.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.11.2024 **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 Unternehmern, 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 **22.10.2024** 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 - 2024-07-01-D-1077*). 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 11.11.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.11.2024 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: Mitte Dezember 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1096/>

01.10.2024 - Seite 3 von 4

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 01.08.2024 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. November 2024 um 12:21 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	22.10.2024
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	07.10.2024
Janssen Cilag / Johnson & Johnson	16.10.2024
MSD Sharp & Dohme GmbH	17.10.2024
Amgen GmbH	17.10.2024
Roche Pharma AG	22.10.2024
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.10.2024
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO (DGHO); Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP)	23.10.2024

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. Specht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Fimm	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Bergner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Kokornaczyk	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
BeiGene Germany GmbH						
Hr. Dr. Pägelow	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Reinhart	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Janssen Cilag / Johnson & Johnson						
Fr. Meißner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Bilyy	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Hr. Dr. Rabel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Hecker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Amgen GmbH						
Fr. Dr. Ertel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Bartsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Holzer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Kellershohn	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO (DGHO); Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP)						
Hr. PD Dr. Eberhardt	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Griesinger	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme AstraZeneca GmbH

Datum	22. Oktober 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)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der am 01.10.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Osimertinib (Tagrisso®) Stellung (Vorgangsnummer 2024-07-01-D-1077) (1).</p> <p><i>Osimertinib ist zugelassen als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumoresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1) (2).</i></p> <p>Im Anwendungsgebiet werden Patient:innen mit einer kurativen Intention behandelt. Die Standardtherapie ist gemäß den deutschen Leitlinien eine Komplettresektion gefolgt von einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie. Sofern Patient:innen nicht für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind, beispielsweise aufgrund fehlender Indikation im Stadium IB (Tumoren < 4cm) oder bei Vorliegen relevanter Komorbiditäten sowie aufgrund von</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den speziellen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patient:innenwunsch, wird die adjuvante platinbasierte Chemotherapie nicht verabreicht (3, 4).</p> <p>Gemäß deutschen Leitlinien soll Osimertinib nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie verabreicht werden. Sofern Patient:innen nicht für eine adjuvante Chemotherapie geeignet sind, würde Osimertinib direkt im Anschluss an eine Komplettresektion verabreicht werden (3).</p> <p>Es handelt sich um eine erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf. AstraZeneca räumt Unsicherheiten aus, die im Beschluss einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen begründeten. Eine sichere Quantifizierung des erheblichen Ausmaßes des Zusatznutzens für die vom G-BA abgeleitete Teilpopulation 2 kann, wie folgend präzisiert, nun erfolgen.</p> <p>Die finalen Daten zum Gesamtüberleben (Datenschnitt: 27.01.2023) sowie zu den Rezidiven (Datenschnitt: 11.04.2022) der Zulassungsstudie ADAURA bekräftigen die in der Erstbewertung gezeigten Vorteile. Durch den frühzeitigen Einsatz von Osimertinib kann sowohl ein Rezidiv der Erkrankung verhindert werden als auch das Sterberisiko erheblich reduziert werden. In einer kurativ intendierten Behandlung sind die durch</p> <p>Osimertinib erzielten und im Folgenden beschriebenen Ergebnisse in der adjuvanten Behandlung des NSCLC einzigartig und ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ist abzuleiten:</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Gesamtüberleben:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Statistisch signifikante und klinisch relevante Halbierung des Sterberisikos durch Osimertinib (HR [95%-KI]: 0,4912 [0,3440; 0,7014]; $p < 0,0001$)• Verbesserung des 5-Jahresüberlebens zugunsten von Osimertinib (87,6% vs. 77,7%) <p><i>Rezidive:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des Rezidivrisikos um >50% durch Osimertinib (RR [95%-KI]: 0,45 [0,37; 0,54]; $< 0,0001$)• Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil des krankheitsfreien Überlebens durch Osimertinib (HR [95%-KI]: 0,27 [0,21; 0,34]; $p < 0,0001$)• Mediane Krankheitsfreiheit von 28,1 Monaten (Placebo) auf 65,8 Monate verlängert• Abdeckung des Hochrisikozeitraums für Rezidivaufreten durch Nachbeobachtungszeit von mindestens 3 Jahren <p>Die Sicherheitsdaten der Studie ADAURA stimmen mit dem aus vorangegangenen Studien bekannten, gut handhabbaren Sicherheitsprofil von Osimertinib überein. Insgesamt wurde Osimertinib von dem größten Teil der Studienteilnehmer:innen gut toleriert. Dies wird unterstützt von den Studienergebnissen des Fragebogens SF-36, die zeigen, dass Osimertinib keine Einbußen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hervorruft.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt konnte die gute Lebensqualität im Studienverlauf in beiden Behandlungsarmen aufrechterhalten werden.</p> <p>Patient:innen können, bei einer gleichbleibend guten Lebensqualität und einem erwartbaren sowie gut handhabbaren Sicherheitsprofil, durch den frühzeitigen Einsatz von Osimertinib von einer um mehr als 3 Jahre verlängerten Krankheitsfreiheit oder gar einer Verhinderung eines Rezidivs der Erkrankung sowie von einer Halbierung des Sterberisikos profitieren. Schlussfolgernd lässt sich für die vom G-BA abgeleitete Teilpopulation 2 ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zVT <i>beobachtendes Abwarten</i> ableiten (5).</p> <p>Es liegt keine wissenschaftliche Evidenz für Osimertinib im Vergleich zur adjuvanten Chemotherapie vor. Somit kommt für die vom G-BA abgeleitete Teilpopulation 1 eine Therapie mit Osimertinib nur in Einzelfällen oder gar nicht infrage. Ein Zusatznutzen wird daher nicht abgeleitet (5).</p> <p>Für die Studie ADAURA besteht eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Vor Einschluss in die Studie wurden die Patient:innen auf Basis guter klinischer Praxis (GCP) sowie nationaler und internationaler Leitlinien seitens Fachärzt:innen beurteilt. Diese bewerten die Eignung der Patient:innen für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Verteilung der adjuvanten platinbasierten Chemotherapie innerhalb der Krankheitsstadien IB-III A in der Studie ADAURA spiegelt sich in Real World Evidence (RWE)-Daten wider (6). Die leitliniengerechte und adäquate Vorbehandlung wurde vor Einschluss der Patient:innen in die Studie ADAURA durch den/die Prüfärzt:in entsprechend patientenindividueller Charakteristika sichergestellt, da ein Einschluss in die placebo-kontrollierte Studie ADAURA andernfalls unethisch gewesen wäre (siehe Studienprotokoll, Einschlusskriterium Nummer 8 („Vollständige Erholung von Operation und post-operativer Standardtherapie (falls geeignet) zum Zeitpunkt der Randomisierung“) (5)).</p> <p>Im Folgenden wird AstraZeneca in der vorliegenden Stellungnahme zu einzelnen spezifischen Aspekten seitens des IQWiG Stellung nehmen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben2. Einordnung der Patient:innen der Teilpopulation 2 gemäß deutschem Versorgungskontext	

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 55; Z. 1 ff.	<p>Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung</u></p> <p><i>„Wie in Abschnitt I 4.1.2 beschrieben, werden für die Studie ADAURA gravierende Mängel bezüglich der im Vergleichsarm eingesetzten Folgetherapien gesehen. Aufgrund der Größe des Effekts beim Endpunkt Gesamtüberleben wird dieser dennoch als eingeschränkt interpretierbar eingeschätzt, wenn auch das Ausmaß aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten als nicht quantifizierbar.“</i></p> <p><u>Position AstraZeneca:</u></p> <p>Die finalen Daten zum Gesamtüberleben (Datenschnitt: 27.01.2023) sowie zu den Rezidiven (Datenschnitt: 11.04.2022) bestätigen die herausragenden Vorteile von Osimertinib in der adjuvanten Behandlung des NSCLC (5). Dies wird in den deutschen Leitlinien reflektiert, die Osimertinib als neuen Therapiestandard definieren und Osimertinib daher nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie empfehlen (Empfehlungsgrad A; (4)).</p>	<p><u>Patientenpopulation b)</u></p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Osimertinib als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, liegen Ergebnisse der Studie ADAURA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten. Der Median der Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen zum vorliegenden Datenschnitt (finale Analyse des Gesamtüberlebens) nicht erreicht, was vor dem Hintergrund einer vorliegend frühen Therapiesituation im Krankheitsverlauf zu betrachten ist. Bei der Interpretation des</p>

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Risiko zu versterben wurde durch eine Therapie mit Osimertinib im Vergleich zum Kontrollarm halbiert (HR [95%-KI]: 0,4912 [0,3440; 0,7014]; p<0,0001; (5)). Dabei spiegeln die eingesetzten 1. Folgetherapien im Vergleichsarm die deutsche Versorgungsrealität und Leitlinienempfehlungen wider. Aus Sicht von AstraZeneca liegen jedoch keine gravierenden Mängel der Studie vor. Zudem müssen die vom IQWiG genannten Anteile der eingesetzten Folgetherapien in den sachgerechten Zusammenhang gesetzt werden.</p> <p>AstraZeneca stimmt dem IQWiG dahingehend zu, dass die Anzahl der Rezidive eine relevante Information darstellen, die in der Bewertung der Adäquatheit der Folgetherapien mit einbezogen werden sollte.</p> <p>Im Placebo-Arm wurden bis zum Datenschnitt vom 11.04.2022 205 Rezidive dokumentiert. Davon erhielten 172 Patient:innen eine Folgetherapie, was einem Anteil von ca. 84% der 205 rezidierten Patient:innen entspricht (1). Dieser Anteil in der Studie ADAURA entspricht der deutschen Versorgungsrealität und ist als hoch zu bewerten. Gleichzeitig decken sich die ca. 16% der Patient:innen ohne Folgetherapie mit der Versorgungsrealität in Deutschland, in der nicht jede:r Patient:in nach Rezidiv eine erneute kurativ</p>	<p>Effektes ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie ADAURA von einer unzureichenden Folgetherapie mit einem EGFR-Tyrosin-Kinase-Inhibitor auszugehen ist. Angesichts der Größe des Effektes wird der Vorteil von Osimertinib im Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage gestellt, allerdings ist dessen Ausmaß nicht sicher quantifizierbar.</p> <p>Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. In den beiden Endpunkten Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib, der als eine sehr große Verbesserung gewertet wird.</p> <p>Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei den spezifischen UE liegen negative Effekte von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor, weshalb insgesamt ein Nachteil für die Behandlung mit Osimertinib festzustellen ist.</p>

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)
	<p>intendierte Therapie oder eine systemische Palliativtherapie erhalten kann oder möchte.</p> <p>Von den 172 Patient:innen, die eine Folgetherapie erhalten haben, wurden 126 mit einem EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) behandelt (73%; (1)). Aus dem deutschen CRISP-Register ergibt sich nach aktuellem Stand ein Anteil von ca. 80% EGFR-TKI an allen Erstlinientherapien bei Patient:innen mit einer EGFR-Mutation. Dies zeigt, dass die Anteile der EGFR-TKI-Behandlung in der Studie ADAURA mit der deutschen Versorgungsrealität übereinstimmen (7).</p> <p>Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden bei 127 Patient:innen Fernrezidive (107 Patient:innen mit Fernrezidiv sowie 20 Patient:innen mit Lokal-/Regionär- und Fernrezidiv) dokumentiert (siehe Tabelle 15 der Nutzenbewertung; (1)). Fernrezidive bedeuten eine metastasierte Krankheitssituation. Für diese metastasierten Patient:innen empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie bereits seit vielen Jahren mit dem höchsten Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung) den Einsatz aller EGFR-TKI gleichermaßen in der Erstlinientherapie. Die S3-Leitlinie bestätigt eine hohe Wirksamkeit von Osimertinib bei Patient:innen mit Exon-19-Deletion (Ex19del), diese spezifische</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung stehen den positiven Effekten bei den Endpunkten Rezidive und Gesamtüberleben die negativen Effekte bei den Endpunkten zu den Nebenwirkungen gegenüber. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen wird vor dem Hintergrund des kurativen Therapieanspruches gewichtet und stellt das Ausmaß der Verbesserung in der Gesamtbewertung nicht infrage.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird für Osimertinib ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Phase-III-Studie ADAURA.</p> <p>Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie ADAURA von einer unzureichenden Folgetherapie mit einem EGFR-Tyrosin-Kinase-Inhibitor auszugehen ist, woraus sich eine Unsicherheit ergibt.</p> <p>Für den Endpunkt Rezidive wird unter Berücksichtigung der Größe des Effektes von einer insgesamt hohen Aussagesicherheit ausgegangen.</p>

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)
	<p>Empfehlung besteht aber erst seit November 2022 bevorzugt bei Patient:innen mit Ex19del und auch lediglich mit dem Empfehlungsgrad B (mittelstarke Empfehlung; (4)). Die Behandlung mit <i>jeglichen EGFR-TKI</i> stellt somit nach wie vor den Therapiestandard in der Erstlinientherapie dar.</p> <p>Befinden sich Patient:innen nach Rezidiv weiterhin in einem lokal begrenzten Tumorstadium, können sie lokale Therapien inklusive Bestrahlung erhalten. Ein ausschließlicher Einsatz von EGFR-TKI als Folgetherapie wäre somit per se nicht leitliniengerecht. In der Studie ADAURA traten im Placebo-Arm 38% Lokalrezidive und 62% Fernrezidive auf. Somit sind 73% an Folgetherapien mit EGFR-TKI in der Studie ADAURA ein sehr hoher Wert.</p> <p>Innerhalb der EGFR-TKI Folgetherapien liegt der Anteil von Osimertinib auf einem erwartbaren Niveau von 28,6% aller 126 verabreichten EGFR-TKI Folgetherapien (1). Zu berücksichtigen ist, dass Osimertinib zum Zeitpunkt des Datenschnitts als Erstlinientherapie im fortgeschrittenen bzw. metastasierten EGFR-mutierten (EGFRm) NSCLC erst seit 2018 in wenigen Ländern (z.B. Europa (EU), USA, Japan) zugelassen war, die Studie ADAURA allerdings bereits im Oktober 2015 die ersten Patient:innen rekrutiert hat. Zudem ist eine Behandlung mit Osimertinib in der</p>	<p>Den Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt ein hohes Verzerrungspotenzial zugrunde. Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen wird von einer insgesamt hohen Aussagesicherheit ausgegangen.</p> <p>Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ist insgesamt aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich der Zuordnung der gesamten Patientenpopulation der Studie ADAURA zu Patientengruppe b) in einem relevanten Ausmaß limitiert. Diesbezüglich verbleibt es unklar, inwieweit in die Studie auch Patientinnen und Patienten zu einem relevanten Anteil eingeschlossen wurden, für die eine adjuvante Chemotherapie geeignet gewesen wäre, und die damit der Patientengruppe a) zuzuordnen wäre.</p> <p>Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Anhaltspunkt abgeleitet.</p>

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erstlinientherapie seit dem jeweiligen Zulassungsdatum nicht unbedingt sofort in jedem Land verfügbar bzw. erstattbar gewesen, weshalb in vielen Ländern/Zentren vorrangig EGFR-TKI der 1. und 2. Generation eingesetzt wurden. Dies entsprach damals bereits der bis heute geltenden deutschen S3-Leitlinie (4, 8, 9).</p> <p>Für den Vergleichsarm wurde ab der Protokolländerung vom 02.07.2020 eine open-label Gabe von Osimertinib bei Rezidiven im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium innerhalb der Studie ermöglicht. Bis zu diesem Zeitpunkt waren bereits bei annähernd der Hälfte der Patient:innen Rezidive (n=157, davon n=96 mit Fernrezidiv; Datenschnitt: 12.01.2020) mit Therapiebedarf im Vergleichsarm aufgetreten, die eine leitliniengerechte Therapie mit EGFR-TKI als 1. Folgebehandlung erhielten. Daher ist das Niveau der Folgebehandlungen mit Osimertinib erwartbar.</p> <p>Die Beurteilung hinsichtlich einer geeigneten Folgetherapie nach Rezidiv unterlag in der Studie ADAURA dem/der Prüfer:in und erfolgte nach GCP. Aus Sicht von AstraZeneca entspricht die Gabe der verabreichten Folgetherapien einer leitliniengerechten Versorgung.</p>	

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Übrigen ergibt sich aus den Angaben zur 1. Folgetherapie zum finalen Datenschnitt des Gesamtüberlebens (27.01.2023) ein vergleichbares Bild, d.h. die Anteile an EGFR-TKI-Behandlungen an allen 1. Folgetherapien bleiben weiterhin plausibel entsprechend einer leitliniengerechten Versorgung.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Gabe der verabreichten Folgetherapien im Vergleichsarm entspricht dem aktuellen deutschen Therapiestandard.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben sind aussagekräftig und weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Der Zusatznutzen des Gesamtüberlebens kann eindeutig quantifiziert werden. Für das Gesamtüberleben ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	

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. 114; Z. 7 ff.	<p>Einordnung der Patient:innen der Teilpopulation 2 gemäß deutschem Versorgungskontext</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung</u></p> <p><i>„Nicht nachvollziehbar ist jedoch die Annahme des pU, dass alle Patientinnen und Patienten mit Eignung für die adjuvante Chemotherapie diese auch erhalten, und die daraus resultierende Zuweisung der gesamten GKV-Zielpopulation zu der Fragestellung 2 sowie die Nichtberücksichtigung von potenziellen Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1.“</i></p> <p><u>Position AstraZeneca:</u></p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca kommen in der deutschen Versorgungsrealität die Patient:innen der Teilpopulation 1, für die alternativ eine adjuvante Chemotherapie indiziert wäre, nur in Einzelfällen oder gar nicht für eine Therapie mit Osimertinib infrage. Für diese Patientenpopulation liegen keine vergleichenden Daten und somit keine Evidenz vor, die belegt, dass Osimertinib die adjuvante Chemotherapie ersetzen sollte.</p>	<p><u>Patientenpopulation b)</u></p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Phase-III-Studie ADAURA.</p> <p>Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie ADAURA von einer unzureichenden Folgetherapie mit einem EGFR-Tyrosin-Kinase-Inhibitor auszugehen ist, woraus sich eine Unsicherheit ergibt.</p> <p>Für den Endpunkt Rezidive wird unter Berücksichtigung der Größe des Effektes von einer insgesamt hohen Aussagesicherheit ausgegangen.</p> <p>Den Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt ein hohes Verzerrungspotenzial zugrunde. Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen wird von einer insgesamt hohen Aussagesicherheit ausgegangen.</p> <p>Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ist insgesamt aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich der Zuordnung der gesamten Patientenpopulation der Studie ADAURA zu</p>

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patient:innen, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind, sollen diese weiterhin als Standardtherapie gemäß der Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie in der adjuvanten Behandlung erhalten. Eine adjuvante Therapie mit Osimertinib wird erst im Anschluss an eine adjuvante Chemotherapie empfohlen (4).</p> <p>Die pivotale Studie ADAURA liefert lediglich Evidenz für den Vergleich von Osimertinib gegenüber der zVT <i>beobachtendes Abwarten</i> für jene Patient:innen, für die bereits eine adjuvante Standardchemotherapie durchgeführt worden ist oder die für diese nicht geeignet waren.</p> <p>Eine Gabe an Patient:innen, die für eine adjuvante Chemotherapie geeignet wären, wurde nicht untersucht. Es ist also nicht möglich abzuschätzen, ob eine adjuvante Therapie mit Osimertinib direkt nach der Operation einen Vorteil für die Patient:innen gegenüber einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie bietet, weshalb nicht davon ausgegangen wird, dass Behandler:innen Osimertinib anstelle einer adjuvanten Chemotherapie verabreichen, sondern erst, wenn diese, analog zur vorliegenden Evidenz, abgeschlossen oder ein Einsatz durch andere, patientenindividuelle Gründe ausgeschlossen wurde.</p>	<p>Patientengruppe b) in einem relevanten Ausmaß limitiert. Diesbezüglich verbleibt es unklar, inwieweit in die Studie auch Patientinnen und Patienten zu einem relevanten Anteil eingeschlossen wurden, für die eine adjuvante Chemotherapie geeignet gewesen wäre, und die damit der Patientengruppe a) zuzuordnen wäre.</p> <p>Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Anhaltspunkt abgeleitet.</p>

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)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Für Patient:innen der Teilpopulation 1, für die eine adjuvante Chemotherapie indiziert wäre, liegt keine vergleichende Evidenz vor, die belegt, dass Osimertinib die adjuvante Chemotherapie ersetzen sollte. Zudem wird in den deutschen Leitlinien klar empfohlen, dass der Einsatz von Osimertinib erst nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie erfolgen sollte. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass Patient:innen mit Indikation für eine adjuvante Chemotherapie stattdessen mit Osimertinib behandelt werden.</p> <p>Dies muss ebenfalls in der Verteilung der Patientenzahlen auf die entsprechenden Teilpopulationen reflektiert werden. Die Patient:innen im Anwendungsgebiet entfallen auf Teilpopulation 2, in Teilpopulation 1 kommen die Patient:innen nur in Einzelfällen oder gar nicht für eine Therapie mit Osimertinib in Frage.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1863. Osimertinib (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2024.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40mg/80mg Filmtabletten [Stand: Juni 2024]. 2024.
3. 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.
4. 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.
5. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Osimertinib (Tagrisso®) Modul 4 A. 2024.
6. Chouaid C, Danson S, Andreas S, Siakpere O, Benjamin L, Ehness R, et al. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. Lung Cancer. 2018;124:310-6.
7. iOMEDICO und AIO-Studien-gGmbH. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients (CRISP). AIO-TRK-0315. Interim analysis 2023. Database cut: 30.09.2023. 2023.
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 1.0 - Februar 2018 - AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018.
9. 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 2.0 - November 2022 - AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2022.

**5.2 Stellungnahme Boehringer
Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**

Datum	07.10.2024
Stellungnahme zu	Osimertinib – Tagrisso® <i>2024-07-01-D-1077</i>
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.10.2024 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Osimertinib im folgendem neuen Anwendungsgebiet:</p> <p>Osimertinib ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor [EGFR]) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, angezeigt (Europäische Kommission, 2024b; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist:</p> <p>Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten mit vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist:</p> <p>Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beobachtendes Abwarten (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend Boehringer genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none">• epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen;• lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet <p>(Europäische Kommission, 2024a) sowie für den Wirkstoff Nintedanib die Marktzulassung</p> <ul style="list-style-type: none">• in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie <p>(Europäische Kommission, 2024c) erhalten.</p> <p>Boehringer nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Osimertinib.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von Boehringer unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>Boehringer begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für Boehringer stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- [1]. Europäische Kommission. (2024a). Giotrif - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved August 6, 2024, from https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_de.pdf
- [2]. Europäische Kommission. (2024b). Tagrisso - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved October 7, 2024, from
- [3]. Europäische Kommission. (2024c). Vargatef - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved August 6, 2024, from https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_de.pdf
- [4]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2024, September 27). Osimertinib (NSCLC, adjuvant). Retrieved October 7, 2024, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7756/2024-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib_D-1077.pdf

5.3 Stellungnahme Johnson & Johnson

Datum	14.10.2024
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)
<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 01. Oktober 2024 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Osimertinib des pharmazeutischen Herstellers AstraZeneca veröffentlicht. Osimertinib ist als Monotherapie indiziert für die adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB – IIIA, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.</p> <p>Janssen-Cilag GmbH (Johnson & Johnson) nimmt als Zulassungsinhaber der zugelassenen Substanz Amivantamab (Rybrevant®) Stellung. Für Amivantamab laufen derzeit klinische Studien im Indikationsgebiet NSCLC.</p> <p>Der Nutzenbewertung des IQWiG ist folgendes Zitat zu entnehmen (S. II.7f, Z. 30-33 & Z. 1f):</p> <p><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</i></p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>unsicher, ob sich der vom pU angenommene Rückgang der Inzidenz auch in den Jahren ab 2020 fortsetzt.“</i></p> <p>Bezugnehmend auf das obenstehende Zitat nimmt Johnson & Johnson zu folgendem allgemeinen Aspekt Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Schätzung der Entwicklung der Inzidenzen <p>Schätzung der Entwicklung der Inzidenzen</p> <p>In der Schätzung der Fallzahlen von Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom für die Jahre bis 2029 erwartet der pU auf Basis einer linearen Regression einen leichten Rückgang bis zum Jahr 2029 (57.324) im Vergleich zum Jahr 2024 (57.594).</p> <p>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 (1).</p> <p>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. Nach einem Anstieg im Jahr 2021 erfolgte erneut ein leichter Abfall der Fallzahlen (2). In der Gesamtbetrachtung liegt aufgrund der Schwankung der Zahlen aus Sicht von Johnson & Johnson eine Unsicherheit bezüglich der Schätzung des Verlaufes der Inzidenz vor.</p>	

Literaturverzeichnis

1. 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](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile)
2. 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.

5.4 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	16. Oktober 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)
S. I.29	<p>Ausschluss zerebraler Metastasierungen mittels MRT- und CT-Untersuchung</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die alleinige Untersuchung mittels CT sei laut IQWiG nicht geeignet, um zerebrale Metastasen sicher auszuschließen. Es sei somit möglich, dass Patient:innen mit Hirnmetastasen in die Studie eingeschlossen wurden, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst wären.</p> <p>Position MSD:</p> <p>Deutsche Leitlinien bevorzugen die Durchführung eines MRT des Hirnschädels (cMRT) zum Ausschluss einer zerebralen Metastasierung; ein CT mit Kontrastmittel des Hirnschädels (cCT) soll bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen ein MRT durchgeführt werden [1]. Trotz dieser Empfehlung weist die S3-Leitlinie explizit darauf hin, dass die Datenlage „spärlich“ und „uneinheitlich“ ist und „systematische Untersuchungen zum Zusatznutzen der cMRT für Therapieentscheidungen fehlen“. Zusätzlich führt die S3-Leitlinie aus, dass „zum Stellenwert der MRT</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

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)
	<p>des Hirnschädels (cMRT) für den Ausschluss von Hirnmetastasen [...] international unterschiedliche Empfehlungen“ existieren und nennt insbesondere die englischen Leitlinienempfehlungen des NICE (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>), welche beim NSCLC ein cMRT erst ab Stadium III empfehlen [1].</p> <p>Ähnlich kontrovers beschreibt die europäische ESMO-Leitlinie den Einsatz von MRT und CT zur Detektion von Hirnmetastasen und verweist auf die unterschiedlichen Empfehlungen internationaler Leitlinien wie NCCN und NICE [2].</p> <p>Des Weiteren gilt es generell die Qualität eines cCTs bei der Diagnose von Hirnmetastasen zu beachten. Studien zeigen, dass Hirnmetastasen sicher durch ein cCT diagnostiziert werden können. Durch ein cMRT lassen sich lediglich bei ca. 5 % der Patient:innen im Stadium III, bei denen keine Hirnmetastasen im cCT festgestellt wurden, doch solche Läsionen feststellen. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patient:innen können somit durch ein cCT sicher Hirnmetastasen ausgeschlossen werden [3, 4].</p> <p>Ergänzend zeigen auch die Auswertungen des CRISP-Registers, dass im deutschen Versorgungsalltag die Empfehlungen für die Durchführung eines cMRT nicht einheitlich umgesetzt werden. So erhalten ca. 50 % der Patient:innen in den Stadien I bis III ein cMRT</p>	

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)
	<p>und ca. 10 % ein cCT des Hirnschädels. Es bleibt ferner unklar, ob die verbleibenden knapp 40 % Patient:innen überhaupt keine Bildgebung des Schädels erhalten [5].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Vorgehensweise bei der Bildgebung des Hirnschädels in der Studie AUDAURA entspricht nach Ansicht von MSD den deutschen Leitlinien und dem Versorgungskontext. Zusätzlich hat der mögliche Einsatz eines cCT als alternative Bildgebung zu einem cMRT bei Einschluss in die Studie ADAURA keinen relevanten Einfluss auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 3.0. AWMFRegisternummer: 020/007OL – März 2024. 2024
2. Postmus PE, K.K., Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S,. Early-Stage and Locally Advanced (non-metastatic) Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2017. 28(iv1-iv21).
3. Schoenmaekers J, H.P., Bootsma G, Westenend M, de Booi M, Schreurs W, Houben R, De Ruyscher D, Dingemans AM, Hendriks LEL. Screening for brain metastases in patients with stage III non-small-cell lung cancer, magnetic resonance imaging or computed tomography? A prospective study. *Eur J Cancer*, 2019. 115: p. 88-96.
4. Hendriks LE, B.G., de Ruyscher DK, Scheppers NA, Hofman PA, Brans BT, Dingemans AM. . Screening for brain metastases in patients with stage III non-small cell lung cancer: Is there additive value of magnetic resonance imaging above a contrast-enhanced computed tomography of the brain? *Lung Cancer*, 2013. 80(3): p. 293-7.
5. AIO Studien GmbH, I. Interim report 5 - 2023; CRISP - Satellite NSCLC Stage I-III in Germany, Database cut: 30 June 2023. 2023

5.5 Stellungnahme Amgen GmbH

Datum	17.10.2024
Stellungnahme zu	Osimertinib - NSCLC, adjuvant
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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.40, Zeile 24-28 und S. I.59, Zeile 44-46	<p>Anmerkungen: <i>„In der Gesamtschau werden die beschriebenen Mängel der verabreichten Folgetherapien in der Studie ADAURA als schwerwiegend eingeschätzt. Die gravierenden Mängel bezüglich der eingesetzten Folgetherapien werden für den Endpunkt Gesamtüberleben bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials und bei der Bestimmung des Ausmaßes berücksichtigt (siehe I 4.2.2 und Abschnitt I 4.2.1).“ ...“ Auf der Seite der positiven Effekte ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen...“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Studie ADAURA sind als relevant einzuschätzen. Daher ist der Zusatznutzen für diese Endpunktkategorie als erheblich einzustufen.</p> <p>Begründung: Das IQWiG hebt hervor, dass nur 56 % der Patient:innen im Vergleichsarm eine systemische Folgetherapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) erhalten haben. Die Kritik an der Unterversorgung im Vergleichsarm sollte jedoch relativiert werden,</p>	<p><u>Patientenpopulation b)</u> <u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Osimertinib als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, liegen Ergebnisse der Studie ADAURA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten. Der Median der Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen zum vorliegenden Datenschnitt (finale Analyse des Gesamtüberlebens) nicht erreicht, was vor dem Hintergrund einer vorliegend frühen Therapiesituation im Krankheitsverlauf zu betrachten ist. Bei der Interpretation des Effektes ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der</p>

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)
	<p>da dies nicht ausschließlich der Studiendurchführung anzulasten ist. In der klinischen Praxis gibt es vielfältige Gründe, warum Patient:innen nicht mit einem TKI behandelt werden, etwa aufgrund von patientenindividuellen Faktoren wie z.B. Nebenwirkungen, Kontraindikationen oder Komorbiditäten. Aus diesem Grund wären auch diese Patient:innen individuell und leitliniengerecht behandelt worden. Auch die beschriebene geringe Nutzung von Osimertinib als Folgetherapie im Vergleichsarm (18 %) ist nicht allein auf die Studienbedingungen zurückzuführen, sondern spiegelt vielmehr die reale Versorgungspraxis wider, bei der verschiedene TKIs in der Folgetherapie eingesetzt werden, basierend auf Verfügbarkeit, patientenindividuellen Faktoren sowie klinischen Entscheidungen.</p> <p>Trotz der angesprochenen Unsicherheiten bei und Kritikpunkte an den Folgetherapien bleibt der signifikante Vorteil beim Gesamtüberleben bestehen. Die Folgetherapien im Vergleichsarm hätten, selbst wenn sie anders ausgewählt worden wären, den signifikanten Überlebensvorteil von Osimertinib nicht vollständig aufheben können. Dies verdeutlicht, dass der klinische Nutzen von Osimertinib erheblich und klar ersichtlich ist, unabhängig von den Abweichungen in der Umsetzung der Folgetherapien.</p>	<p>Studie ADAURA von einer unzureichenden Folgetherapie mit einem EGFR-Tyrosin-Kinase-Inhibitor auszugehen ist. Angesichts der Größe des Effektes wird der Vorteil von Osimertinib im Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage gestellt, allerdings ist dessen Ausmaß nicht sicher quantifizierbar.</p> <p>Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. In den beiden Endpunkten Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib, der als eine sehr große Verbesserung gewertet wird.</p> <p>Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei den spezifischen UE liegen negative Effekte von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor, weshalb insgesamt ein Nachteil für die Behandlung mit Osimertinib festzustellen ist.</p>

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der ADAURA-Studie liegt das Hazard Ratio für das Gesamtüberleben bei 0,49 (95% KI: 0,34; 0,70; p-Wert < 0,001). Das obere Ende des Konfidenzintervalls (0,70) liegt damit deutlich unter der Schwelle von 0,85, die für einen erheblichen Zusatznutzen nach dem IQWiG-Methodenpapier definiert ist (1).</p> <p>Nach den Kriterien des IQWiG-Methodenpapiers ist daher der Zusatznutzen als erheblich einzustufen. Die Begründung des IQWiG für einen geringeren Zusatznutzen als erheblich beim Endpunkt Gesamtüberleben ist beim Ausmaß des positiven Effektes nicht nachvollziehbar.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung stehen den positiven Effekten bei den Endpunkten Rezidive und Gesamtüberleben die negativen Effekte bei den Endpunkten zu den Nebenwirkungen gegenüber. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen wird vor dem Hintergrund des kurativen Therapieanspruches gewichtet und stellt das Ausmaß der Verbesserung in der Gesamtbewertung nicht infrage.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird für Osimertinib ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf. [Abgerufen am: 04.10.2024]

5.6 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	21. Oktober 2024
Stellungnahme zu	Osimertinib/Tagrisso® Vorgangsnummer 2024-07-01-D-1077 AstraZeneca GmbH Neubewertung nach Fristablauf: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Disclaimer:</i> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</p>	
<p>Am 1. Oktober 2024 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Osimertinib (Tagrisso®) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht (1).</p> <p>Tagrisso® ist zugelassen als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor [EGFR]) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen. Grundlage ist die Studie ADAURA.</p> <p>Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) entwickelt und vertreibt zielgerichtete Arzneimittel im Bereich der Onkologie und nimmt im Rahmen der Nutzenbewertung von Osimertinib zu folgendem Punkt Stellung:</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) für die Population der Patienten, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist (Fragestellung 1).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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.9 Tabelle 2	<p>Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) für die Population der Patienten, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist (Fragestellung 1)</p> <p>Hintergrund: Gegenstand des vorliegenden IQWiG-Berichtes ist das Dossier zur Entfristung des G-BA Beschlusses vom 16.12.2021 (Vorgangsnummer: 2021-07-01-D-701) auf Grundlage aktualisierter Daten zum Gesamtüberleben und krankheitsfreien Überleben (2, 3).</p> <p>Dem 2021 eingereichten Dossier lag für Teilpopulation a) folgende ZVT zugrunde:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Beobachtendes Abwarten (nur für Erwachsene im Stadium IB) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe. <p>Hierzu wurde 2021 angemerkt, dass eine Diskrepanz zwischen denen in der Indikation zugelassenen und denen von den Leitlinien</p>	<p><u>Patientenpopulation a)</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>d) <u>Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> – beobachtendes Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> – postoperative (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
	<p>empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten medikamentösen Therapien besteht, da neben Osimertinib zwar nur Vinorelbin im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) zugelassen ist, aber auch die Wirkstoffe Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed in den Leitlinien empfohlen werden. Laut Leitlinien soll primär Cisplatin eingesetzt werden und Carboplatin nur Patienten vorbehalten bleiben, die für Cisplatin nicht geeignet sind. Als Kombinationspartner werden Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed gleichrangig zu Vinorelbin empfohlen (3, 4).</p> <p>Für das gegenständliche Entfristungsverfahren wurde die ZVT im Rahmen eines Beratungsgesprächs für die Teilpopulation a) am 25.5.2023 angepasst. Unter anderem wurde dabei die ZVT auf Arzneimittel beschränkt, aus deren Indikationstext eine Zulassung im vorliegenden AWG abgeleitet werden kann (5).</p> <p>So lautet die ZVT für die Population der Patienten, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist (Fragestellung 1) nun neu:</p> <p>patientenindividuelle Therapie^{c, d} unter Auswahl von</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und ○ Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed <p>unter Berücksichtigung des Tumorstadiums und des Allgemeinzustands.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für</p> <p>b) <u>Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind</u></p> <p>wurde ursprünglich wie folgt bestimmt:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
	<ul style="list-style-type: none"> ● beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> ● postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und ● Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) <p>unter Berücksichtigung des Tumorstadiums.</p> <p>In Bezug auf die Definition der patientenindividuellen Therapie wird in der Legende von Tabelle 2 unter d) spezifiziert: „Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.“</p>	<ul style="list-style-type: none"> – beobachtendes Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> – postoperative (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und ○ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) <p>unter Berücksichtigung des Tumorstadiums.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren und aus den oben genannten Gründen wird bei den postoperativen (adjuvanten) systemischen Chemotherapie die Behandlungsoption „Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel“ entfernt und die Behandlungsoption „Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed“ aufgenommen.</p> <p>Infolge der Aufnahme dieser Behandlungsoption wird zudem ergänzt, dass für die patientenindividuelle Auswahl zusätzlich der Allgemeinzustand berücksichtigt werden soll.</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die Nutzenbewertung, da der pharmazeutische</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
	<p>Stellungnahme: Die im Rahmen des Entfristungsverfahrens für Fragestellung 1 (Patienten, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist) stattgefundenene Einschränkung der ZVT auf die beiden platinbasierten Kombinationschemotherapien Cisplatin plus Vinorelbin und Cisplatin plus Paclitaxel (nur für Patienten im fortgeschrittenen Stadium) als aktive systemische Therapien hatte in vorliegendem Verfahren zwar keine Auswirkungen, da die in der Studie ADAURA adressierte Fragestellung nicht den Vergleich mit einer aktiven systemischen Therapie beinhaltete, jedoch wirft die aktualisierte ZVT einige Fragen auf. Am 27.7.2023 trat das ALBVV-Gesetz in Kraft, das den §6 Absatz 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-Nutzen-V) dahingehend modifizierte, dass dem G-BA die Möglichkeit eingeräumt wurde, in besonderen Fällen die zulassungsüberschreitende Bestimmung der ZVT zuzulassen. Der pharmazeutische Unternehmer wird neu dazu verpflichtet, in Modul 3 des Nutzendossiers dazu regelhaft Stellung zu beziehen. Aus den Angaben der vorliegenden IQWiG-Nutzenbewertung geht nicht hervor, inwiefern eine Abwägung hinsichtlich der Anwendung der</p>	<p>Unternehmer die Patientengruppe a) in seinem Dossier nicht berücksichtigt und somit auch keine Daten vorgelegt hatte.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
	<p>ALBVVG-Kriterien bei der ZVT-Bestimmung überhaupt stattgefunden hat.</p> <p>Als zugelassenes Vinorelbin-haltiges Arzneimittel wird vom G-BA Navelbine benannt, dessen Indikationstext jedoch nicht spezifiziert mit welchem Platin-Derivat (Cisplatin oder Carboplatin) es zu kombinieren ist (5). Folglich müsste hier Carboplatin als alternativer und etablierter Kombinationspartner zu Cisplatin benannt werden.</p> <p>Die Benennung der Kombination von Cisplatin mit Paclitaxel lässt sich ausschließlich mit dem Anwendungsgebiet des Cisplatin-haltigen Arzneimittels PlatiCept begründen, da die Zulassungstexte der Paclitaxel-haltigen Arzneimittel einen Einsatz bei potentiell kurativen chirurgischen Maßnahmen ausschließen, wozu das aktuelle Anwendungsgebiet von Osimertinib zählt (6). Platicept ist gemäß Lauer-Taxe allerdings außer Vertrieb (siehe Fussnote¹). Um also die Kombination aus Cisplatin und Paclitaxel einsetzen zu können, müsste wegen der fehlenden Verfügbarkeit des Präparates PlatiCept auf andere Cisplatin-haltige Arzneimittel zurückgegriffen werden. Dies bedeutet in der Konsequenz, dass die Benennung der Kombination Cisplatin und Paclitaxel zulassungsüberschreitend ist und bei einer konsequenten Bestimmung der ZVT auf Grundlage des</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
	<p>BSG-Urteils vom 22.2.2023 wegfallen müsste. Somit ist die Benennung der Kombination Cisplatin und Paclitaxel als zugelassene ZVT nach Einschätzung von Roche nicht sachgemäß.</p> <p>Darüber hinaus ist die Festlegung der ZVT auf Basis der Fachinformation nur eines einzigen Cisplatin-haltigen Arzneimittels aus Sicht von Roche fragwürdig. Die Anwendungsgebiete weiterer, marktverfügbarer Cisplatin-haltiger Arzneimittel sind nicht in Kombination mit Paclitaxel als zugelassen im vorliegenden AWG interpretierbar.</p> <p>Weiterhin bleibt anzumerken, dass es in der Literatur keine Evidenz gibt, die die Wirksamkeit der Kombination Cisplatin mit Paclitaxel im Rahmen einer klinischen Studie für das vorliegende Anwendungsgebiet belegt. Hingegen liegen für andere, vom G-BA wegen zulassungsüberschreitender Anwendung ausgeschlossene Cisplatin-haltige Kombinationstherapien, Daten aus klinischen Studien vor (7). Die Benennung der Kombination Cisplatin mit Paclitaxel als zugelassene ZVT ist aus diesen Gründen zu hinterfragen.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
	<p>Unabhängig von der Betrachtung des jeweiligen Zulassungsstatus und der Marktverfügbarkeit eines Arzneimittels ist anzumerken, dass die Einschränkung der ZVT im Rahmen des Entfristungsverfahrens nicht auf Änderungen des Therapiestandards und damit einhergehenden veränderten Empfehlungen der Leitlinien beruht, sondern auf der formalen Auslegung der rechtlichen Rahmenbedingungen. Eine Auswahl an Chemotherapeutika ist, um in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Allgemeinzustand und Wechselwirkungen mit Begleitmedikationen patientenindividuell die jeweils beste Therapieoption anbieten zu können, sowohl im Rahmen von klinischen Studien als auch im Versorgungsalltag essentiell. In der klinischen Praxis erprobte und in den Leitlinien empfohlene präferierte Kombinationen wie Pemetrexed beim Adenokarzinom des NSCLC werden bei der hier angewandten Art der Herleitung und Festlegung der ZVT nicht berücksichtigt. Die Einschränkung auf nur ein bis zwei Therapieoptionen als ZVT ist im Hinblick auf die Durchführung internationaler klinischer Studien aber nicht nur ethisch bedenklich. Sie macht die geforderte Durchführung einer Multi-Komparator-Studie auch praktisch unmöglich.</p> <p>Änderungsvorschlag:</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
	<ul style="list-style-type: none">● Die ZVT-Bestimmung sollte nicht alleine auf Grundlage des Zulassungsstatus und der Fachinformationen einzelner Arzneimittel stattfinden.● Es sollte im Rahmen der Nutzenbewertung transparent gemacht werden, ob und mit welchem Ergebnis die Möglichkeit einer zulassungsüberschreitenden ZVT-Bestimmung auf Grundlage der in §6 Absatz 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-Nutzen-V) definierten Kriterien diskutiert wurde.● Es sollte berücksichtigt werden, dass das einzige Cisplatin-haltige Arzneimittel, aus dessen Fachinformation eine Zulassung der Kombination mit Paclitaxel im vorliegenden AWG abgeleitet werden kann, außer Vertriebsstatus ist. Demnach ist die Kombination aus Cisplatin und Paclitaxel nicht zulassungskonform einsetzbar und dürfte bei Bestimmung der ZVT rein auf Grundlage des Zulassungsstatus nicht benannt werden.● Die Empfehlungen der Leitlinien, welche den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse widerspiegeln, müssen auch weiterhin Berücksichtigung bei der Bestimmung der ZVT finden, um eine ethisch vertretbare und praktisch umsetzbare Durchführung einer patientenindividuellen	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
	<p>Therapie im Rahmen von klinischen Studien zu ermöglichen. Die abschließende Begutachtung einer nach Zulassungsstatus selektierten ZVT durch die medizinischen Fachgesellschaften ist im Rahmen des ZVT-Bestimmungsprozesses dringend zu empfehlen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Eine grundsätzliche Verlagerung der Entscheidung zur Anwendung der Kriterien des §6 Absatz 2 Satz 3 der AM-Nutzen-V zur ausnahmsweisen Bestimmung einer zulassungsüberschreitenden ZVT in die Phase zwischen Anhörung und Veröffentlichung des Beschlusses ist nicht adäquat. Eine dahingehende Konsultation der Fachgesellschaften sollte bereits im Rahmen des ZVT-Bestimmungsprozesses stattfinden. ● Eine Auswahl an Therapien, die aufgrund rein formaler rechtlicher Kriterien anhand des Zulassungsstatus selektiert wurden, kann im eigentlichen Sinne nicht mehr als "patientenindividuell" bezeichnet werden. Die Forderung einer Multi-Komparator-Studie mit dem Ziel, eine patientenindividuelle Therapie zu ermöglichen, setzt im vorliegenden Fall eine stringenter Anwendung der Ausnahmekriterien des § 6 Absatz 2 Satz 3 der AM-Nutzen-V voraus, um eine zulassungsüberschreitende ZVT-Bestimmung 	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
	<p>zu ermöglichen und den allgemeinen Behandlungsstandard zu reflektieren.</p> <p>Fussnote: 1 IFA GmbH: Richtlinien zum Artikelstatus und Statuswechsel (Stand 3.9.21): [...] Wird ein Artikel vom Anbieter aus dem Vertrieb genommen und durch ihn nicht mehr ausgeliefert, hat der Anbieter den Status <i>außer Vertrieb</i> zu melden (sog. AV-Meldung). Diese Außervertriebnahme sollte endgültig und eine spätere Wiederaufnahme des Vertriebs nicht beabsichtigt sein. Vorübergehende Lieferschwierigkeiten oder Liefereinstellungen sind kein Anlass für eine Statusmeldung <i>außer Vertrieb</i>. [...] Artikel mit Status <i>außer Vertrieb</i> können nicht reaktiviert, also nicht in den Status im Vertrieb zurückgesetzt werden. [...]</p>	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Osimertinib (NSCLC, adjuvant): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung) [IQWiG-Berichte – Nr. 1863], 2024.
2. AstraZeneca GmbH. Osimertinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie), Modul 4A: Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; 2024.
3. AstraZeneca GmbH. Osimertinib (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie), Tragende Gründe: Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; 2021.
4. AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Version 3.0; 2024.
5. AstraZeneca GmbH. Osimertinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie), Information zur zweckmäßigen Vergleichstherapie: Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; 2024.
6. AstraZeneca GmbH. Fachinformation TAGRISSO® 40 mg Filmtabletten, TAGRISSO® 80 mg Filmtabletten; Juni 2024.
7. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T et al. Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Completely Resected Stage II to IIIA Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *JCO*; 38(19):2187–96, 2020. doi: 10.1200/JCO.19.02674.

**5.7 Stellungnahme Verband
forschender Arzneimittelhersteller
e.V. (vfa)**

Datum	22.10.2024
Stellungnahme zu	Osimertinib (Tagrisso)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin 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)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Oktober 2024 eine Nutzenbewertung zu Osimertinib (Tagrisso) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.</p> <p>Osimertinib ist als Monotherapie angezeigt zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB – IIIA, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine patient:innenindividuelle Therapie unter Auswahl verschiedener Optionen und unter Berücksichtigung des Tumorstadiums für (A) Erwachsene, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind, sowie beobachtendes Abwarten für (B) Erwachsene nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist, festgelegt. Für (A) liegen keine geeigneten Daten vor, dies entspricht auch der Einschätzung des Herstellers. Für (B) sieht das IQWiG sowohl Vor- als auch Nachteile. Insgesamt überwiegen aber die deutlichen Vorteile bei Rezidiven sowie beim Gesamtüberleben gegenüber den Nachteilen bei den schweren UEs und den nicht schwerwiegenden UEs. Der Hersteller hat hier einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen im Dossier beansprucht.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>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 zweckmäßigen 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.</p>	<p>Die Ausführungen zum wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Osimertinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.8 Stellungnahme AIO; DGHO; DGP

Datum	22. Oktober 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: DGHO, AIO, DGP

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese erneute Nutzenbewertung von Osimertinib (Tagrisso®) in der adjuvanten Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Nachweis aktivierender EGFR-Mutationen wird nach Fristablauf durchgeführt. Osimertinib ist zugelassen zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Pat. mit NSCLC im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 (<i>del19</i>) oder als Substitutionsmutation im Exon 21 (<i>L858R</i>) aufweisen. Der G-BA hat formal zwei 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.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <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>Ergebnis sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>für adjuvante platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet</td> <td>Beobachtendes Abwarten (Stadium IB) oder Adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin / Vinorelbin oder Cisplatin / Paclitaxel</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis sicherheit	für adjuvante platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet	Beobachtendes Abwarten (Stadium IB) oder Adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin / Vinorelbin oder Cisplatin / Paclitaxel	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-	Die zusammenfassenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis sicherheit																		
für adjuvante platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet	Beobachtendes Abwarten (Stadium IB) oder Adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin / Vinorelbin oder Cisplatin / Paclitaxel	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-																		

Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGP

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nach adjuvanter platinbasierter Chemotherapie, oder bei Kontraindikationen	vorheriger	Beobachtendes	Abwarten	erheblich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist mit dem aktuellen Standard vereinbar. Paclitaxel wird in der Versorgung selten eingesetzt. Basis der erneuten Nutzenbewertung sind die Daten des finalen Datenschnitts von ADAURA, einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie zur adjuvanten Therapie bei NSCLC-Pat. mit Nachweis der <i>EGFR</i>-Mutationen <i>del19</i> und <i>L858R</i> nach vollständiger Tumorektomie in den Stadien IB-III A. Pat. mit anderen aktivierenden <i>EGFR</i>-Mutationen waren nicht in die Zulassungsstudie aufgenommen. Osimertinib führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verlängerung der krankheitsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit. In der ADAURA-Studie wurden Pat. nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie eingeschlossen, wenn sie dafür geeignet waren und das entsprechende Stadium die Indikation für die adjuvante Therapie stellte. Der Effekt von Osimertinib auf die Gesamtüberlebenszeit war bei Pat. mit und ohne adjuvante Chemotherapie gleich stark (HR 0,47 bzw. 0,49). Die Subgruppe 1 des IQWiG ist in der Studie nicht abgebildet. Die Rate schwerer Nebenwirkungen hat sich nach längerer Nachbeobachtungszeit nur gering verändert. Die Lebensqualität wurde durch Osimertinib nicht beeinflusst. In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Osimertinib in der Erstlinientherapie den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)). 							

Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Osimertinib ist Standard in der adjuvanten Therapie von Pat. mit EGFR Common Mutationen nach vollständiger Resektion. Empfohlen wird der Einsatz im Anschluss an die adjuvante Chemotherapie.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>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 allerdings häufiger bei Nie- oder Wenigrauchern.</p> <p>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.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Der Therapieanspruch in den Stadien IB – IIIA (UICC 7) entsprechend IB bis IIIB (N2) nach UICC8 ist kurativ. Die Operation ist die entscheidende, auf Kuration ausgerichtete Therapiemodalität, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Zusätzlich soll eine Systemtherapie, neoadjuvant oder adjuvant, durchgeführt werden.</p> <p>Nach einer R0 Resektion bei primärer Operation wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Die besten Daten liegen für die adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin vor [3]. Bei klaren Kontraindikationen gegen Cisplatin kann eine Carboplatin-haltige adjuvante Therapie eingesetzt werden oder auf die adjuvante Therapie verzichtet werden.</p> <p>Bei Pat. mit <i>EGFR</i> Common Mutationen (del19, L858R) in der ADAURA-Studie die adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre bei Pat. mit einer <i>EGFR</i> Common in den Stadien IB, II und IIIA (UICC7) (IB-IIIB (N2) UICC8) nach einer R0 Resektion gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verlängerung</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, AIO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>des krankheitsfreien Überlebens [4]. Da die Nachbeobachtungszeit zum Zeitpunkt der Zulassung noch kurz war, wurde in der frühen Nutzenbewertung eine Befristung festgelegt.</p> <p>Osimertinib ist ein oraler EGFR TKI der dritten Generation. Zuerst wurde er zugelassen wegen seiner hohen Wirksamkeit bei Pat. mit der Resistenz-Mutation T790M, später für die Erstlinientherapie fortgeschrittener Tumore mit aktivierenden <i>EGFR</i>-Mutationen. Jetzt wurden die Daten der ADAURA-Studie zum Einsatz von Osimertinib in der adjuvanten Therapie aktualisiert, siehe Tabelle 2.</p> <p>Tabelle 2: Randomisierte Studien zu gezielten Inhibitoren bei Pat. mit aktivierenden EGFR-Mutationen in der Erstlinientherapie</p> <table border="1" data-bbox="165 746 1361 1018"> <thead> <tr> <th>Studienname / Erstautor / Jahr</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>KFÜ² (HR³)</th> <th>ÜLZ⁴ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wu, 2021 [5]</td> <td>Stadium IB-III A <i>del19</i> oder <i>L858R</i></td> <td>Placebo</td> <td>Osimertinib</td> <td>682</td> <td>28,1 vs 65,8^{5,7} 0,27⁶ p < 0,0001</td> <td>n.e. vs n.e.⁷ 0,49⁵ p < 0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Pat.; ² KFÜ – krankheitsfreies Überleben, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁷ n. e. - nicht erreicht;</p>	Studienname / Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)	Wu, 2021 [5]	Stadium IB-III A <i>del19</i> oder <i>L858R</i>	Placebo	Osimertinib	682	28,1 vs 65,8 ^{5,7} 0,27 ⁶ p < 0,0001	n.e. vs n.e. ⁷ 0,49 ⁵ p < 0,0001	
Studienname / Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)									
Wu, 2021 [5]	Stadium IB-III A <i>del19</i> oder <i>L858R</i>	Placebo	Osimertinib	682	28,1 vs 65,8 ^{5,7} 0,27 ⁶ p < 0,0001	n.e. vs n.e. ⁷ 0,49 ⁵ p < 0,0001									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, AIO, 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)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Osimertinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie bei Pat. mit NSCLC Stadien IB-III A (IB-III B(N2) UICC8) nach radikaler Tumorresektion und mit Nachweis typischer, aktivierender <i>EGFR</i>-Mutationen ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - adjuvante Chemotherapie, danach abwartendes Verhalten und Nachsorge - bei Kontraindikation gegen adjuvante Chemotherapie: abwartendes Verhalten und Nachsorge 	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-III A mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> - beobachtendes Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) <p>und</p>

Stellungnehmer: DGHO, AIO, 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)
		<ul style="list-style-type: none"> - postoperative (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> o Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und o Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed <p>unter Berücksichtigung des Tumorstadiums und des Allgemeinzustands.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind</u></p>

Stellungnehmer: DGHO, AIO, 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)
		<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie: Beobachtendes Abwarten</p> <p><u>Zu Patientenpopulation a)</u> <u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie für</p> <p>a) <u>Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind</u></p> <p>wurde ursprünglich wie folgt bestimmt: Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:</p>

Stellungnehmer: DGHO, AIO, 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)
		<p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> – beobachtendes Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und – postoperative (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und ○ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) <p>unter Berücksichtigung des Tumorstadiums.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren und aus den oben genannten Gründen wird bei den postoperativen (adjuvanten) systemischen Chemotherapie die Behandlungsoption „Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel“ entfernt und die Behandlungsoption „Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed“ aufgenommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, AIO, 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)
		Infolge der Aufnahme dieser Behandlungsoption wird zudem ergänzt, dass für die patientenindividuelle Auswahl zusätzlich der Allgemeinzustand berücksichtigt werden soll. Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die Nutzenbewertung, da der pharmazeutische Unternehmer die Patientengruppe a) in seinem Dossier nicht berücksichtigt und somit auch keine Daten vorgelegt hatte.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist ADAURA, eine internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie. Besondere Charakteristika der Pat. sind:</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5].</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit / Krankheitsfreies Überleben</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Studienparameter bei Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC. Die krankheitsfreie Überlebenszeit war der primäre Endpunkt von ADAURA. Zum</p>	<p><u>Patientenpopulation b)</u></p> <p><u>Mortalität</u></p>

Stellungnehmer: DGHO, AIO, 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)
	<p>Zeitpunkt des finalen Datenschnitts am 27. 1. 2023 waren die krankheitsfreie und die Gesamtüberlebenszeit signifikant verlängert.</p> <p>Ein deutlicher Unterschied zugunsten von Osimertinib fand sich u. a. bei den ZNS-Rezidiven. Sie traten bei im Osimertinib-Arm bei 5,9% der Pat. auf, gegenüber 11,1% der Pat. im Kontrollarm.</p>	<p>Das Gesamtüberleben war in der Studie ADAURA operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder Studienende.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten. Der Median der Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen zum vorliegenden Datenschnitt (finale Analyse des Gesamtüberlebens) nicht erreicht, was vor dem Hintergrund einer vorliegend frühen Therapiesituation im Krankheitsverlauf zu betrachten ist. Bei der Interpretation des Effektes ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie ADAURA von einer unzureichenden Folgetherapie mit einem EGFR-Tyrosin-Kinase-Inhibitor auszugehen ist. Angesichts der Größe des Effektes wird der Vorteil von Osimertinib im Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage gestellt, allerdings ist dessen Ausmaß nicht sicher quantifizierbar.</p>

Stellungnehmer: DGHO, AIO, 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)
	<p>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>4. 3. 2. 1. Nebenwirkungen</p> <p>Die Daten zu den Nebenwirkungen entsprechen weitgehend denen der ersten, frühen Nutzenbewertung in dieser Indikation. Zusätzlich wurde eine COVID-19-Pneumonie als schweres unerwünschtes Ereignis dokumentiert.</p>	<p><u>Patientenpopulation b)</u></p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)</i></p> <p>In der Studie ADAURA traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende UE (SUE)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE</i></p> <p>Für die Endpunkte schwere UE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.</p>

Stellungnehmer: DGHO, AIO, 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)
		<p><i>Spezifische UE</i></p> <p><i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)</i></p> <p>Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.</p> <p><i>ILD und Pneumonitis (PTs, SUEs) und kardiale Ereignisse (schwere UEs)</i></p> <p>Für die Endpunkte ILD und Pneumonitis (PTs, SUEs) und kardiale Ereignisse (schwere UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>weitere spezifische UE</i></p> <p>Für die spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs, darin enthalten: Diarrhö [PT, UEs], Mundulzeration [PT, UEs],</p>

Stellungnehmer: DGHO, AIO, 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)
		<p>Stomatitis [PT, UEs]), Paronychie (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs) und Untersuchungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich aufgrund mehrerer negativer Effekte bei schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei spezifischen UE ein Nachteil für die Behandlung mit Osimertinib feststellen.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des Fragebogens SF-36 erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p>	<p><u>Patientenpopulation b)</u></p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore</i></p> <p>Die Lebensqualität wurde mittels SF-36v2 erhoben.</p> <p>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur Zeit bis zur ersten</p>

Stellungnehmer: DGHO, AIO, 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)
		<p>Verschlechterung des körperlichen Summenscores (PCS) und psychischen Summenscores (MCS) vor. Eine Bestätigung in der darauffolgenden Visite war nicht notwendig. Als Verschlechterung galt eine Abnahme um $\geq 9,423$ Punkte (PCS) bzw. $\geq 9,618$ Punkte (MCS). Dies entspricht jeweils einer Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite. Dementsprechend können die Responderanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Für die Endpunkte körperlicher Summenscore (PCS) und psychischer Summenscore (MCS) zeigt sich in der Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen somit weder positive noch negative Effekte von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO, AIO, 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)
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht ist ausführlich. Der Bewertungsvorschlag bei Pat. nach adjuvanter Chemotherapie bzw. bei Pat. ohne Chemotherapie aufgrund von Kontraindikationen ist inhaltlich weitgehend nachvollziehbar, nicht aber die Gruppe, die obwohl eine Chemotherapie indiziert war, diese nicht erhalten haben.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>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 kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [6].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Osimertinib Erstlinientherapie: A</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Osimertinib wird in der adjuvanten Situation als Monotherapie, nicht in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln eingesetzt.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen

Stellungnehmer: DGHO, AIO, 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)
	<p>7. Diskussion</p> <p>Die jetzt vorliegenden Daten des finalen Datenschnitts bestätigen die Ergebnisse der ersten frühen Nutzenbewertung in dieser Indikation. Neue Sicherheitssignale sind nicht aufgetreten. Im Kontext dieser erneuten Nutzenbewertung sind zu diskutieren:</p> <p><u>Wirksamkeit bei anderen EGFR-Mutationen</u></p> <p>Offen ist auch die Frage nach der Wirksamkeit einer adjuvanten Therapie bei anderen, Osimertinib-sensitiven Mutationen. Hierzu gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> - G719X Mutation - L861Q Mutation - S768I Mutation - A763_Y764insFQEA Mutation - Exon19 Insertionen - Exon 18 Insertionen und Deletionen (indels) <p><u>Langzeittherapie</u></p> <p>Offen ist die Frage nach der optimalen Dauer einer adjuvanten Therapie mit Osimertinib.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnehmer: DGHO, AIO, 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)
	<p>Bei der langjährigen Therapie mit Osimertinib sind Arzneimittelinteraktionen zu beachten. Der Abbau von Osimertinib erfolgt hauptsächlich über die Enzyme CYP3A4 und CYP3A5. Die gleichzeitige Behandlung mit Osimertinib und Induktoren von CYP3A4 kann die systemische Verfügbarkeit von Osimertinib und somit dessen klinische Wirksamkeit beeinträchtigen. Darüber hinaus ist Osimertinib ein kompetitiver Inhibitor der Transporter BCRP- und P-Glykoprotein. Während einer Therapie mit Osimertinib kann die Hemmung dieser Transporter dazu führen, dass die systemische Verfügbarkeit von Arzneistoffen erhöht ist, die Substrate von P-Glykoprotein oder BCRP sind, z.B. Statine.</p> <p><u>Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie</u></p> <p>Die adjuvante Chemotherapie ist wirksam, aber aufgrund der vor allem mit Cisplatin assoziierten Nebenwirkungen nicht bei allen Pat. einsetzbar. Die Subgruppen-Analyse zeigen einen signifikanten Einfluss von Osimertinib auf die Gesamtüberlebenszeit sowohl bei Pat. mit adjuvanter Chemotherapie (HR 0,49) als auch bei Pat. ohne adjuvante Chemotherapie (HR 0,47).</p>	

Literaturverzeichnis

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/ll/020-007OL.html>
3. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al.: Cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer. Subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. J Thorac Oncol 5:220-228, 2010. PMID: 20027124
4. Wu YL, Tsuboi M, He J et al.: Osimertinib in Resected *EGFR*-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 383:1711-1723, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2027071](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071)
5. Tsuboi M, Herbst RS, John T et al.: Overall survival with Osimertinib in resected *EGFR*-mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 389:137-147, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2304594](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304594)
6. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Osimertinib

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. November 2024

von 12.21 Uhr bis 13.11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Specht

Frau Fimm

Herr Dr. Bergner

Herr Dr. Kokornaczyk

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

Herr PD Dr. Eberhardt

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Griesinger

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

Herr Dr. Pägelow

Frau Reinhart

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

Frau Meißner

Herr Bilyy

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

Herr Dr. Rabel

Frau Hecker

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Dr. Ertel

Herr Bartsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Dr. Holzer

Frau Dr. Kellershohn

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:21 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Entschuldigung, wir sind 21 Minuten hinter der Zeit, aber die vorangegangenen Anhörungen haben länger gedauert. Deshalb ohne lange Vorrede: Osimertinib, also TAGRISSO, Neubewertung nach Fristablauf. Wir befinden uns hier in der adjuvanten Behandlung Erwachsener mit NSCLC nach vollständiger Tumorresektion und EGFR-Mutation im Exon 19 oder 21.

Basis der heutigen Anhörung ist das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die darauf fußende Dossierbewertung des IQWiG vom 27. September dieses Jahres. Hierzu haben Stellungnahmen abgegeben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca GmbH, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin sowie als weitere pharmazeutische Unternehmer Amgen, Boehringer Ingelheim Pharma, Johnson & Johnson, MSD Sharp & Dohme und Roche Pharma sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Specht, Frau Fimm, Herr Dr. Bergner und Herr Dr. Kokornaczyk, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr PD Dr. Eberhardt, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Griesinger, für BeiGene Germany Herr Dr. Pägelow und Frau Reinhart, für Johnson & Johnson Frau Meißner und Herr Bilyy, für MSD Sharp & Dohme Herr Dr. Rabel und Frau Hecker, für Amgen Frau Dr. Ertel und Herr Bartsch, für Roche Pharma Frau Dr. Holzer und Frau Dr. Kellershohn sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das?

Frau Specht (AstraZeneca): Das übernehme ich gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Specht, Sie haben das Wort.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Guten Tag von unserer Seite! Ich freue mich, dass wir heute zur Neubewertung nach Fristablauf von Osimertinib Stellung nehmen können. Bevor wir tiefer in die Thematik einsteigen, möchte ich kurz das Team vorstellen, das heute mit mir hier ist: Das sind Frau Fimm, Herr Dr. Bergner und Herr Dr. Kokornaczyk aus dem Bereich Medizin von AstraZeneca, und ich repräsentiere den Bereich Markt und Erstattung.

Zu Beginn kurz zum Setting: Wie von Herrn Professor Hecken erwähnt, sprechen wir heute über die Neubewertung von Osimertinib nach Fristablauf; denn Osimertinib ist bereits seit Mai 2021 für die adjuvante Behandlung des EGFR-mutierten, nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms in den frühen Stadien 1b bis 3a zugelassen. Das wichtigste Therapieziel in dieser Therapiesituation ist die langfristige Vermeidung von Rezidiven und somit die Reduktion des Sterberisikos. Um das zu erreichen, wird bei Patienten und Patientinnen zunächst eine komplette Tumorresektion angestrebt. Nach dieser kompletten Tumorresektion empfehlen die deutschen Leitlinien eindeutig eine adjuvante Chemotherapie, natürlich für die Patienten, bei denen diese indiziert ist. Im Anschluss daran ist eine Behandlung mit Osimertinib empfohlen, die mittlerweile aufgrund der praxisveränderten Daten der Studie ADAURA zum Therapiestandard geworden ist.

Ich möchte in meinen weiteren Ausführungen auf drei Themenkomplexe eingehen, die sich aus der Nutzenbewertung des IQWiG ergeben: als erstes auf die Ableitung des Zusatznutzens, basierend auf den finalen und reifen Daten der Studie ADAURA, als zweites auf die adäquate Umsetzung der Folgetherapien im Kontrollarm der ADAURA-Studie und als drittes auf die Verteilung der Patienten der Zielpopulation auf die beiden vom G-BA gebildeten Teilpopulationen.

Als erstes zum Themenkomplex 1: Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei der heutigen Diskussion um eine Neubewertung nach Fristablauf. Bei meinen Ausführungen zu diesem Themenkomplex werde ich nun nur auf die Fragestellung 2 der Nutzenbewertung eingehen, in der es um die Patienten und Patientinnen geht, die bereits eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben oder für diese per se nicht geeignet waren. Diese Fragestellung vergleicht Osimertinib mit beobachtendem Abwarten und entspricht der Studienpopulation der heute relevanten Studie ADAURA.

In der ersten Nutzenbewertung vor ziemlich genau drei Jahren hat der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für diese Teilpopulation festgestellt. Damals lagen aus Sicht des G-BA für Osimertinib noch keine ausreichend reifen Daten zu den Rezidiven und zum Gesamtüberleben vor. Das Verfahren wurde befristet, um die Langzeitdaten vorlegen und bewerten zu können. Heute liegen nun diese finalen und reifen Daten für die Studie ADAURA sowohl zum Gesamtüberleben als auch zu den Rezidiven vor. Diese Daten bestätigen eindrucksvoll die erheblichen Vorteile einer adjuvanten Therapie mit Osimertinib bei Patienten und Patientinnen mit EGFR-mutiertem NSCLC und sind sowohl klinisch als auch für Patienten und Patientinnen von höchster Relevanz.

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts wurden alle Patienten mindestens drei Jahre nachbeobachtet und drei Viertel aller Patienten mindestens vier Jahre. Wenn wir uns die Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben, also zu der Zeit bis zu einem Rezidiv oder Tod, nun genauer anschauen, dann wurde hier das Risiko um mehr als 70 Prozent unter Osimertinib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten reduziert. Das Hazard Ratio beträgt hier 0,27. Das mediane krankheitsfreie Überleben betrug unter Osimertinib 66 Monate, im Kontrollarm lediglich 28 Monate. Das bedeutet, dass die Patienten und Patientinnen unter Osimertinib circa drei Jahre länger rezidivfrei waren.

Wir sehen auch im finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben, dass sich diese Vorteile zu den Rezidiven auch ins positive OS übersetzen. Das Risiko zu versterben ist unter Osimertinib um mehr als die Hälfte reduziert. Das Hazard Ratio beträgt hier 0,49. Diese Ergebnisse sind in der adjuvanten Behandlung des NSCLC einzigartig.

Die Ergebnisse zur Sicherheit von Osimertinib sind konsistent zu den Ergebnissen aus dem ersten Datenschnitt. Diese stimmen ebenfalls mit dem aus vorangegangenen Studien bekannten und gut handhabbaren Profil von Osimertinib überein. Wie bereits im Erstverfahren durch den G-BA festgestellt, stellen die Sicherheitsdaten die positiven Effekte der Wirksamkeit nicht infrage.

Ich möchte jetzt diesen ersten Themenkomplex zusammenfassen: Mit den nun vorliegenden Daten liegen reife und robuste Ergebnisse vor. Es lässt sich Folgendes für die Nutzenbewertung festhalten: Die Erhebung der Rezidive deckt nun mit der Nachbeobachtungszeit von mindestens drei Jahren den Hochrisikozeitraum in diesem Therapiesetting ab. Hier lässt sich basierend auf den Ergebnissen ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. Die finalen Daten zum Gesamtüberleben mit einem in diesem Setting einzigartigen Hazard Ratio erlauben ebenfalls die Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens. Zudem wurde bei den Patienten unter Osimertinib eine gute Lebensqualität aufrechterhalten, was wiederum die gute Verträglichkeit von Osimertinib bestätigt. Insgesamt liegt aus unserer Sicht ein erheblicher Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber dem beobachtenden Abwarten für die Patienten und Patientinnen der Fragestellung 2 vor.

Ich komme zum zweiten Themenkomplex, und zwar zu den verabreichten Folgetherapien im Vergleichsarm der ADAURA-Studie: Hier wurde in der Nutzenbewertung seitens des IQWiG kritisiert, dass die Folgetherapien, die nach einem stattgefundenen Rezidiv im Vergleichsarm der ADAURA-Studie eingesetzt wurden, nicht den aktuellen Therapiestandard abbilden würden, sodass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben potenziell verzerrt seien. Aus unserer Sicht trifft diese Kritik nicht zu. Im Gegenteil, die eingesetzten ersten Folgetherapien spiegeln die deutsche Versorgungsrealität und die deutschen Leitlinienempfehlungen adäquat wider.

Schauen wir uns das einmal schrittweise an. 84 Prozent aller rezidierten Patientinnen und Patienten haben eine Folgetherapie erhalten. Das ist hoch und deckt sich mit der deutschen Versorgungsrealität. Hier muss unter anderem beachtet werden, dass einige Patienten mit Rezidiv nicht direkt eine systemische Behandlung erhalten, sondern zunächst eine Bestrahlung.

Betrachtet man nun die Art der Folgetherapien in der ADAURA-Studie, so stellt man fest, dass ein sehr hoher Anteil, nämlich 73 Prozent aller Patienten und Patientinnen, die eine Folgetherapie erhalten haben, eine EGFR-TKI-Behandlung erhalten haben, was wiederum dem deutschen Therapiestandard entspricht.

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt bereits seit mehreren Jahren mit dem höchsten Empfehlungsgrad A den Einsatz aller EGFR-TKI gleichermaßen in der Erstlinientherapie. Das deckt sich mit den aktuellen Versorgungsdaten der DKG-zertifizierten Lungenzentren und dem deutschen CRISP-Register, wonach circa 80 Prozent der Erstlinien-NSCLC-Patientinnen und -Patienten mit einer EGFR-Mutation einen EGFR-TKI erhalten. Innerhalb dieser EGFR-TKI-Folgetherapien liegt der Anteil von Osimertinib mit circa einem Drittel ebenfalls auf einem erwartbaren Niveau.

Wenn ich das noch einmal zusammenfasse: Die verabreichten Folgetherapien im Vergleichsarm der ADAURA-Studie entsprechen dem aktuellen deutschen Therapiestandard. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben sind somit aussagekräftig und weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf, sodass eine Quantifizierung des Zusatznutzens vorgenommen werden kann.

Jetzt komme ich zum letzten Themenblock, dem Anteil der jeweiligen Teilpopulation in der Zielpopulation: Wie eingangs erwähnt, deckt das Patientenkollektiv der ADAURA-Studie vollumfänglich die vom G-BA formulierte Fragestellung 2 ab, die Osimertinib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten adressiert, und zwar bei Patienten und Patientinnen, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben oder für diese nicht geeignet sind.

Das schließt unserer Ansicht nach im Übrigen sämtliche Patienten und Patientinnen ein, die im Stadium 1b diagnostiziert wurden; denn für diese besteht im Allgemeinen keine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie. Diese sind aus unserer Sicht für eine solche somit ungeeignet und werden daher der Fragestellung 2 zugeordnet und wurden so im Dossier dargestellt.

Die adjuvante Chemotherapie war vor Beginn der ADAURA-Studie zum Zeitpunkt der Erstbewertung wie heute gemäß den deutschen Leitlinien Standard. Die ADAURA-Studie lieferte robuste Evidenz für den Einsatz von Osimertinib nach adjuvanter Chemotherapie im Vergleich zum beobachtenden Abwarten. Daraus ableitend empfiehlt die aktuelle Leitlinie den Einsatz von Osimertinib nach adjuvanter Chemotherapie. Im Gegensatz dazu existiert für die Behandlung mit Osimertinib anstelle von adjuvanter Chemotherapie, wie es die Fragestellung 1 formuliert, keine Evidenz, sodass diese Fragestellung in der Versorgungsrealität nur wenige patientenindividuelle Fälle abdeckt.

Ich möchte abschließend die drei Themenkomplexe zusammenfassen: Aus unserer Sicht liegen nun für die Nutzenbewertung robuste Daten vor, die die Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens im Vergleich zum beobachtenden Abwarten für die Patienten und

Patientinnen der Fragestellung 2 erlauben. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen gerne für weitere Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht, für diese Einführung. Meine ersten Fragen und eine Feststellung gehen an die Kliniker, wobei sich Herr Professor Griesinger wegen einer Vorlesung abgemeldet hat. Er war eben da, hat aber jetzt eine Vorlesung. Zum einen schreiben Sie in der gemeinsamen Stellungnahme, dass Paclitaxel in der Versorgung nur noch selten eingesetzt wird. Wir haben das noch in der zVT als gleichgewichtigen Therapiestandard. Deshalb wäre es von Interesse, wenn Sie, Herr Professor Wörmann oder Herr Dr. Eberhardt, uns noch einmal kurz den Therapiestandard unter Berücksichtigung der Veränderungen von Paclitaxel darstellen könnten.

Der zweite Punkt ist der, den Frau Specht angesprochen hat. In der ADAURA-Studie sehen wir, dass circa 75 Prozent der Patientinnen und Patienten im Stadium 1b und 25 Prozent der Patientinnen und Patienten im Stadium 2 oder 3a keine adjuvante Chemo erhalten haben. Wie schätzen Sie diese Anteile im Hinblick auf vergleichbare Patientenkollektive in der klinischen Praxis ein?

Der dritte Punkt ist das, was Frau Specht am Schluss adressiert hat. Der pU weist darauf hin, dass Patientinnen und Patienten in der Patientenpopulation a), die für eine adjuvante platinbasierte Chemo geeignet sind, nur in Einzelfällen oder gar nicht für eine Therapie mit Osimertinib infrage kommen. Frau Specht sagte, das ist regelhaft nicht der Fall, dass statt oder anstelle einer solchen Chemo dann Osimertinib gegeben werden könne. Wie sind Ihre Erfahrungen, und wie sieht das in der Klinik mit einer Therapie mit Osimertinib in dieser Patientengruppe aus? Das wäre der Auftakt. Herr Wörmann, Sie haben sich als erster gemeldet und dann Herr Eberhardt. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die erste Frage war Paclitaxel in der zVT. Paclitaxel hat zwei Probleme. Das eine ist das klinische. Es hat ein relativ hohes Polyneuropathierisiko. Das bleibt über Monate, Jahre, manchmal lebenslang. Das haben die Alternativen nicht. Die Alternativen sind Vinorelbin oder beim Adenokarzinom das Pemetrexed. Beide sind deutlich besser verträglich und deshalb in der Routine viel häufiger eingesetzt, und Paclitaxel ist raus. Das Problem für Sie: Paclitaxel ist in der adjuvanten Therapie nicht zugelassen. Deshalb wundert es mich, dass es als Vergleichstherapie auftaucht. Wir haben in Deutschland keine Zulassung für Paclitaxel; deshalb auch unsere Kritik. Das wird nicht eingesetzt, ist schwierig, müsste man schon extra begründen. Macht keiner. Deshalb ist es eigentlich nicht drin. Erster formaler Punkt.

Zweiter formaler Punkt: Es würde für uns einfacher sein, wenn wir nicht einfach über Stadium 1b reden, sondern inzwischen konkret über die Tumore größer 4 Zentimeter. Die sind nach der Achter-Klassifikation UICC 8 jetzt im Stadium 2a. Das passt für uns sauber für die Indikation zur Chemotherapie. Wir haben in dieser Studie noch die alte Siebener-Klassifikation, in der es noch das Stadium 1b gibt. Die höheren Risiken, also die Patienten mit hohem Rezidivrisiko, würden wir heute als die mit größer 4 Zentimeter nehmen. Die würden wir regelhaft in 2b einordnen. Das macht es deutlich einfacher, wenn wir nicht immer hin und her springen würden. Das sind die formalen Punkte.

Zur WHO-Klassifikation kann sich Herr Eberhardt äußern, aber vielleicht eher dazu, wie die Versorgung ist, auch bei denen, die für Platin nicht geeignet sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Vielleicht soll ich noch mal ganz kurz sagen – – Ich hoffe, man versteht mich. Ich habe zeitweise ein schlechtes Internet. Ich weiß nicht, ob Ihnen das auch so geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man versteht Sie.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich denke, man muss eine genaue Unterscheidung zwischen adjuvant und neoadjuvant machen. Was Bernhard Wörmann gesagt hat, gilt für die adjuvante Situation auf jeden Fall. Wir würden normalerweise nicht adjuvant eine Kombination aus Cisplatin und Paclitaxel einsetzen. Wie er es gesagt hat, ist das auch nicht zugelassen. Der Standard ist und bleibt Cisplatin Vinorelbin oder in Einzelfällen, wenn es bestimmte Risikokonstellationen gibt, Cisplatin Pemetrexed. Aber die Taxane in der Adjuvant würden wir aus den genannten Gründen – – Weil das Paclitaxel in den großen Zulassungsstudien für die adjuvante Therapie und auch in der Metaanalyse praktisch nicht auftaucht, würden wir das nicht machen.

Das ist aber in der Tat eine andere Situation, wenn wir über Neoadjuvant reden. Darüber reden wir heute nicht. Ich will das nur sagen, dass das hier klar auseinandergehalten wird. Ich hatte den Eindruck, als ich das gelesen habe, dass hier doch von manchen Adjuvant und Neoadjuvant möglicherweise ähnlich gesehen wird. In der neoadjuvanten Situation bei anderen Situationen – – Wenn wir hier über neoadjuvante Therapieverfahren in den gleichen Patientengruppen und Patientenstadien diskutieren, würden wir das anders sehen, weil die Induktion von einer Remission, die wichtig ist, wenn man es präoperativ macht, mit den Taxanen sehr gut gelingt.

Aber wir reden jetzt über die adjuvante Situation, und da gilt genau das, was Bernhard Wörmann gesagt hat. Da würden wir tatsächlich Cisplatin + Vinorelbin oder in Einzelfällen Cisplatin + Pemetrexed einsetzen. Das noch einmal, um das etwas klarzustellen, weil ich in den Diskussionen und in der Stellungnahme des IQWiG den Eindruck hatte, dass hier möglicherweise manche Dinge vielleicht etwas durcheinander geraten sind oder vielleicht durcheinander geraten.

(Tonausfall)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt ist er weg. Er wird sich wahrscheinlich neu einwählen. Die Frage 75 Prozent – – Jetzt haben wir Stadium 1b, aber Herr Wörmann sagt 2a und 25 Prozent keine adjuvante Chemo und Osimertinib anstelle oder statt Chemotherapie. Das haben wir noch nicht beantwortet. Herr Wörmann, können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben das im Vorfeld intensiv diskutiert. Die Zahl erscheint uns einigermaßen realistisch. Die Begrenzung für die adjuvante Therapie bei dem Platin liegt daran, dass an erster Stelle Cisplatin evaluiert wird. Das hat eine relativ hohe Toxizität und obendrein das Problem bei dieser Gruppe von Patienten, dass Cisplatin mit relativ hoher Flüssigkeitsbelastung einhergeht. Die Patienten müssen als Nierenschutz intensiv hydriert werden. Ein Teil dieser Patienten kommt mit dem Risikofaktor Rauchen, ein potenzieller Risikofaktor für kardiale Insuffizienz, kommt für eine Cisplatin-Therapie nicht infrage. Das heißt, wir sind auf Carboplatin als Platinpräparat zurückgeworfen. Das hat das Risiko der Hämatotoxizität. Insofern, ja, es gibt eine Gruppe von Patienten, es ist keine große, aber eine Gruppe von Patienten, die wir für die adjuvante Chemotherapie für nicht geeignet halten, weder für Cis- noch für Carboplatin. Das ist eine Gruppe, in der Osimertinib als einziges betrachtet werden kann, weil die Daten bezüglich des ereignisfreien Überlebens so überzeugend sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Ich schaue einmal in die Runde. Gibt es Fragen seitens der Bänke und Patientenvertretung? – Herr Hastedt, GKV-SV, bitte.

Herr Dr. Hastedt: Wir haben zunächst zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Die erste Frage knüpft an das an, was eben gesagt wurde. Das IQWiG beschreibt, dass bei den Patientinnen und Patienten in der Patientengruppe 2 unklar sei, ob wirklich bei allen, die nicht zuvor schon Platin erhalten haben, auch wirklich eine Nichteignung für das Platin besteht. Können Sie uns dazu noch weitere Informationen geben? Können Sie vielleicht auch darlegen, aus welchen Gründen bei den Patientinnen und Patienten der Zulassungsstudie die

Einschätzung getroffen wurde, dass diese für Platin nicht geeignet seien? Dazu vielleicht noch der Hinweis, dass die Studie durchgehend Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand eingeschlossen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. – Wer macht das für den pU?

Herr Dr. Kokornaczyk (AstraZeneca): Die Frage übernehme ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Dr. Kokornaczyk (AstraZeneca): Die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie wurde unabhängig von der ADAURA-Studie getroffen und lag allein in der Verantwortung des Prüfarztes. Die Gründe wurden hier nicht exakt erhoben und können vielfältig sein. Die Entscheidung wird zwischen dem Arzt und den Patienten abhängig von dem Nutzen und dem Risiko getroffen. Der Anteil der Chemotherapie spiegelt hier aus unserer Perspektive deutlich die Versorgungsrealität wider.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hastedt, ich gehe davon aus, dass Sie mit der Antwort nicht zufrieden sind?

Herr Dr. Hastedt: Nein, durchaus nicht. Natürlich hätten wir uns eine Dokumentation der Gründe für die Platin-Nichteignung gewünscht. Deshalb habe ich eben darauf hingewiesen. Herr Wörmann sagte, das haut zwar über den Daumen mit den Zahlen der Cisplatin-Nichteignung in der Versorgung halbwegs hin, aber Sie haben, wie gesagt, in die Studie primär Patientinnen und Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand eingeschlossen, sodass wir diesem Rückschluss nicht ganz folgen können.

Ich habe noch eine zweite Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das IQWiG beschreibt, dass zum dritten Datenschnitt Angaben zu Folgetherapien nach Rezidiv fehlen. Wurden Daten zur Art der ersten systemischen Folgetherapie bzw. zu den Folgetherapien allgemein auch zum dritten Datenschnitt erhoben? Falls ja, gibt es Unterschiede zu den Daten aus dem zweiten Datenschnitt? Oder ist das Bild bei den Folgetherapien hier insgesamt vergleichbar?

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

Frau Fimm (AstraZeneca): Dazu würde ich kurz ausführen. – Wir haben im Dossier dargelegt, dass die Rezidive nicht bis zum finalen OS-Datenschnitt erhoben wurden. Die liegen nur bis zum finalen DFS-Datenschnitt vor, das heißt, bis zum 11. April 2022. Dementsprechend können wir, wenn wir die Folgetherapien betrachten wollen, nur auf diesen Datenschnitt zurückgreifen. Mit den Folgetherapien, die bis zum OS-Datenschnitt erhoben wurden, können wir die Rezidive nicht in Verbindung bringen. Nichtsdestotrotz ist es aus unserer Sicht aber vollkommen ausreichend, erstens den DFS-Datenschnitt zu benutzen, und zweitens sehen wir auch im OS-Datenschnitt, wenn wir uns da die Folgetherapien anschauen, ein sehr vergleichbares Bild. Dementsprechend sehen wir auf keinen Fall eine Unsicherheit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Fimm. – Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank. Wir müssen zur Kenntnis nehmen, dass es keine entsprechenden Daten gibt.

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

Herr Dr. Jantschak: Ich sehe, Herr Dr. Eberhardt hat sich dazu auch gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so, bei mir ist er nicht. Herr Dr. Eberhardt, ich muss einmal schauen, ich habe kein X im Chat, aber ich sehe ihn auch nicht. Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Sehen Sie mich jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Können Sie mich hören?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich hatte vorhin echte Schwierigkeiten mit dem Internet. Ich hoffe, man hat mich die ganze Zeit gehört. – Ich wollte noch eine Bemerkung machen. Ich weiß nicht, weil ich vorhin nur ein paar Dinge mitbekommen habe, ob die an dieser Stelle vielleicht doch noch wichtig wird. Den Grund, warum wir der Ansicht sind, dass Osimertinib einen wichtigen Benefit für die Patienten bringt, wird man wahrscheinlich darin sehen müssen, dass Osimertinib eine sehr gute Durchdringung der Blut-Hirn-Schranke hat, und hier vor allen Dingen die zerebrale Effektivität fast einen protektiven Effekt macht.

Wir kennen das Phänomen auch von der ALK-Translokation bei dem Alectinib und vor allen Dingen jetzt bei dem Lorlatinib, aber wir kennen das auch sehr gut bei dem Osimertinib. Man muss sich eines vor Augen halten: Normalerweise würden wir adjuvant die Chemotherapie machen. Adjuvante Chemotherapie kann aber die Risikosituation einer zerebralen Metastasierung nicht protektiv verhindern. Das kennen wir aus multiplen Studien, die in der Vor-TKI-Zeit beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom durchgeführt worden sind. Selbst mit cisplatinhaltiger Kombinationschemotherapie kann man die Entwicklung einer zerebralen Metastasierung nicht verhindern.

Mit dem Osimertinib kann man aber wegen der Durchdringung der Blut-Hirn-Schranke so etwas für eine ganz lange Zeit nach hinten schieben, möglicherweise sogar für drei, fünf oder sogar noch länger. Wir haben Patienten, die wir mittlerweile so lange behandeln. Da wissen wir, dass da tatsächlich ein Effekt protektiv vorhanden ist. Wahrscheinlich ist das der Grund, warum die Overall-Survival-Daten mit dem Osimertinib so positiv herausgekommen sind. Ich wollte das nur ergänzen, um klarzumachen, wie wichtig der Effekt des Osimertinib für die Patienten ist.

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

Herr Dr. Jantschak: Ich möchte ein wenig Klarheit zu den Folgetherapien haben. Es wurde kritisiert, dass die Anzahl der Patienten, die einen TKI bekommen haben, und auch die Anzahl der Patienten, die dann mit Osimertinib behandelt wurden, gering sein soll und möglicherweise nicht dem Versorgungskontext entsprechen könnte. Dazu hätte ich gern noch einige Informationen von den Vertretern der Fachgesellschaften.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? Herr Eberhardt oder Herr Wörmann? – Herr Wörmann, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich habe leider nur die Hälfte mitbekommen. Vielleicht kann Herr Wörmann dazu etwas sagen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann nicht die fehlende Dokumentation des pharmazeutischen Unternehmens übernehmen. Der Punkt für uns wäre, und das ist vielleicht die Auffälligkeit bei der Auseinandersetzung damit: Die Rate von Patienten im Kontrollarm, die Osimertinib bekommen, scheint relativ niedrig zu sein. Der Punkt von unserer Seite ist, dass wir heute nach einer Osimertinib-Therapie regelhaft erwarten, dass eine erneute molekulare Analyse stattfindet. Wir würden entweder eine Biopsie erwarten oder eine Liquid Biopsy machen und würden danach die potenzielle Rezidivtherapie richten. Insofern sind wir nicht mehr dort, wo die Zulassungsstudie war. So haben wir es auch im Algorithmus geschrieben. Wenn ein Rezidiv auftaucht, würden wir eine Rebiopsie erwarten, um zu schauen, welches Präparat noch geeignet ist oder nicht. Das kann ich, glaube ich, nicht positiver darstellen. Wir sind bei der Stratifikation der Rezidivtherapie ein Stück weiter als die damalige Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich kann nur bestätigen, was Herr Wörmann gesagt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Es ging auch um die Frage, warum von diesem 172 Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm nur 114 eine Therapie mit einem TKI bekommen haben. Das war eher der Punkt. Es ging nicht um die Folgetherapien allgemein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich denke, man muss immer berücksichtigen, dass es lokale Rezidive oder auch zerebrale Rezidive gibt, die man mittlerweile mit einer Präzisionsstrahlentherapie behandeln würde. Oder wenn es lokale Rezidive sind, dann würde man durchaus noch einmal operieren können. Das sind Situationen, wenn die Lokalthherapie bei diesem Patienten Sinn macht, dann würde man die erst einmal präferenziell machen. Sie haben natürlich Recht, normalerweise sollte man in vielen Situationen eine Systemtherapie machen, die dann mit dem TKI Osimertinib stattfinden sollte. Aber es kann sein, dass hier doch eine Lokalthherapie präferenziell mit eingesetzt worden ist. So würde ich das vermuten.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wenn ich die Daten der CRISP-Analyse richtig kenne – Herr Griesinger wäre jetzt der optimale Ansprechpartner –, dann verlieren wir etwa 20 bis 30 Prozent Patienten pro Stufe. Was heißt das? Dass wir immer in der nächsten Stufe 20 bis 30 Prozent mit einer systemischen Therapie nicht behandeln, egal aus welchen Gründen. Das ist entweder, weil Lokalthherapie bevorzugt wird, oder weil Patienten andere Erkrankungen haben, die im Vordergrund stehen, oder weil sich Patienten entscheiden, nicht weiter systemisch behandelt zu werden. Das ist ungefähr die Hausnummer, von der wir ausgehen. Wenn ich Ihre Zahlen richtig übernehme, ich habe es nicht selbst nachgerechnet, dann liegen wir etwas oberhalb dieser Daten von Patienten, die nicht behandelt wurden. Aber zu der Studie kann ich nichts sagen, das ist nichts, was für uns verfügbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hastedt dazu.

Herr Dr. Hastedt: Dazu habe ich eine Rückfrage. Gelten diese 20 bis 30 Prozent für jede Altersklasse und jeden Allgemeinzustand? Die Versorgungspraxis ist das eine, das haben wir vorhin schon kurz andiskutiert. Wie diese Studienpopulationen gestaltet sind, ist noch eine andere Sache.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Daten, die ich gerade zitiert habe, sind aus dem CRISP-Register und da sind all comers drin, das sind nicht Studienpatienten, auch welche in schlechtem Allgemeinzustand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Danke. Die Frage ist gerade diskutiert worden.

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

Frau Johner: Ich möchte gerne an dieser Stelle anschließen. Wir haben gerade gehört, dass nicht unbedingt alle Patientinnen und Patienten eine systemische Folgetherapie benötigen. Um das konkret für die Studie ADAURA zu bewerten, bräuchten wir die Angaben dazu, in welchem Tumorstadium sich diese Patientinnen und Patienten nach Rezidiv befunden haben. Wir haben hierzu keine Daten vom pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben lediglich die Angabe dazu, wie viele Patientinnen und Patienten ein Fernrezidiv hatten. Für diese spezifischen Patientinnen und Patienten wiederum wäre es interessant zu wissen, welche Therapie sie bekommen haben. Daher meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, warum sie uns diese Daten nicht vorgelegt haben. Das wäre meine erste Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU?

Frau Specht (AstraZeneca): In dem Detail haben wir uns die Daten nicht angeschaut. Die Auswertung liegt uns nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das nehmen wir zur Kenntnis. Frau Johner, bitte.

Frau Johner: Genau, das müssen wir so zur Kenntnis nehmen. Ich möchte an die Diskussion um Osimertinib anschließen, in der wir gehört haben, dass der Anteil wahrscheinlich eher niedrig erscheint. Wir haben uns die Daten aus dem CRISP-Register angeschaut, die der pharmazeutische Unternehmer vorgelegt hat. Auch dort zeigt sich, dass in der Versorgung anscheinend ab 2020 der Anteil von Osimertinib bei circa 60 Prozent lag. In der Studie ADAURA haben lediglich 18 Prozent der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv Osimertinib als Folgetherapie erhalten. Von uns wäre die Frage an die Kliniker gewesen, die aber, denke ich, schon beantwortet ist, inwieweit sie diesen Einsatz an Folgetherapien in der Studie ADAURA als adäquat erachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es noch Ergänzungen, Herr Wörmann, Herr Eberhardt?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Von meiner Seite eigentlich nicht. Ich glaube, es ist so, wie wir es gesagt haben. Das klingt schon arrogant. Es ist ein wenig Geschichte der Medizin. Wir würden heute wirklich anders vorgehen. Einem Patienten, der kein Osimertinib bekommen hat, würden wir das Osimertinib im Rezidiv geben. Aber wir haben die Situation heute nicht mehr, dass nach den Zulassungsdaten von vor vier Jahren diese Patienten ohne Osimertinib kommen. Das heißt, wir können heute nicht mehr sagen, es müsste schon jemand sein, der adjuvant nicht behandelt wurde, und bei dem wir heute sagen, wie viel bekommt er vom Osimertinib, dann würden wir sagen, die haben einen höheren Prozentsatz. Aber wir würden diese Patienten heute nicht mehr sehen, weil wir so beeindruckt von den damaligen Daten zum Event-Free-Survival waren.

Vielleicht kann ich trotzdem ergänzen, warum diese Nutzenbewertung nachträglich noch einen Wert für uns hat. Wir haben die grundsätzliche Frage bei adjuvanten Therapien, ob sie dahin gehend Sinn macht, dass wir Patienten mit einer Therapie belasten, und ob nicht dieselbe Prognose herauskommen würde, wenn wir nur im Rezidiv behandeln würden. Deshalb sind die Daten zum Event-Free-Survival für uns relevant, dass doch herauskommt, dass es einen hochsignifikanten Unterschied macht, ob man das Rezidiv verhindert oder ob man es spät behandelt. Herr Eberhardt hat gerade auf die für die Patienten relevante Bedeutung der Hirnmetastasen hingewiesen. Deshalb fühlen wir uns nachträglich bestätigt, gesagt zu haben, das Event-Free-Survival war ein valider Endpunkt in der ersten Nutzenwertung und hat uns auch in den Leitlinien geleitet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eberhardt, Ergänzungen von Ihnen?

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Keine Ergänzung. Ich muss leider gestehen, ich habe nur die Hälfte von beiden gehört, sowohl von Frau Johner als auch von Bernhard. Ich habe ein superschlechtes Internet hier in der Uniklinik Essen. Das tut mir leid.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das Ruhrgebiet ist Metropolregion, aber es gibt offensichtlich doch noch Dinge zu verbessern. Wir arbeiten daran. In 20 Jahren funktioniert es.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Leider noch ein Stiefkind der Digitalisierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Johner, bitte.

Frau Johner: Ich habe noch eine Nachfrage zu den Rezidiven. Diesem Endpunkt haben Sie gerade eine sehr große Bedeutung beigemessen. Wir haben gehört, dass dieser Endpunkt nicht über den kompletten Studienzeitraum beobachtet wurde, sondern die Beobachtung geplant circa ein Jahr vorher beendet wurde. Wir haben in unserem Bericht beschrieben, dass wir entsprechend eine Unsicherheit sehen, inwieweit wir die beobachteten Effekte für

diesen Endpunkt wirklich auf den gesamten Studienzeitraum übertragen können. Das möchte ich doch einmal insofern einordnen, als dass sich uns insbesondere für die Interventionsseite die Frage gestellt hat, ob nach Absetzen der Therapie mit Osimertinib, die für drei Jahre gegeben wird, die Rezidive tatsächlich verhindert werden können oder nur verzögert auftreten. In der Literatur wird stellenweise diskutiert, dass für verschiedene EGFR-TKI beobachtet wurde, dass sie zwar während der aktiven Behandlung eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens bewirken konnten, aber nach Absetzen der aktiven Behandlung in der adjuvanten Phase diese Vorteile wieder abgeklungen sind.

Zum einen wäre meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, ob es einen Grund gibt, warum Sie die Rezidive nicht bis zum letzten Datenschnitt weiter beobachtet haben, und die andere Frage an die Kliniker, ob Sie diese in der Literatur beschriebenen Anstiege an Rezidiven nach Absetzen der Therapie in der adjuvanten Phase auch aus ihrer klinischen Praxis beobachten konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zuerst pU und dann die beiden Kliniker.

Frau Fimm (AstraZeneca): Zu der Frage, warum die Rezidive nicht bis zum Ende erhoben wurden: Es handelt sich um den primären Endpunkt, und da war per Protokoll geplant, dass der ausgewertet wird bis zu 60 Prozent Datenreife. Das ist dann auch geschehen. Aus unserer Sicht ist das total ausreichend, um Rezidive untersuchen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zweiter Teil an die Kliniker. Haben Sie dazu auch Erkenntnisse, Herr Wörmann?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wenn ich eine Rückfrage stellen darf, Frau Johner: Das sind Daten zum EGFR-positiven, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einem Anstieg von Rezidiven nach Absetzen der adjuvanten Therapie?

Frau Johner: Genau. Es ist eine Publikation, in der das mit Verweis auf andere EGFR-TKI-Studien diskutiert wird, in denen diese Anstiege auch beobachtet worden wären. In unserer Bewertung haben wir uns die Kaplan-Meier-Kurven spezifisch von der ADAURA-Studie angesehen und konnten dort nach dieser dreijährigen Behandlungszeit mit Osimertinib einen leichten Anstieg der Rezidive beobachten. Eigentlich würde man ein Plateau erwarten. Aber wir sind nichtsdestotrotz aufgrund der Beobachtungsdauer der Patienten zu der Schlussfolgerung gekommen, dass wir den Vorteil, den wir sehen, für interpretierbar halten. Wir haben uns nur dafür interessiert, ob Sie diese Beobachtung, die in der Literatur diskutiert wird, auch in der klinischen Praxis sehen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wenn ich es mir erlauben darf, würde ich noch ein wenig Rationale – –Wir haben ehrlicherweise noch nicht einmal einen anderen EGFR-TKI, der in der adjuvanten Situation bei anderen Tumoren bekannt zugelassen ist. Auf welchen bezieht sich das? Welche EGFR-TKI sind woanders adjuvant zugelassen, auf die man sich beziehen könnte?

Frau Johner: Das waren, wenn ich das gerade richtig im Kopf habe, Erlotinib und Gefitinib.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): In der adjuvanten Situation?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Wir würden nicht mit Erlotinib und Gefitinib adjuvant behandeln. Das ist, glaube ich, die Frage, auf die sich Herr Wörmann bezieht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich will Sie nicht unter Druck setzen, Frau Johner, aber ich habe ein Problem damit, solche Querverweise mit relativ dünnen Daten zu machen. Für uns ist das ein riesiges Thema mit der Frage, wie lange wir adjuvant behandeln müssen, einmal, ob wir adjuvant behandeln, aber vor allem, wie lange wir adjuvant behandeln müssen. Sind die drei Jahre, die einmal festgelegt wurden, vielleicht eine Übertherapie? Verzögern wir wirklich nur für eine gewisse Zeit? Aber das ist dieselbe Diskussion, die wir sehr intensiv in

anderen Situationen des Mammakarzinoms, adjuvant, und anderen Tumoren oder Immuncheckpoint-Inhibitoren diskutiert haben. Im Moment wäre meine Lesart, dass wir nicht von anderen Arzneimitteln übergehen dürfen, weil sie in der Wirksamkeit sehr unterschiedlich sind.

Beispielsweise haben TKI, Multi-Kinase-TKI, EGFR-TKI, eine andere Blut-Hirn-Schranken-Aktivität oder Permeabilität. Deshalb finde ich das etwas schwierig. Ich finde es absolut notwendig, dass wir die Osimertinib-Daten langfristig anschauen. Aber ich würde mich sehr schwer tun, indirekte Hinweise aus anderen Präparaten zu übernehmen. Das Eis erscheint mir zu dünn. Unsere Lesart war bisher, dass es kein signifikanter Anstieg gewesen ist, also nicht so ein Sprunganstieg, wie wir erwarten würden, wenn wir sagen würden, es ist wirklich nur für drei Jahre in der Aktivität gehemmt worden, und dann fangen die an, egal, wo sie sitzen, wieder zu proliferieren. Das können wir aus den Daten, auch auf unseren Kongressen, bisher nicht sehen. Auch nicht die späten ... (akustisch unverständlich). So kann ich es auch nicht aus dem „New England Journal of Medicine“-Paper von 2023 herauslesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich kann das auch nur so bestätigen.

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

Frau Johner: Vielen Dank für die Ausführungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe keine weiteren Fragen mehr. Dann gebe ich Ihnen, Frau Specht, noch einmal das Wort.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Wir haben viel und ausreichend diskutiert. Ich möchte noch einmal einige Punkte erwähnen. Wie eingangs gesagt, ist das langfristige Therapieziel in dieser Situation die langfristige Vermeidung von Rezidiven. Das wurde auch von den Klinikern betont. Hier sehen wir mit den reifen Daten eine Nachbeobachtung von mindestens drei Jahren und teilweise sogar über vier Jahre hinaus. Das sind robuste Daten, die klar die Ableitung des Zusatznutzens für die Rezidive erlauben. Zudem können wir das positive und das erhebliche OS in diesem Therapiesetting nicht außer Acht lassen.

Etwas angerissen haben wir das Thema der Vortherapien und wie entschieden wurde, ob und welche Patienten die adjuvante Chemotherapie bekommen. Dazu möchte ich noch einmal ausführen. Wie mein Kollege gesagt hat, wird die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie in einem Tumorboard beschlossen. Die adjuvante Chemotherapie stellt seit Jahren einen absoluten Standard dar. Es wäre gemäß der Good Clinical Practice eigentlich nicht anzunehmen, dass ein Patient, der für eine adjuvante Chemotherapie infrage kommt und für diese geeignet ist, diese nicht bekommen würde. Das heißt, diese Entscheidung wird einmal separat getroffen.

Gemäß der Einschlusskriterien der ADAURA-Studie wurden die Patienten eingeschlossen, die eine adjuvante Chemotherapie, wenn diese für sie infrage kam, abgeschlossen haben. Dann wird separat die Frage gestellt, ob ein Einschluss in die Studie sinnvoll ist oder nicht. Wir haben hier eine Studie mit einem Placebo-Vergleich. Das heißt, einen Patienten, der sich vor mehreren Jahren, als die ADAURA-Studie begonnen hat, für die adjuvante Chemotherapie als geeignet dargestellt hätte, in die ADAURA-Studie zu randomisieren mit dem potenziellen Placebo-Arm, das wäre aus unserer Sicht unethisch, sodass alle Patienten, die für eine adjuvante Chemotherapie indiziert sind, diese auch bekommen haben müssen.

Das wäre mein Schlussplädoyer. An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen Beteiligten für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich sehe gerade, Herr Jantschak, dass Sie sich noch einmal gemeldet hatten. Ist das noch eine Frage, die Sie stellen wollten, die ich übersehen habe?

Herr Dr. Jantschak: Ja, ich hatte das X in den Chat gesetzt, aber nicht auf Enter gedrückt. Ich habe eine Frage an die Kliniker, die die Patienten behandeln. Wie gut wird bei diesem doch relativ großen Kollektiv diese drei Jahre Dauertherapie mit Osimertinib toleriert? Das ist doch länger, als wir das in den metastasierten Situationen kennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön – Herr Wörmann, Herr Eberhardt, wer kann? – Herr Eberhardt, Sie haben jetzt den Finger gehoben.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Die Langzeittherapie mit Osimertinib wird erstaunlich gut toleriert. Wir haben über Gefitinib und Erlotinib gesprochen, und wir haben früher auch das Afatinib eingesetzt. Mit diesen Medikamenten war tatsächlich so eine Langzeitbehandlung nicht oder fast nicht möglich. Es gab viele multiple Probleme mit Haut, mit Diarrhoe. Es war ganz schwierig, mit Hautklinikern zu behandeln und die Patienten so lange auf Therapie zu halten. Das ist bei dem Osimertinib tatsächlich möglich. Meine längste Patientin hat in einer Stadium-IV-Situation schon 13 Jahre um. Ich meine, das zeigt, dass hier eine Langzeitbehandlung auch in der adjuvanten Situation möglich ist, weil die Nebenwirkungen in der adjuvanten Situation genauso wenig sind, wie sonst in der Stadium-IV-Situation.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe keine Ergänzung. Wir haben das intensiv bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren verfolgt, bei denen wir gesehen haben, dass bis zu 30 Prozent abbrechen. Ganz vorsichtig, das sind keine Registerdaten. Uns scheint die Abbruchrate hier deutlich geringer zu sein. Aber Zahlen habe ich dazu nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Dann können wir diese Anhörung an der Stelle beenden. Ich bedanke mich bei den beiden Klinikern und dem pharmazeutischen Unternehmer für die Beantwortung der Fragen. Wir werden das zu diskutieren haben. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Danke.

Schluss der Anhörung: 13:11 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: 2024-B-049-z Osimertinib

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

Osimertinib

[zur adjuvanten Behandlung des NSCLC mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR)]

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.

Post-operative (adjuvante) Strahlentherapie (Stadium III)

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:

Osimertinib: Beschluss vom 16.12.2021

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 L01EB04 Tagrisso	Zugelassenes Anwendungsgebiet: TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.
Zytostatika	
Cisplatin L01XA01 PlatiCept	Lungenkarzinom (kleinzellig und nicht kleinzellig): Im Rahmen von etablierten Kombinationstherapien mit anderen Chemotherapeutika oder zusätzlich zu einem entsprechenden chirurgischen Eingriff und/oder einer Radiotherapie. Cisplatin mit Paclitaxel ist eine etablierte Kombinationschemotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms.
Vinorelbin L01CA04 Navelbine	Vinorelbin ist bei erwachsenen Patienten angezeigt zur Behandlung von: als adjuvante Behandlung von nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie
Antikörper	
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1).

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-049z (Osimertinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 26. März 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	17
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	34
Referenzen.....	37

Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CI/KI	Konfidenzintervall
CRS	neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant radiotherapy
CrI	Kredibilitätsintervall
CSC	neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant chemotherapy
DFS	Disease-free survival
EBMC	Evidence Based Medicine Committee
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LA	Locally advanced
LRFS	Local-regional recurrence survival
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
NSCLC	Non-small cell lung cancer
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PD-L1	Programmed cell death ligand-1
PFS	Progression Free Survival
PORT	Postoperative radiation therapy
RCT	Randomized Controlled Trial
SAE	Serious Adverse Event
TNM	Tumor, Nodes, Metastases
WHO	World Health Organization

1 Indikation

zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen

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.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 13.06.2023 durchgeführt, die folgende am 27.11.2023. 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 2689 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. Nachträglich wurde die aktualisierte S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie vom März 2024 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 10 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Wang Z et al., 2022 [10].

The efficacy of postoperative radiotherapy for patients with non-small cell lung cancer: An updated systematic review and meta-analysis

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Wang L et al., 2023 [9]

Fragestellung

The present study reassessed the overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) data to investigate whether PORT can improve survival in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) patients.

Methodik

Population:

- patients with NSCLC who underwent a complete resection

Intervention/Komparator

- PORT

Endpunkte:

- kein PORT

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis Juli 2021 (PubMed, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and Embase)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool (RCTs); Newcastle Ottawa scale (Kohortenstudien)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=13 RCTs (N=1318)
- n=19 retrospektive Studien

Charakteristika der Population:

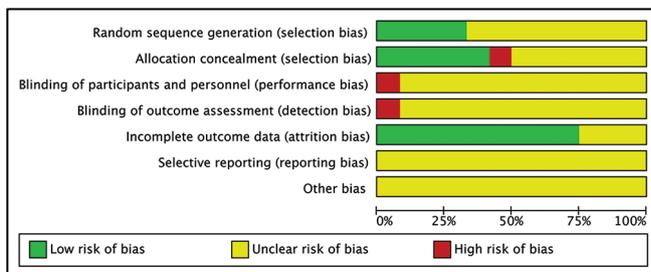
Table 1: Characteristics of the included studies

Author/year	Continent	No. of PORT/non-PORT	Study type	Pathology	Chemotherapy	Dose	NOS score
Weisenburger 1986 ^[18]	America	110/120	RCT	II-III	None	TD: 50 Gy	-
Debevec 1996 ^[19]	Europe	35/39	RCT	IIIA-pN2	None	TD: <50 Gy	-
Lafitte 1996 ^[20]	Europe	60/72	RCT	T2 N0 M0	None	-	-
Stephens 1996 ^[21]	Europe	154/154	RCT	T1-2 N1-2 M0	None	TD: <50 Gy	-
Mayer 1997 ^[22]	Oceania	83/72	RCT	T1-3 N0-2	None	-	-
Dautzenberg 1999 ^[23]	Europe	373/355	RCT	I-III	Unknown	TD: 60 Gy	-
Feng 2000 ^[24]	Asia	134/162	RCT	pN1-pN2	Unknown	TD: 60 Gy	-
Trodella 2002 ^[25]	Europe	46/52	RCT	I	Unknown	TD: 50.4 Gy	-
Perry 2007 ^[26]	America	19/18	RCT	IIIA-pN2	POCT	TD: 50 Gy	-
Shen 2013 ^[27]	Asia	66/69	RCT	IIIA-pN2	POCT	TD: 50.4 Gy	-
Sun 2017 ^[28]	Asia	51/50	RCT	IIIA-pN2	POCT	-	-
Hui 2021 ^[8]	Asia	184/180	RCT	IIIA-pN2	POCT	TD: 50 Gy	-
Pechoux 2020 ^[7]	France	249/252	RCT	pN2	Unknown	TD: 54 Gy	-
Matsuguma 2008 ^[29]	Asia	45/46	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	MD: 50.4 Gy	7
Zou 2010 ^[30]	Asia	104/79	RS	III-pN2	POCT	MD: 50 Gy	7
Dai 2011 ^[31]	Asia	96/125	RS	IIIA-pN2	POCT	TD: 60 Gy	7
Wisnivesky 2012 ^[32]	America	810/597	RS	IIIA-pN2	POCT	-	7
Kim 2014 ^[33]	Asia	38/111	RS	pN2	POCT	MD: 54 Gy	7
Feng 2015 ^[34]	Asia	70/287	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	MD: 50.4 Gy	7
Robinson 2015 ^[35]	Asia	1850/2633	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	MD: 54 Gy	6
Herskovic 2017 ^[36]	America	516/2175	RS	IIIA-pN2	POCT	MD: 54 Gy	7
Park 2017 ^[37]	Asia	155/85	RS	IIIA-pN2	POCT	TD: 50 Gy	7
Wang 2017 ^[38]	Asia	1198/2179	RS	IIIA-pN2	Unknown	-	7
Wei 2017 ^[39]	Asia	1244/2090	RS	IIIA-pN2	Unknown	-	7
Pang 2017 ^[40]	Asia	9040/5419	RS	IIIA-cN2	Unknown	-	7
Xu 2018 ^[41]	Asia	89/156	RS	pN2	Not clearly stated	MD: 50.4 Gy	6
Kou 2018 ^[42]	Asia	1100/1100	RS	III-pN2	Unknown	-	7
Bao 2019 ^[43]	Asia	112/103	RS	ypN2	Neoadjuvant chemotherapy	-	7
Men 2019 ^[44]	Asia	341/1093	RS	pN2	Unknown	-	7
Wang 2019 ^[45]	Asia	32/87	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	-	7
Gao 2020 ^[46]	Asia	1568/1877	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	-	6
Mankuzhy 2020 ^[47]	America	4269/4779	RS	pN2	Not clearly stated	-	7

MD=median radiation dose, POCT=postoperative chemotherapy, RCT=randomized controlled trial, TD=total radiation dose. None, none of the patients received chemotherapy; unknown, chemotherapy was not reported in the literature, RS=Retrospective cohort study

Qualität der Studien:

- RCTs:



- Retrospektiven Studien → siehe Table 1

Studienergebnisse:

- OS and DFS

- OS data were obtained from 31 studies, and DFS data were extracted from 16 studies. PORT, in comparison with the non-PORT group, improved DFS in NSCLC patients (16 studies with 4111 patients; HR: 0.84, 95% CI: 0.75–0.93). But PORT did not reveal an evident difference in OS when compared with the non-PORT group (31 studies with 49,342 patients; HR: 0.94, 95% CI: 0.86–1.04). The random-effects model was used because the heterogeneity test result of OS was significant, while DFS revealed small heterogeneity when fixed-effect model was used

- OS by chemotherapy

- 10 and five studies reported the efficacy of PORT in NSCLC patients who did not receive POCT and who received POCT, respectively. In patients who did not receive

POCT, the combined HR was 1.03 and the 95% CI was 0.84–1.23, indicating no difference. A survival benefit was detected for PORT in patients who underwent POCT (HR: 0.89, 95% CI: 0.80–0.98), and the heterogeneity was moderate.

- **OS by pathology type**

- PORT significantly promoted OS (HR: 0.89, 95% CI: 0.83–0.96) in patients with pathologic lymph node stage of pN2 (22 studies with 32,719 patients). The remaining studies on patients with other pathologic types (nine studies with 16,623 patients) showed a significant heterogeneity. The pooled HR was 1.10, and the 95% CI was 0.92–1.31.

- **OS by study type**

- 19 retrospective studies that included 46,682 patients and 12 RCTs that included 2660 patients were used to explore the efficacy of PORT in NSCLC patients. No significant difference was observed in both RCTs and retrospective studies. The pooled HR for OS in retrospective cohort studies was 0.9 (95% CI: 0.80–1.01). The combined HR for RCT studies was 1.07, and the 95% CI was 0.91–1.25

Fazit der Autoren

Our findings illustrate that in the postoperative treatment for patients with stage III-N2 NSCLC, PORT contributes to a significantly increased DFS and LR and may not associate with an improved OS, indicating a cautious selection.

Kommentare zum Review

- Vielzahl an Studien aus Asien
- Gepoolte Effektschätzer unter Einschluss nicht-randomisierter Studien zeigen gleichgerichtete Ergebnisse für OS wie die Effektschätzer für RCT
- Aussagen für OS-Vorteil nach Pathologietyp schwierig, da keine Auswertung nach Studientyp vorliegt.

Pang L-L et al., 2022 [6].

Investigation of the optimal platinum-based regimen in the postoperative adjuvant chemotherapy setting for early-stage resected non-small lung

Fragestellung

Hence, we conducted this systematic review and network meta-analysis (NMA) aiming to compare the efficacy and safety of different platinum adjuvant chemotherapy regimens.

Methodik

Population:

- Patients with completely **resected NSCLC (squamous and non-squamous) at stage IB–IIIA**

Intervention/ Komparator:

- postoperative platinum chemotherapy regimen with observation-controlled group or those concerning two platinum chemotherapy regimens head-to-head comparison; given that vinorelbine, etoposide, pemetrexed, docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, vindesine are currently commonly used in the routine clinical practice, the counterpart of the platinum doublet including these above-mentioned drugs were considered

eligible; and a platinum triplet must be a platinum doublet combined with anti-angiogenesis drug

Endpunkte:

- relapse-free survival (RFS), OS, 2-year, 3-year, 5-year RFS rate and OS

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis März 2021 (PubMed, EMBASE, and The Cochrane Library, Web of Science and Scopus)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n= 20 RCTs (N=5483)

Charakteristika der Population:

- 11 RCTs compared the postoperative platinum chemotherapy regimen with the observation-controlled group
- 9 RCTs comparing two platinum chemotherapy regimens head-to- head.

Trail	Publication year	Country of region	Chemotherapy regimes	Sample size	Median follow-up (months)	Phase	Radiotherapy	Patients characteristics (Pathology; stage, PS)	Age	Sex
ANITA ²⁷	2006	Multicentre	Cisplatin 100 mg/m ² + vinorelbine 30 mg/m ² vs observation	840 (407 vs 433)	76	III	Not mandatory.	NSCLC; stage IB-IIIa	59 (32-75) vs 59 (18-75)	85% vs 87%
Big-lung-trial ²⁸	2003	UK	Cisplatin 80 mg/m ² + vinorelbine 30 mg/m ² vs observation	66 (37 vs 29)	58.8	-	Not mandatory	NSCLC; stage I-III	/	/
CALGB 9633 ¹⁰	2004	North Carolina	Carboplatin (AUC-6) + paclitaxel 200 mg/m ² vs observation	344 (173 vs 171)	74	III	Not mentioned	NSCLC; T2 with pathologically negative lymph nodes	61 (34-78) vs 62 (40-81) (range)	65% vs 63%
CSLC0201 ²⁸	2016	China	Carboplatin + docetaxel vs observation	82 (43 vs 39)	132	-	Not mentioned	NSCLC; stage IB-IIIa	/	/
NATCH ³⁹	2010	Multi Centre	Carboplatin (AUC-6.0) + paclitaxel 200 mg/m ² vs observation	423 (211 vs 212)	51	III	Postoperative radiotherapy was allowed in patients with pathologic N2 disease.	NSCLC; stage IA with tumour size more than 2 cm, IB, II or T3N1	64 (33-81) vs 64 (36-89) (range)	86% vs 88%
Barlesi et al ¹¹	2015	France	Cisplatin 75 mg/m ² + gemcitabine 1250 mg/m ² vs cisplatin 75 mg/m ² + docetaxel 75 mg/m ²	136 (67 vs 69)	20.2	-	Not mandatory.	NSCLC; stage IB-III	57 (44-74) vs 57 (36-71)	75% vs 74%
HOT0703 ²⁸	2020	Japan	Cisplatin 40 mg/m ² + gemcitabine 1000 mg/m ² vs carboplatin (AUC-5) + gemcitabine 1000 mg/m ²	102 (51 vs 51)	69.6	II	Not mentioned	NSCLC; stage IB-IIIa	63 (40-72) vs 64 (36-74) (range)	67% vs 63%
IALT ²⁰	2004	France	Cisplatin 100 mg/m ² + vinorelbine 30 mg/m ² vs observation	500 (248 vs 262)	49.2	-	Not allowed.	NSCLC; stage I, II or III	/	/
JBR10 ²⁵	2005;2010	North American	Cisplatin + vinorelbine vs observation	482 (240 vs 242)	111.6	III	Not mentioned	NSCLC; stage IB (T2N0) or II (T1-2N1)	61 (35-82) vs 60.5 (34-78)	64% vs 66%
JCOG9304 ²³	2003	Japan	Cisplatin 80 mg/m ² + vindesine 3 mg/m ² vs observation	159 (59 vs 60)	-	-	Not mentioned	NSCLC; N2	62 (41-75) vs 62 (43-74)	68% vs 62%
Jing Wang et al ²³	2012	China	Cisplatin 80 mg/m ² + vinorelbine 30 mg/m ² vs observation	451 (225 vs 226)	46	-	Not mentioned	NSCLC; stage I, II and IIIa	55 (38-83) vs 58 (38-82)	71% vs 75%
JIPANG ²⁴	2020	Japan	Cisplatin 75 mg/m ² + pemetrexed 500 mg/m ² vs cisplatin 80 mg/m ² + vinorelbine 25 mg/m ²	804 (402 vs 402)	45.2	III	Not allowed	Non-squamous NSCLC; N2 stage II or IIIa	65 (58-69) vs 64 (57-67)	60% vs 58%
Roselli et al ²⁴	2006	Italy	Cisplatin 100 mg/m ² + etoposide 120 mg/m ² vs observation	140 (70 vs 70)	40.31	-	Not mentioned	NSCLC; stage IB disease (pT2N0)	64.7±9.9 vs 62.9±9.2	91% vs 76%
JLCSGS ²⁵	1993	Japan	Cisplatin 80 mg/m ² + vindesine 3 mg/m ² vs observation	181 (90 vs 91)	31.2	-	Not mentioned	NSCLC; stage III	56.3±9.1 vs 58.9±8.4	77% S. 87%
Chen et al ¹¹	2015	China	Cisplatin 75 mg/m ² + docetaxel 75 mg/m ² vs cisplatin 75 mg/m ² + gemcitabine 1250 mg/m ²	92 (45 vs 47)	22	-	Not mentioned	NSCLC; stage II-III	55 (32-67) vs 56 (31-67) (range)	84% vs 87%
Schmid-Bindert et al ²⁸	2015	Germany, France, and Spain	Cisplatin 75 mg/m ² + pemetrexed 500 mg/m ² vs carboplatin (AUC-5) + pemetrexed 500 mg/m ²	112 (63 vs 59)	-	II	Not-mentioned	NSCLC; stage IB, IIA or IIB	61 (44-75) vs 59 (43-69)	78% vs 70%
TORG0503 ²⁶	2019	Japan	Cisplatin 80 mg/m ² + docetaxel 60 mg/m ² vs carboplatin AUC-6+Paclitaxel 200 mg/m ²	111 (58 vs 53)	-	II	Not mentioned	NSCLC; stage IB, II and IIIa	63 (33-70) vs 59 (34-70)	60% vs 66%

Trail	Publication year	Country of region	Chemotherapy regimes	Sample size	Median follow-up (months)	Phase	Radiotherapy	Patients characteristics (Pathology; stage, PS)	Age	Sex
TREAT ²⁹	2015	German	Cisplatin 50 mg/m ² + vinorelbine 25 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ² + pemetrexed 500 mg/m ²	132 (67 vs 65)	36 m	II	Not allowed	NSCLC; stages IB, IIA, IIB,	58 (40-73) vs 60 (38-74)	72% vs 77%
Yanzhuo Yang et al ²⁰	2012	China	Carboplatin (AUC-5-6) + docetaxel 75 mg/m ² + endostar 15 mg vs carboplatin+docetaxel	76 (38 vs 38)	22	-	Not mentioned	NSCLC; stage IB-III	55.6 (36-74) vs 60.2 (45-77)	31% vs 27%
Chen et al ²⁷	2017	China	Cisplatin 75 mg/m ² + vinorelbine 25 mg/m ² + endostar 7.5 mg/m ² vs cisplatin+vinorelbine	250 (125 vs 125)	60	III	Not mentioned	NSCLC; stage IB to IIIa	58 (33-75) vs 55.5 (37-71)	66% vs 67%

AUC, area under the curve; NSCLC, non-small cell lung cancer; PS, performance status.

Qualität der Studien:

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ANITA	?	?	?	?	?	?	?
Big-lung-kill	?	?	?	?	?	?	?
CALGB9333	?	?	?	?	?	?	?
CSLC0201	?	?	?	?	?	?	?
Enriquez-Fajó 2010	?	?	?	?	?	?	?
Fabrice-Bireaud 2015	?	?	?	?	?	?	?
Genelot-Schmid-Binder 2015	?	?	?	?	?	?	?
HQ10103	?	?	?	?	?	?	?
JAL1	?	?	?	?	?	?	?
JBR-10	?	?	?	?	?	?	?
JCOG9304	?	?	?	?	?	?	?
Jing-Wang	?	?	?	?	?	?	?
JPPANG	?	?	?	?	?	?	?
Mario-Roselli 2006	?	?	?	?	?	?	?
Mitsu-Chia 1993	?	?	?	?	?	?	?
Quheng-dan 2015	?	?	?	?	?	?	?
TONG9303	?	?	?	?	?	?	?
TREAT	?	?	?	?	?	?	?
Yardho-Yang 2012	?	?	?	?	?	?	?
Zhwei-Chen 2017	?	?	?	?	?	?	?

Studienergebnisse:

- The chemotherapy group had a significant RFS and OS advantage compared with the observation group (HR 0.67; 95% CI 0.56 to 0.81, $p < 0.0001$; HR 0.80; 95% CI, 0.73 to 0.88, $p < 0.0001$, respectively).
- Compared with the observation arm, only the 'cisplatin_vinorelbine' regimen had a significant RFS and OS advantage (HR 0.63; 95% CI 0.43 to 0.87; HR 0.74; 95% CI 0.63 to 0.87, respectively) while the remaining chemotherapy regimens had no significant difference of efficacy compared with the observation group.
- In terms of the safety of adjuvant chemotherapy, the incidence of haematological toxicities and nausea/vomiting was not significantly higher in the 'cisplatin_vinorelbine' arm than in other chemotherapy group.

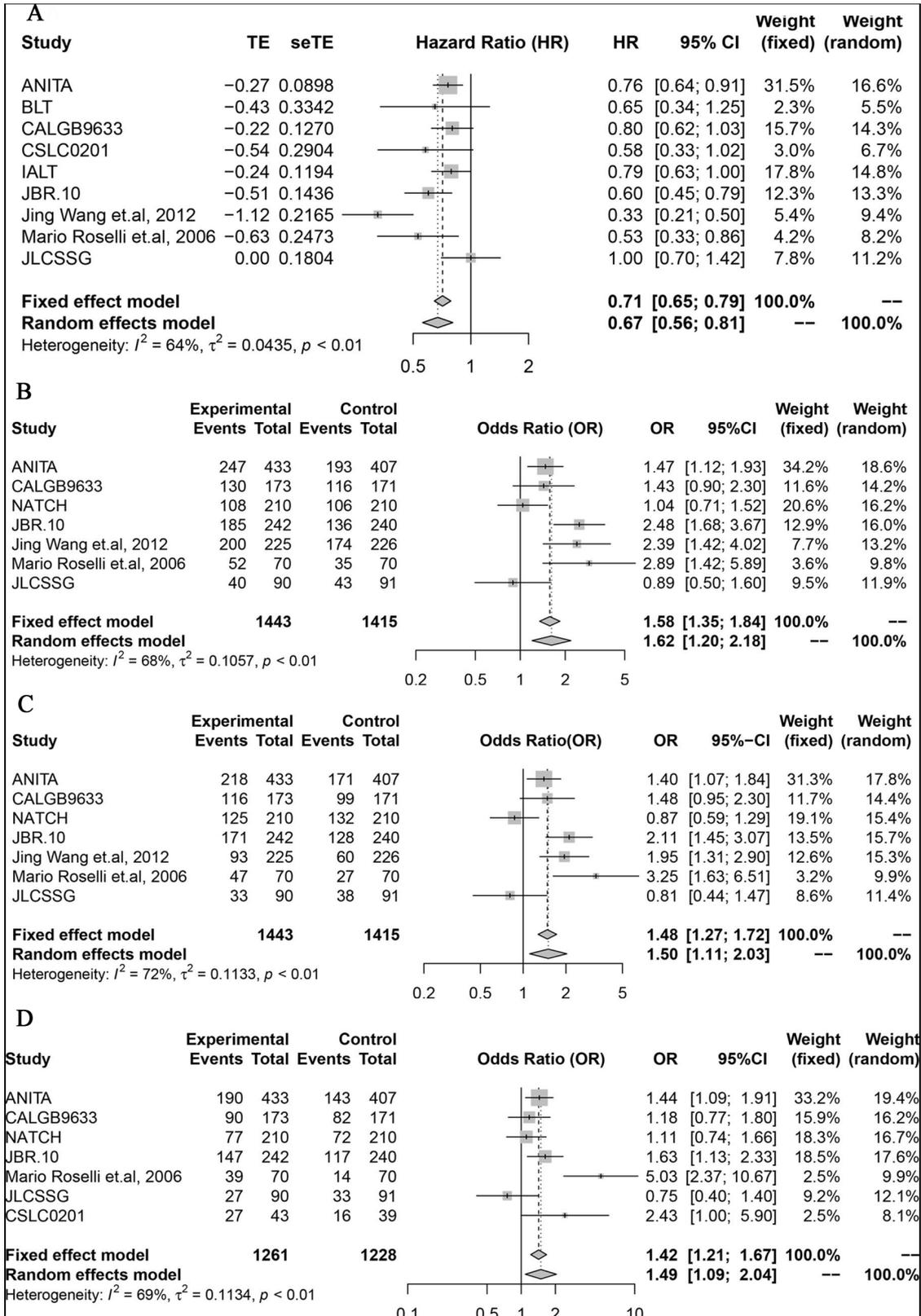


Figure 2 (A) The efficacy of platinum-based postoperative adjuvant chemotherapy in improving the RFS compared with the observation group. (B) A 2-year RFS rate of the chemotherapy arm in comparison with the observation arm. (C) A 3-year RFS rate of the chemotherapy arm in comparison with the observation arm. (D) A 5-year RFS rate of the chemotherapy arm in comparison with the observation arm. RFS, relapse-free survival.

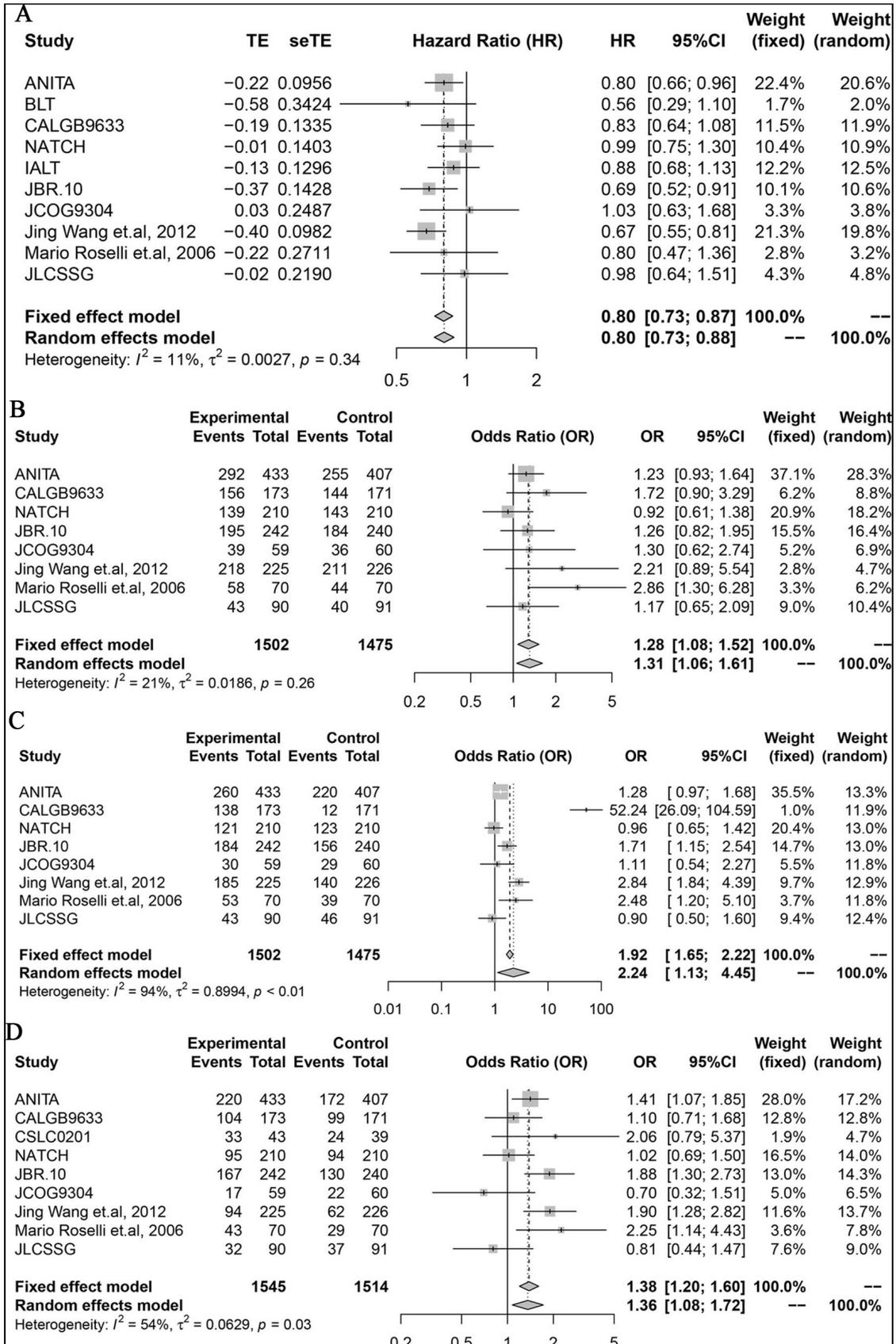


Figure 4 (A) The efficacy of platinum-based postoperative adjuvant chemotherapy in improving the OS compared with the observation group. (B) A 2-year OS rate of the chemotherapy arm compared with the observation arm. (C) A 3-year OS rate of the chemotherapy arm compared with the observation arm. (D) A 5-year OS rate of the chemotherapy arm compared with the observation arm. OS, overall survival.

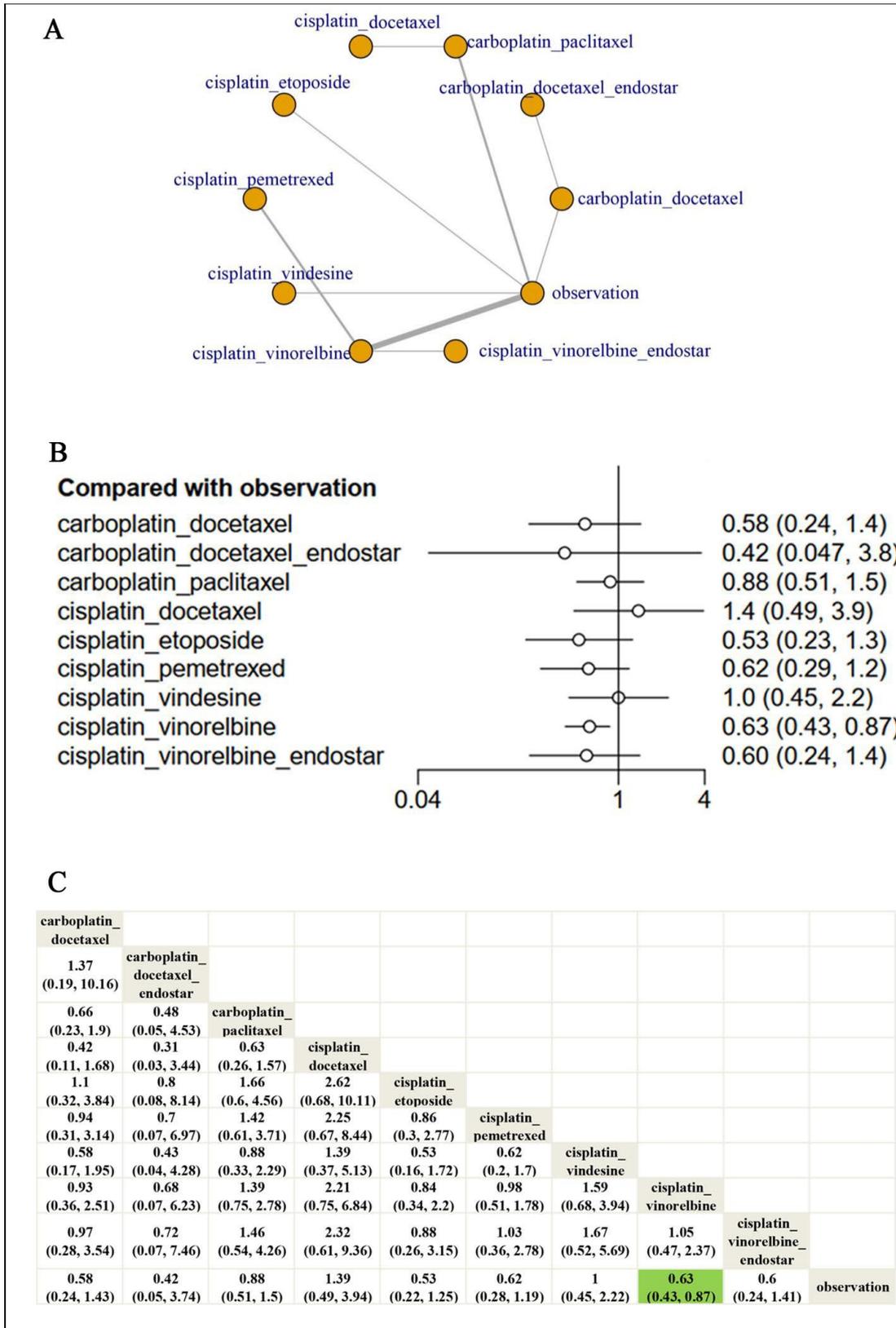


Figure 5 (A) Network evidence of the comparisons for the best adjuvant chemotherapy concerning OS. (B) Forest plots of the comparisons for the different cytotoxicity chemotherapy regimens concerning OS. (C) The league table of the comparisons for the different cytotoxicity chemotherapy regimens concerning OS. OS, overall survival; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this study summarised the adjuvant cytotoxicity chemotherapy regimens for patients with early-stage resected NSCLC. Research on adjuvant cytotoxicity chemotherapy might be an out-of-date topic but numerous NSCLC patients could obtain benefit from the optimal cytotoxicity chemotherapy regimen. 'Cisplatin_vinorelbine' had a significant survival advantage with a relatively good safety profile in the adjuvant setting while the 'cisplatin_pemetrexed' arm was not superior to the other therapeutic methods in improving survival.

Lei T et al., 2021 [2].

Postoperative radiotherapy for patients with resectable stage III-N2 non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

Meta-analysis to reassess the data of PORT in stage III-N2 NSCLC patients, to figure out whether these patients can benefit from PORT.

Methodik

Population:

- completely resected III-N2 NSCLC patients

Intervention/Komparator

- postoperative radiotherapy ((neo-) adjuvant chemotherapy was allowed)

Endpunkte:

- overall survival (OS) or disease-free survival (DFS) or local-regional recurrence survival (LRFS)

Recherche/Suchzeitraum:

- EMBASE, PubMed, and the Cochrane Library published studies before November 6, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- seven randomized controlled trials (1,318 participants)

Charakteristika der Population:

TABLE 1 | Details and results of certain included studies.

Author	Recruitment	Phase of trials	Median age	N	RT technique		Chemotherapy Regimen	Primary end-point	DFS		OS		LRF5	
					Patients	RT technique			HR	HR	HR	HR		
Debevec et al. (13)	1988 to 1992	NA	59 (35–80)	35	Linac	without chemotherapy	NA	NA	0.91 (0.44–1.87), NA	NA	NA	NA	NA	
Stephens et al. (14)	July 1996 to October 1993	NA	62	52	megavoltage x-ray/Cobalt	without chemotherapy	NA	NA	0.74 (0.48–1.15), P = 0.18	0.65 (0.29–1.05), P = 0.07	NA	NA	NA	
Perry et al. (15)	May 1998 to June 2000	Phase III	NA	54	NA	sequential chemoradiotherapy	NA	NA	0.95 (0.40–2.28), P = 0.91	NA	NA	NA	NA	
Shen et al. (16)	April 2004 to March 2009	Phase III	NA	18	3DCRT with linac	concurrent chemoradiotherapy	OS and DFS	0.67 (0.45–0.98), P = 0.041	0.69 (0.457–1.044), P = 0.073	HR = 0.48 (0.28–0.83), P = 0.009	NA	NA	NA	
Sun et al. (17)	June 2009 to September 2014	Phase II	60 (35–78)	69	3DCRT with linac	concurrent chemoradiotherapy	DFS	0.94 (0.58–1.52), P = 0.400	1.33 (0.71–2.49), P = 0.38	0.75 (0.36–1.58), NA	NA	NA	NA	
Hui et al. (18)	January 2009 to December 2017	Phase III	NA	50	3D-CRT/sIMRT	sequential chemoradiotherapy	DFS	0.85 (0.65–1.10), 1-sided P = 0.10	1.01 (0.68–1.51), P = 0.94	0.71 (0.51–0.97), P = 0.03	NA	NA	NA	
Le Pechoux et al. (19)	August 2007 to July 2018	phase III	61 (36–85)	180	3D-CRT	prior (neo)-adjuvant CT	DFS	0.85 (0.67–1.07), P = 0.16	NA	NA	NA	NA	NA	

NA, not available.

TABLE 2 | The detail of radiotherapy and chemotherapy of included studies.

Trial	Radiotherapy dose			Prescription Technique	Clinical target volume	Chemotherapy
	Total dose (Gy)	Fractions	Durations (weeks)			
Debevec et al. (13)	30	10 or 12	2	Linac	isolateral hilum and mediastinum	No chemotherapy
Stephens et al. (14)	40	15	3	megavoltage X-ray and Cobalt	NA	No chemotherapy
Perry et al. (15)	50	25	5	NA	the mediastinum, supraclavicular fossae, and ipsilateral hilum	Paclitaxel and carboplatin
Shen et al. (16)	50.4	28	6	3DCRT with linac	ipsilateral mediastinum, hilum and subcarinal lymph node area	paclitaxel and cisplatin
JongMu Sun et al. (17)	50	25	5	3DCRT with linac	mediastinal lymphatic stations and the immediately adjacent lymph node stations	Adjuvant paclitaxel and carboplatin
Hui et al. (18)	50	25	6	3D-CRT/sIMRT	ipsilateral hilum, subcarinal region and ipsilateral mediastinum	platinum based chemotherapy
Le Pechoux et al. (19)	54	27–30	6	3D-CRT	NA	prior (neo)-adjuvant CT was allowed

NA, not available.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
C. Le Pechoux 2020	+	?	+	+	+	+	+
Jong-Mu Sun 2017	+	?	+	+	+	+	+
Michael C. Perry 2007	+	?	+	+	+	?	+
Miha Debevec 1996	+	+	?	?	+	?	+
RJ Stephens 1996	+	+	+	+	+	?	+
Wen-yi Shen 2014	+	?	+	+	+	?	+
Z. Hui 2019	+	?	+	+	+	+	+

FIGURE 2 | Risk of bias assessment of included studies.

Studienergebnisse:

- Analyses show no benefit of PORT on OS (HR, 0.87; 95% CI, 0.71 to 1.07; p = 0.18)
- Significantly different effect of PORT on DFS (HR, 0.83; 95% CI, 0.71 to 0.97; p = 0.02) and LRFS (HR, 0.64; 95% CI, 0.50 to 0.81; p = 0.0003).
- There is not enough evidence of a difference in the effect on survival by the utility of chemotherapy along with PORT though subgroup analysis of no chemotherapy group, concurrent chemoradiotherapy and sequential chemoradiotherapy group.

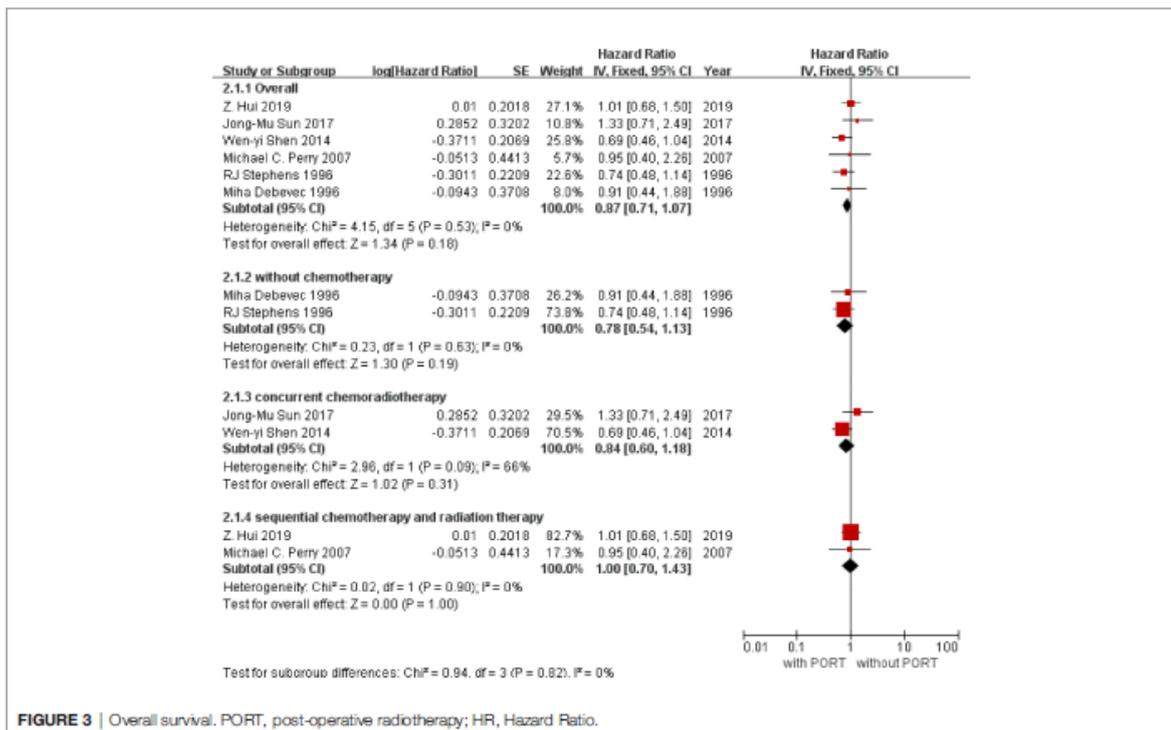


FIGURE 3 | Overall survival. PORT, post-operative radiotherapy; HR, Hazard Ratio.

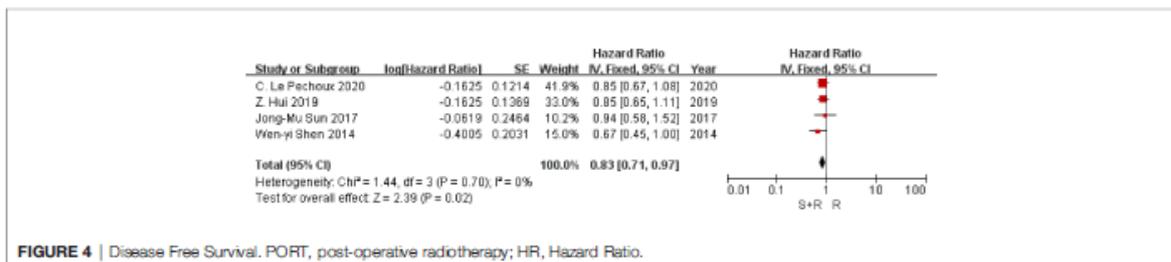


FIGURE 4 | Disease Free Survival. PORT, post-operative radiotherapy; HR, Hazard Ratio.

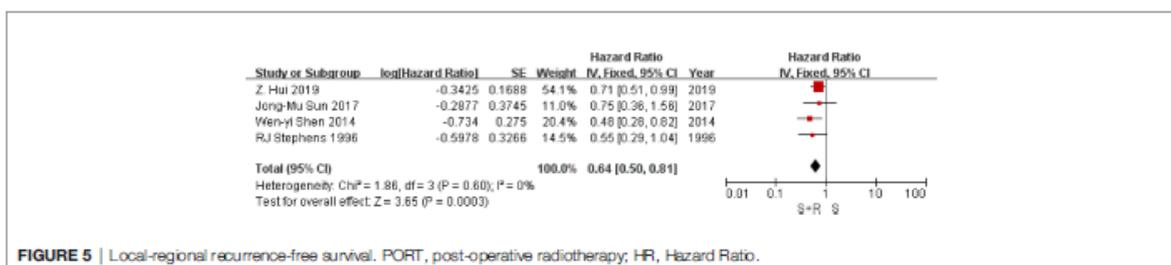


FIGURE 5 | Local-regional recurrence-free survival. PORT, post-operative radiotherapy; HR, Hazard Ratio.

Fazit der Autoren

Our findings illustrate that in the postoperative treatment for patients with stage III-N2 NSCLC, PORT contributes to a significantly increased DFS and LR and may not associate with an improved OS, indicating a cautious selection.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie Leitlinie, 2024 [3,4].

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

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie;
Langversion 3.0

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:

- Zu den unter Kapitel 3 aufgeführten Schlüsselfragen wurden systematische Recherchen durchgeführt. Da die Bearbeitung des Kapitels im Rahmen der Version 3 nicht abgeschlossen werden konnte, sondern dies erst im Rahmen der Aktualisierung zur Version 4 (2024) erfolgt, werden die Suchstrategien, Suchergebnisse sowie die Bewertung der eingeschlossenen Publikationen im Report zur Version 4 dokumentiert.
- Für zusätzlich berücksichtigte Arzneimittelstudien zu den Therapieempfehlungen in den Stadien SCLC und NSCLC wurde auf die Recherchen und Bewertungen zurückgegriffen, die im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) zur Verfügung standen (siehe Kapitel 11.1). Die Bewertungen erfolgten hier auf der Grundlage der GRADE-Systematik (siehe <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208779/> bzw. auch <https://www.ebm-netzwerk.de/de/serviceressourcen/ebm-glossar>) durch das OL-Office (Gregor Wenzel

und Halina Kirsch). Diese Bewertung ist in den entsprechenden Evidenztabelle abgebildet.

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

Stadium I/II

8.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Nach R1-Resektion sollten im Thorax-Onkologischen Tumorboard die weiteren Therapiemöglichkeiten (z.B. Nachresektion oder Strahlentherapie) besprochen werden.	
Level of Evidence 3b	[630]	
	Starker Konsens	

8.3.4 Postoperative Systemtherapie

8.25	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendisektion soll Patienten mit NSCLC im Stadium II in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden, wenn keine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde.	
Level of Evidence 1a	[660] , [661] , [662] , [663] , [664]	
	Starker Konsens	

8.26	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante Chemotherapie sollte nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen.	
Level of Evidence	[665] , [666] , [667]	
	Starker Konsens	

8.27	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	In der adjuvanten Chemotherapie soll bei Patienten mit NSCLC im Stadium II in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[668] , [663] , [664] , [660]	
	Starker Konsens	

8.28	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium II und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) soll nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	

8.28	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Level of Evidence 1b	[669] , [670]	
	Konsens	

8.29	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium II mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR oder ALK Alteration) soll, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[671] , [672]	
	Starker Konsens	

8.30	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad B	Patienten mit NSCLC im Stadium II (ohne EGFR oder ALK Alteration) sollte, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, unabhängig vom PD-L1 Status eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[673]	

8.3.5 Postoperative Radiotherapie

8.31	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium I und II soll nach R0-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie <u>nicht</u> angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	[690] , [680] , [691] , [692] , [693] , [694] , [695] , [696]	
	Starker Konsens	

8.3.6 Flowchart Stadium I/II

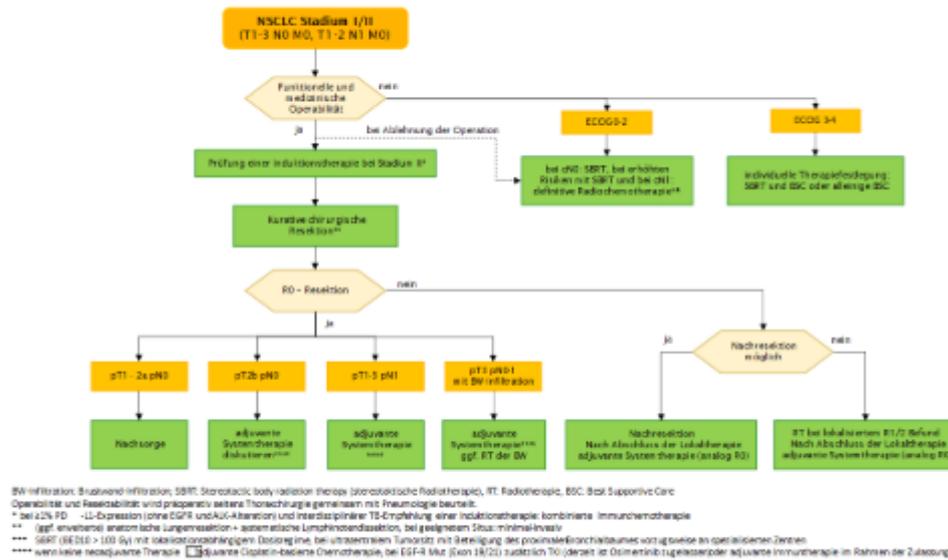


Abbildung 12: Flowchart zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium I/II

Stadium III (T1-3N2 / T1-3N3 / T4N0-3)

8.5.2 Inzidentelles Stadium IIIA(N2) beim NSCLC – Stadium IIIA1 und IIIA2 nach Robinson-Einteilung – Multimodale Therapiekonzepte

8.44	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Beim NSCLC im Stadium III mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) soll nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendisektion, bei fehlender Kontraindikation, eine adjuvante Kombinationschemotherapie erfolgen. Die Chemotherapie soll nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[778], [779], [780], [781], [782], [689], [783], [663], [708], [677], [680], [681], [666], [784]	
	Starker Konsens	

8.45	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Die adjuvante Chemotherapie beim NSCLC im Stadium IIIA1 und IIIA2 soll bei fehlender Kontraindikation als eine cisplatinhaltige Kombination über 4 Zyklen erfolgen. Nur bei Kontraindikation gegen Cisplatin soll der Einsatz von Carboplatin erwogen werden.	
Level of Evidence 1b	[703], [781], [782], [788], [789], [790], [791], [792], [793], [794], [795], [796], [797], [798], [799], [800], [801], [677], [680], [681], [666], [688], [802], [768], [803], [784]	
	Starker Konsens	

8.46	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA1 und IIIA2 mit klinisch relevanter Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen sollte die Durchführung einer adjuvanten Kombinationschemotherapie individuell geprüft und in einem interdisziplinär ausgerichteten Team mit entsprechender Erfahrung erfolgen.	
	Starker Konsens	
8.47	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA1 und IIIA2 und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) soll nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[669] , [670]	
	Starker Konsens	
8.48	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR oder ALK Alteration) soll, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[671] , [672]	
	Starker Konsens	
8.49	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad B	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA (ohne EGFR oder ALK Alteration) sollte, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, unabhängig vom PD-L1 Status eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[673]	

8.51	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Für Patienten mit R0 Resektion und mediastinalem Lymphknotenbefall im NSCLC-Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung individuell geprüft aber nicht routinemäßig gestellt werden.	
Level of Evidence 1a	[832] , [833] , [834] , [835] , [836] , [837] , [838]	
	Starker Konsens	

8.5.3 Stadium IIIA3 nach Robinson-Einteilung beim NSCLC – Multimodale Therapiekonzepte

8.52	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA3 und technischer und funktioneller Operabilität sollen multimodal behandelt werden. Derzeitige multimodale Optionen sind die definitive Radiochemotherapie +/- Durvalumab und die Operation nach neoadjuvanter Therapie.	
Level of Evidence 1a	[841] , [842] , [780] , [843] , [844] , [845] , [846] , [847] , [848] , [695] , [795] , [804] , [827] , [849] , [850] , [851] , [852] , [853] , [854] , [855] , [856] , [857] , [858] , [358] , [768] , [830] , [859] , [860]	
	Konsens	

8.55	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Bei alleiniger Induktionschemotherapie sollte nach Operation und R0-Resektion eines NSCLC im Stadium IIIA3 eine Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard und bei erhöhtem Lokoregionärem Rezidivrisiko eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Die Dosis sollte 50-54 Gy in 5-6 Wochen betragen.	
Level of Evidence 2b	[804] , [868] , [869] , [870] , [871] , [836] , [833] , [872] , [873] , [874] , [875] , [876] , [877] , [822] , [709] , [878] , [879]	
	Starker Konsens	

8.5.7 Algorithmen Stadium III

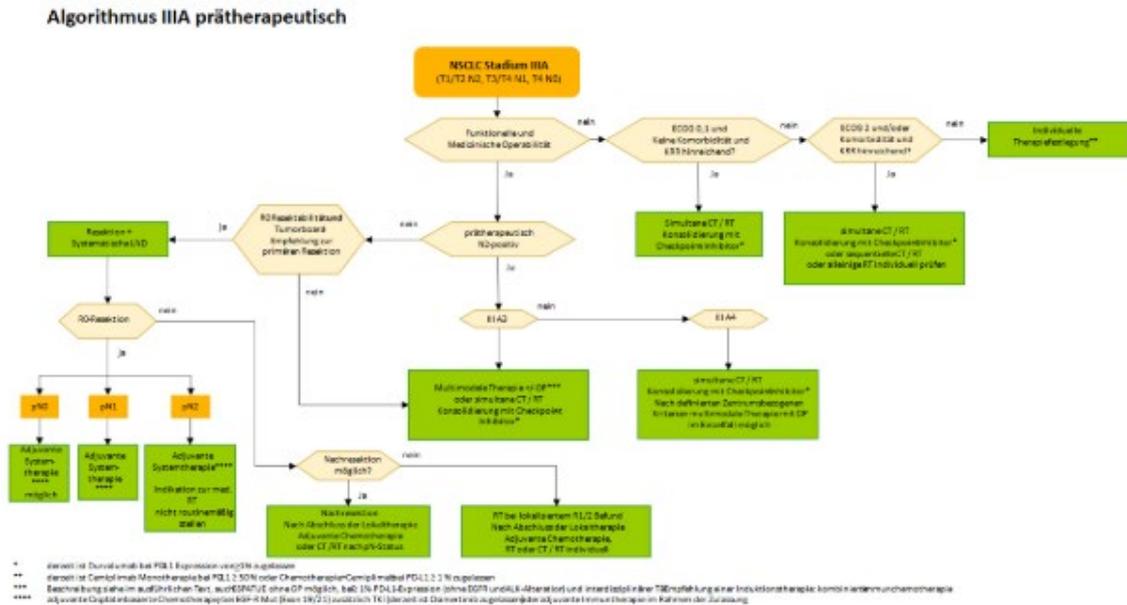


Abbildung 14: Flowchart NSCLC Stadium IIIA

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

Surgery

- Recommendation 2.1. For patients with stage IIIA (N2) NSCLC, induction therapy followed by surgery (with or without adjuvant therapy) may be offered if all of the following conditions are met: (1) A complete resection (R0) of the primary tumor and involved lymph nodes is deemed possible; (2) N3 lymph nodes are deemed to be not involved by multidisciplinary consensus; (3) Perioperative (90-day) mortality is expected to be low ($\leq 5\%$) (Type: Evidence based; balance of benefit and harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: weak)
- Recommendation 2.2. For selected patients with T4N0 disease (by size or extension), surgical resection may be offered if medically and surgically feasible following multidisciplinary review (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: weak).

Adjuvant therapy.

- Recommendation 4.1. Patients with resected stage III NSCLC who did not receive neoadjuvant systemic therapy should be offered adjuvant platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.2. Patients with resected stage III NSCLC with EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation may be offered adjuvant osimertinib after platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).

- Recommendation 4.3. For patients with completely resected NSCLC with mediastinal N2 involvement without extracapsular extension who have received neoadjuvant or adjuvant platinum-based chemotherapy, postoperative radiation therapy should not be routinely offered (Type: Evidence based; balance of benefit and harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: weak).

Referenzen der Empfehlungen

18. Auperin A, Le Pe' choux C, Rolland E, et al: Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28:2181-2190, 2010
27. Früh M, Betticher DC, Stupp R, et al: Multimodal treatment in operable stage III NSCLC: A pooled analysis on long-term results of three SAKK trials (SAKK 16/96, 16/00, and 16/01). *J Thorac Oncol* 14:115-123, 2019
31. Eberhardt WE, Po' ttgen C, Gauler TC, et al: Phase III study of surgery versus definitive concurrent chemoradiotherapy boost in patients with resectable stage IIIA(N2) and selected IIIB non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy (ESPA-TUE). *J Clin Oncol* 33:4194-4201, 2015
32. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al: Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: A phase III randomised controlled trial. *Lancet* 374:379-386, 2009
33. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al: Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 99:442-450, 2007
35. Johnstone DW, Byhardt RW, Ettinger D, et al: Phase III study comparing chemotherapy and radiotherapy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non-small-cell lung cancer with spread to mediastinal lymph nodes (N2); final report of RTOG 89-01. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:365-369, 2002
37. Pless M, Stupp R, Ris HB, et al: Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: A phase 3 randomised trial. *Lancet* 386:1049-1056, 2015
41. Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, et al: A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA non-small cell lung cancer (WJTOG9903). *Cancer* 118:6126-6135, 2012
45. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al: Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:1453-1461, 2003
48. Ohta M, Tsuchiya R, Shimoyama M, et al: Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small-cell lung cancer. Results of a randomized prospective study. The Japan Clinical Oncology Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:703-708, 1993
49. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al: Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 383:1711-1723, 2020
56. Ou W, Sun HB, Ye X, et al: Adjuvant carboplatin-based chemotherapy in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 5:1033-1041, 2010
57. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al: Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 7:719-727, 2006
58. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al: Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: The surgical setting of the Big lung trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 26:173-182, 2004
59. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350:351-360, 2004
60. Pisters KM, Kris MG, Gralla RJ, et al: Randomized trial comparing postoperative chemotherapy with vindesine and cisplatin plus thoracic irradiation with irradiation alone in stage III (N2) non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 56:236-241, 1994
61. Lad T: The comparison of CAP chemotherapy and radiotherapy to radiotherapy alone for resected lung cancer with positive margin or involved highest sampled paratracheal node (stage IIIA). LCSG 791. *Chest* 106:302s-306s, 1994
62. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al: Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: The adjuvant navelbine International trialist association (ANITA) randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:695-701, 2008

147. Sorenson JB, Rayn J, Pilegaard HK, et al: Surgery for NSCLC stages T1-3N2M0 having preoperative pathologically verified N2 involvement: A prospective randomized multinational phase III trial by the Nordic Thoracic Oncology Group. *J Clin Oncol* 31 (15_suppl; abstr 7504), 2013
148. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al: Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143:e314S-e340S, 2013
149. Kim AW, Boffa DJ, Wang Z, et al: An analysis, systematic review, and meta-analysis of the perioperative mortality after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 143:55-63, 2012
150. Chiang A, Detterbeck F, Stewart T, et al: Non-small cell lung cancer, in Devita VT Jr, Lawrence T, Rosenberg S (eds): *Cancer: Principles & Practice of Oncology* (ed 11). Baltimore, MD, Lippincott, Williams & Wilkins, 2019
151. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, et al: Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143:e369S-e399S, 2013
152. Kim AW, Detterbeck FC: Surgery for T4 and N3 non-small cell lung cancer, additional pulmonary nodules and isolated distant metastases, in Kernstine K, Reckamp K, Thomas CJ (eds): *Lung Cancer: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management*. New York, NY, Demos Medical Publishing, 2011, pp 161-182
153. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al: Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: Long-term results of Southwest Oncology Group trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 25:313-318, 2007
154. Rendina EA, Venuta F, De Giacomo T, et al: Induction chemotherapy for T4 centrally located non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117: 225-233, 1999
155. Moreno AC, Morgensztern D, Yu JB, et al: Impact of preoperative radiation on survival of patients with T3N0 .7-cm non-small cell lung cancers treated with anatomic resection using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Surg Res* 184:10-18, 2013
156. Moreno AC, Morgensztern D, Boffa DJ, et al: Treating locally advanced disease: An analysis of very large, hilar lymph node positive non-small cell lung cancer using the National Cancer Data Base. *Ann Thorac Surg* 97:1149-1155, 2014
157. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 383:1561-1571, 2014
158. Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al: Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28:3138-3145, 2010
159. Machtay M, Paulus R, Moughan J, et al: Defining local-regional control and its importance in locally advanced non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Oncol* 7:716-722, 2012
160. Komaki R, Mountain CF, Holbert JM, et al: Superior sulcus tumors: Treatment selection and results for 85 patients without metastasis (Mo) at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:31-36, 1990
161. Palumbo VD, Fazzotta S, Fatica F, et al: Pancoast tumour: Current therapeutic options. *Clin Ter* 170: e291-e294, 2019
162. Rusch VW, Parekh KR, Leon L, et al: Factors determining outcome after surgical resection of T3 and T4 lung cancers of the superior sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119:1147-1153, 2000
163. Wright CD, Mathisen DJ: Superior sulcus tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2:43-49, 2001
164. Ginsberg RJ: Neoadjuvant (induction) treatment for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 12: S33-S40, 1995 (suppl 2)
165. Kappers I, Belderbos JS, Burgers JA, et al: Non-small cell lung carcinoma of the superior sulcus: Favourable outcomes of combined modality treatment in carefully selected patients. *Lung Cancer* 59:385-390, 2008
166. Shimizu K, Nakata M, Maeda A, et al: Induction chemoradiation therapy with cisplatin plus irinotecan followed by surgical resection for superior sulcus tumor. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 16:326-330, 2010
169. Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, et al: Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: A review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol* 33:870-876, 2015

171. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, et al: LBA3_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement. Primary end-point analysis of Lung ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. Ann Oncol 31: S1142-S1145, 2020 (suppl 4)

Passiglia F et al., 2020 [7].

Italian Association of Medical Oncology (AIOM)

Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines.

Zielsetzung/Fragestellung

providing a summary of clinical recommendations, which may guide physicians in their current practice.

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:

- up to September 2019

LoE/GoR

- GRADE

Recommendations

Table 1
Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Early and Locally Advanced NSCLC.

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strenght of recommendation
Moderate	For patients with resectable NSCLC and abnormal mediastinal lymph-nodes at CT/PET scan, invasive sampling by endosonography should be considered as treatment of choice (compared to mediastinoscopy).	Conditional for
Moderate	For patients with stage I NSCLC, video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) should be considered as treatment of choice	Conditional for
High	For patients with surgically resected, stage I-III NSCLC, cisplatin-doublets adjuvant chemotherapy should be considered as a treatment of choice	Strong for
High	For patients with surgically resected, stage I-II NSCLC, post-operative radiotherapy must not be considered as a treatment option	Strong against
High	For patients with unresectable stage III NSCLC and ECOG-PS 0-1, definitive concurrent chemoradiation should be considered as treatment of choice	Strong for
High	For patients with unresectable stage III NSCLC, a cisplatin-based combination regimen should be considered as treatment of choice in association to definitive radiotherapy	Strong for
Low	For patients with unresectable stage III NSCLC, with partial response or stable disease (RECIST v1.1) after definitive chemoradiation, and tumor PD-L1 ≥ 1 %, consolidation treatment with durvalumab for 12 months should be considered as treatment of choice	Strong for

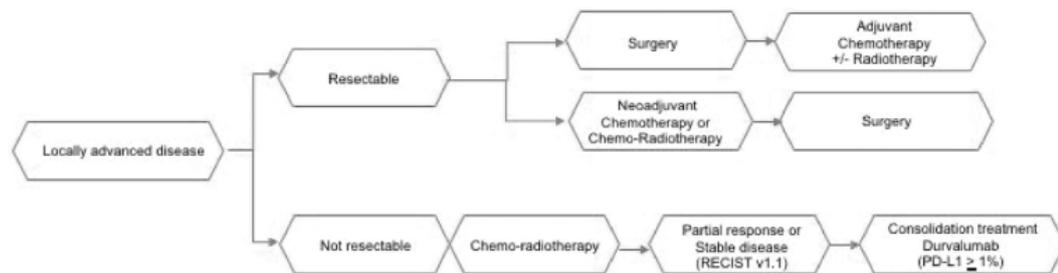


Fig. 3. Treatment of Locally Advanced NSCLC.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [5].

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].

Updates-Kennzeichnung:

These recommendations are marked [2005, amended 2019] or [2011, amended 2019].

Recommendations marked [2005] or [2011] last had an evidence review in 2005 or 2011. In some cases, minor changes have been made to the wording to bring the language and style up to date, without changing the meaning.

Empfehlungen

1.7 Combination treatment for non-small-cell lung cancer

- 1.7.2 Ensure that all people for whom multimodality treatment is potentially suitable (surgery, radiotherapy and chemotherapy in any combination) are assessed by a thoracic oncologist and by a thoracic surgeon. [2011]
- 1.7.3 Offer postoperative chemotherapy to people with good performance status (WHO 0 or 1) and T1a–4, N1–2, M0 NSCLC. [2011]
- 1.7.4 Consider postoperative chemotherapy for people with good performance status (WHO 0 or 1) and T2b–4, N0, M0 NSCLC with tumours greater than 4 cm in diameter. [2011]
- 1.7.5 Offer a cisplatin-based combination chemotherapy regimen for adjuvant chemotherapy. [2011]
- 1.7.7 Ensure eligible people have the benefit of detailed discussion of the risks and benefits of adjuvant chemotherapy. [2011]
- 1.7.8 Treat Pancoast tumours in the same way as other types of NSCLC. Offer multimodality therapy according to resectability, stage of the tumour and performance status of the person. [2011]
- 1.7.9 For people with operable stage IIIA–N2 NSCLC who can have surgery and are well enough for multimodality therapy, consider chemoradiotherapy with surgery. [2019]
- 1.7.10 Discuss the benefits and risks with the person before starting chemoradiotherapy with surgery, including that:
 - chemoradiotherapy with surgery improves progression-free survival

- chemoradiotherapy with surgery may improve overall survival. [2019]
- 1.7.11 For people with stage IIIA–N2 NSCLC who are having chemoradiotherapy and surgery, ensure that their surgery is scheduled for 3 to 5 weeks after the chemoradiotherapy. [2019]
- 1.7.12 Multidisciplinary teams that provide chemoradiotherapy with surgery should have expertise in the combined therapy and in all of the individual components. [2019]
- 1.7.13 Centres performing lung resections for lung cancer should validate their data for the Royal College of Physicians Lung Cancer Clinical Outcomes publication and the National Lung Cancer Audit. [2019]

Pisters K et al., 2022 [8].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I-IIIa completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update.

Zielsetzung/Fragestellung

What is the role of adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy in patients with completely resected stage I to IIIa non–small-cell lung cancers (NSCLCs)?

In 2017, ASCO with Ontario Health—Cancer Care Ontario published a guideline on adjuvant therapy in resected stage I-III NSCLCs. Two RCTs were published in 2020 and 2021 and prompted this amendment to the 2017 guideline.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update: Amendment to the 2017 guideline

- Repräsentatives Gremium, keine Patientenvertretung angegeben;
- Interessenkonflikte dargelegt, Angaben zur Finanzierung fehlen;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz zutreffend;
- Formale Konsensusprozesse dargelegt; externes Begutachtungsverfahren: “[...] independently reviewed and approved by the 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 Gültigkeit 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:

- Update-Recherche: targeted electronic literature search to identify RCTs of osimertinib and atezolizumab in this patient population was conducted, keine Angabe bzgl. Suchzeitraum

LoE/GoR

- GRADE

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.
- **Certainty of evidence:** The quality of evidence used to inform a given recommendation is assessed to evaluate its validity, reliability, and consistency. The quality of evidence is rated for each outcome across studies. Factors assessed when rating the quality of evidence include study design, consistency of results, directness of evidence, precision, publication bias, magnitude of effect, confounding, and dose-response gradient. This assessment considers the individual study quality ratings, the overall risk of bias, and the overall validity and reliability of the total body of evidence. The summary rating is an indication of the Expert Panel's confidence that an estimate of the effect is adequate to support a particular recommendation. The certainty of the evidence is defined as one of four grades: high, moderate, low, or very low. Definitions are available in Table 1.

Recommendations

2021 UPDATED RECOMMENDATION

- Recommendation 1.2
 - Stage IB ($3 < T \leq 4$ cm, N0M0): Adjuvant osimertinib is recommended for patients with sensitizing EGFR (Ex19del or L858R) mutations (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 1.2.1
 - Adjuvant cisplatin-based chemotherapy and/or atezolizumab are not recommended for routine use in this patient group. A postoperative multimodality evaluation, including a consultation with a medical oncologist, is recommended to assess benefits and risks of adjuvant therapies for each patient. Factors to consider other than tumor stage when making a recommendation for adjuvant therapy are outlined after the adjuvant systemic therapy section of the 2017 guideline (Type: evidence based and panel consensus, benefits outweigh harms, especially in patients with larger tumors; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 1.3
 - Stages IIA, IIB, and IIIA: Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is recommended for all patients. [...] Adjuvant atezolizumab is recommended for all patients with PD-L1 $\geq 1\%$ after cisplatin-based chemotherapy except for patients with sensitizing EGFR mutations (Type: evidence based and panel consensus; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Note: the guideline recommendations are based on the 7th edition staging system used in the studies as opposed to the current 8th edition staging system for lung cancer.⁵

Referenzen zu den Empfehlungen

2. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al: Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 383:1711-1723, 2020
3. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet 398:1344-1357, 2021
5. AJCC 8th Edition for Lung cancer. AJCC Cancer Staging Manual (ed 8) New York, NY: Springer, 2017

2016 RECOMMENDATION (Guideline 2017-unverändert)

- Recommendation 2.1. Stages IA/B and IIA/B: Adjuvant radiation therapy is not recommended (Type: Evidence based and Panel consensus; Harms outweigh benefits; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Strong²).
- Recommendation 2.2. Stage IIIA (N2): Adjuvant radiation therapy is not recommended for routine use. A postoperative multimodality evaluation, including a consultation with a radiation oncologist, is recommended to assess benefits and risks of adjuvant radiotherapy for each patient with N2 disease (Type: Evidence based and Panel consensus; Benefits outweigh harms; Evidence quality: Intermediate⁴; Strength of recommendation: Moderate).

Referenzen zu den Empfehlungen

2. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, et al: Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-III A resectable non small-cell lung cancer guideline. J Clin Oncol 25:5506-5518, 2007
3. Bradbury P, Sivajohanathan D, Chan A, et al: Postoperative adjuvant systemic therapy in completely resected non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer [epub ahead of print on July 12, 2016]
4. Rodrigues G, Choy H, Bradley J, et al: Adjuvant radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based clinical practice guideline. Pract Radiat Oncol 5:149-155, 2015

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2023) am 27.11.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"] OR [mh ^"Lung Neoplasms"]
2	((((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	nsclc*:ti,ab,kw
6	#1 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Nov 2018 to present

Systematic Reviews in PubMed am 27.11.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[majr]
2	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0]
3	#2 AND (((((((((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 (#3)
5	(#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR

#	Suchfrage
	studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	((#5) AND ("2018/11/01"[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] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 27.11.2023

verwendete Suchfilter:

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
3	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0] OR Lung[ti]
4	(#3) AND (((((((((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])
5	#1 OR #2 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	((#6) AND ("2018/11/01"[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]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 27.11.2023

- 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)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- 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. **Lei T, Li J, Zhong H, Zhang H, Jin Y, Wu J, et al.** Postoperative radiotherapy for patients with resectable stage III-N2 non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2021;11:680615.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 25.03.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_3.0.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langversion 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 25.03.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. Last updated: 26.07.2023. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 27.11.2023]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573>.
6. **Pang LL, Gan JD, Huang YH, Liao J, Lv Y, Ali WA, et al.** Investigation of the optimal platinum-based regimen in the postoperative adjuvant chemotherapy setting for early-stage resected non-small lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. *BMJ Open* 2022;12(6):e057098.
7. **Passiglia F, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, Franchina T, et al.** Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: the 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;148:102862.
8. **Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N.** Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I-IIIa completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 2022;40(10):1127-1129.
9. **Wang L, Chen W, Xu X, Chen W, Bao D, Zhang Y, et al.** Effect of postoperative radiotherapy on survival in patients with completely resected and pathologically confirmed stage N2 non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis* 2023;14:20406223231195622.
10. **Wang Z, Yang B, Zhan P, Wang L, Wan B.** The efficacy of postoperative radiotherapy for patients with non-small cell lung cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2022;18(7):1910-1918.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.05.001>

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.: 2024-B-049-z

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)
Sachverständige	
Datum	3. Mai 2024

Indikation
adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
Bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in den Stadien II-IIIa (UICC8) und Nachweis von EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) führt die adjuvante Therapie in den Stadien II-IIIa (UICC8) zur Senkung der Rezidivrate und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Empfohlen wird die Gabe von Osimertinib im Anschluss an eine adjuvante Chemotherapie.
Fragestellung
Der Therapiestandard hat sich seit unserer letzten gutachterlichen Stellungnahme zu dieser Indikation XXXXXXXXXX nicht grundlegend geändert.
Stand des Wissens
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.

Grundlagen der Empfehlungen zur Chemotherapie sind:

- Stadium IB: Stadium II und IIIA und IIIB (N2) nach UICC 8: Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Operation ist die entscheidende, auf Kuration ausgerichtete Therapiemodalität, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIA zwischen 60 und 65%, für das Stadium IIB zwischen 53 und 56%. Es ist anzumerken, dass die Standard-setzenden Studien in der Regel nach TNM, Version 7, durchgeführt wurden [1-3]. In der Version 8 wurden Pat. im früheren Stadium IB und höherem Rezidivrisiko ab 2017 dem Stadium IIA zugeordnet. Entsprechend wird im Stadium IB nach Version 8 nicht grundsätzlich eine adjuvante systemische Therapie empfohlen. Die Zulassungsbedingungen zur adjuvanten Chemotherapie und zu Osimertinib schließen eine Therapie im Stadium IB nicht aus.
- Stadium II, IIIA und IIIB (N2) nach UICC 8: Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Operation ist die entscheidende, auf Kuration ausgerichtete Therapiemodalität, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIA zwischen 60 und 65%, für das Stadium IIB zwischen 53 und 56%.

Nach einer R0 Resektion wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Sie führte in einer Metaanalyse von 34 Studien mit unterschiedlichen Chemotherapie-Protokollen zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um 5% absolut [4]. In der Langzeit-Metaanalyse von mit Cisplatin / Vinorelbin behandelten Pat. lag die 5-Jahresüberlebensrate um 11,6% höher als in der Kontrollgruppe. Die besten Daten liegen für die adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin vor, nur in einer Studie im Stadium IB (UICC7) wurde Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt mit einem OS Vorteil. Bei klaren Kontraindikationen gegen Cisplatin kann eine Carboplatin-haltige adjuvante Therapie eingesetzt werden.

- In der ADAURA-Studie führte die adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre bei Pat. mit einer EGFR common mutation (*del19, L858R*) in den Stadien IB, II und IIIA (UICC7) (IB-IIIB N2 UICC8) nach einer R0 Resektion gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,17; $p < 0,001$) und zur Reduktion des Risikos einer ZNS Metastasierung um 90% [5]. Die Daten zur Gesamtüberlebenszeit wurden 2023 publiziert und zeigt für Pat. in den Stadien II und IIIA (UICC 7, entspricht Stadium II, IIIA und IIIB (N2) nach UICC 8) einen statistisch signifikanten Vorteil mit einer HR von 0,49 und $p < 0,001$. Der Unterschied war unabhängig davon, ob die Pat. vorher eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten oder nicht. Die Überlebensraten nach 5 Jahren liegen numerisch höher bei Pat. nach adjuvanter Chemotherapie. Deshalb ist die aktuelle Schlussfolgerung, dass Osimertinib die adjuvante Chemotherapie nicht ersetzt, sondern erst nach Durchführung der adjuvanten Chemotherapie Jahre eingesetzt werden sollte. Der Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie ist nicht auf bestimmte Altersgruppen beschränkt. Es liegen jedoch keine ausreichenden Daten für Pat. >75 Jahre vor.

In den Studien zum Wert einer adjuvanten Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren waren Pat. mit EGFR-Mutationen in der Regel ausgeschlossen. Auch wenn Zulassungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren unabhängig von molekularen Markern bestehen, sollte der Einsatz kritisch abgewogen werden.

Eine adjuvante Bestrahlung ist nur indiziert nach inkompletter Resektion (R1, R2), wenn eine Nachresektion nicht möglich ist. In der postoperativen Situation nach R0 Resektion hat sie einen

negativen Einfluss auf die Prognose und ist nicht indiziert [7]. Auch im Stadium IIIA N2 sollte eine adjuvante mediastinale Strahlentherapie nur in Einzelfällen (bulky N2, kapselüberschreitendes N2) erwogen werden.

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?

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. Non-small lung cancer, Version 5.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2024. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
4. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al.: Cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer. Subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. J Thorac Oncol 5:220-228, 2010. PMID: 20027124
5. Wu YL, Tsuboi M, He J et al.: Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 383:1711-1723, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2027071](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071)
6. Tsuboi M, Herbst RS, John T et al.: Overall survival with Osimertinib in resected EGFR-mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 389:137-147, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2304594](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304594)
7. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F et al.: Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 23:104-114, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00606-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00606-9)