

Zusammenfassende Dokumentation

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

Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, EGFR-Mutationen, nach platinbasierter
Radiochemotherapie)

Vom 3. Juli 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17
5.	Beschluss	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
B.	Bewertungsverfahren	27
1.	Bewertungsgrundlagen	27
2.	Bewertungsentscheidung	27
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
2.2	Nutzenbewertung	27
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellunghnahmeverfahrens	28
1.	Unterlagen des Stellunghnahmeverfahrens.....	29
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	33
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellunghnahmen	34
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	34
5.	Auswertung des schriftlichen Stellunghnahmeverfahrens.....	36
5.1	Stellunghnahme AstraZeneca GmbH	36
5.2	Stellunghnahme Taiho Oncology Europe GmbH	55

5.3	Stellungnahme Johnson & Johnson	59
5.4	Stellungnahme Amgen GmbH	63
5.5	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	69
5.6	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	74
5.7	Stellungnahme AIO, DGHO, DGP	79
D.	Anlagen	97
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	97
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	108

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

Am 19. Dezember 2024 hat Osimertinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 8. Januar 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel §

8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Osimertinib mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Tagrisso ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Osimertinib (Tagrisso) gemäß Fachinformation

Tagrisso ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.07.2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

- Durvalumab

- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R)

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

aufweisen, deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in < 1 % der Tumorzellen exprimieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

- Best Supportive Care

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. Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen NSCLC sind Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, Durvalumab, Bevacizumab, Ramucirumab, Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib und Gefitinib zugelassen.

Arzneimittel mit ausschließlicher Zulassung für ein metastasiertes Stadium werden nicht berücksichtigt. Arzneimittel mit expliziter Zulassung für die Behandlung des NSCLC mit anderen aktivierenden Treibermutationen als EGFR-Mutationen werden ebenfalls nicht berücksichtigt.

- zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen nicht in Betracht.

- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Dacomitinib: Beschluss vom 17.10.2019
- Durvalumab: Beschluss vom 04.04.2019
- Afatinib: Beschluss vom 05.11.2015
- Ramucirumab: Beschluss vom 20.08.2020

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

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

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

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittel-kommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Diesbezüglich liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA) vor.

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.

Gemäß Leitlinien soll Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, bei PD-L1 Expression von $\geq 1\%$ auf Tumorzellen, eine Konsolidierung mit dem Wirkstoff Durvalumab über ein Jahr angeboten werden. Die Fachgesellschaften führen in ihrer schriftlichen Äußerung aus, dass es in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC im Stadium III keinen eigenen Standard für Patientinnen und Patienten mit den EGFR-Mutationen del19 oder L858R gäbe und sich der Standard an der PD-L1-Expression orientiere. Für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ benennen die Fachgesellschaften Durvalumab als Behandlungsstandard. Im Rahmen

des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens führen die Fachgesellschaften in ihrer schriftlichen Stellungnahme dagegen aus, dass beobachtendes Abwarten bzw. Placebo ein geeigneter Vergleich für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR del19 oder L858R Mutation nach definitiver Radiochemotherapie sei. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf jedoch auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Diesbezüglich geht aus der mündlichen Anhörung hervor, dass vor der Zulassung von Osimertinib in der klinischen Praxis allein die PD-L1 Expression der Patientinnen und Patienten bestimmt wurde. Eine Testung bezüglich EGFR-Mutationen fand vor der Zulassung von Osimertinib in der klinischen Praxis nicht routinemäßig statt. Entsprechend stellt sich die tatsächliche Versorgungssituation ohne Osimertinib so dar, dass auch Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutationen in der klinischen Praxis mit Durvalumab behandelt wurden, sofern eine entsprechende PD-L1 Expression vorlag.

In der Nutzenbewertung stellte der G-BA mit Beschluss vom 4. April 2019 für Durvalumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen NSCLC bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best Supportive Care fest. Entsprechend der Zulassung und den Ergebnissen der Nutzenbewertung sowie unter Berücksichtigung der tatsächlichen Versorgungssituation vor der Zulassung von Osimertinib stellt Durvalumab für die Patientenpopulation mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression $< 1\%$ ist gemäß den vorliegenden Leitlinien keine antineoplastische Standardtherapie etabliert. Auch den Ausführungen der Fachgesellschaften nach ist davon auszugehen, dass für diese Patientenpopulation keine weitere spezifische Therapie angezeigt ist. Vor dem Hintergrund eines Krankheitsstadiums, das potenziell mit Symptomen einhergeht, legt der G-BA für diese Patientenpopulation eine Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Osimertinib wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen

Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in < 1 % der Tumorzellen exprimieren

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie LAURA dar, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Studie LAURA

Bei der Studie LAURA handelt es sich um eine derzeit noch laufende, doppelblinde, randomisiert, kontrollierte Studie zum Vergleich von Osimertinib gegenüber Placebo.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC (Stadium III) mit überwiegend nicht plattenepithelialer Histologie, deren Erkrankung während oder nach einer definitiven platinbasierten Chemoradiotherapie (simultan oder sequenziell) nicht fortgeschritten war. Die Patientinnen und Patienten mussten eine nachgewiesene Mutation des EGFR-Gens als Exon-19-Deletion oder Exon-21 Substitutionsmutation (L858R), entweder allein oder in Kombination mit anderen EGFR-Mutationen, aufweisen. Der PD-L1-Status der Patientinnen und Patienten wurde nicht erhoben.

Insgesamt wurden 216 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zu einer Behandlung mit Osimertinib (N = 143) oder Placebo (N = 73) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte nach den Merkmalen Strategie der vorherigen Chemoradiotherapie (simultan vs. sequenziell), Krankheitsstadium vor der Chemoradiotherapie (IIIA vs. IIIB / IIIC) und China-Kohorte (Patientinnen und Patienten, die an einem chinesischen Standort eingeschrieben sind und sich selbst als chinesischer Abstammung bezeichnen vs. Patientinnen und Patienten, die an einem nicht chinesischen Standort eingeschrieben sind oder sich selbst als nicht chinesischer Abstammung bezeichnen).

Die Behandlung mit Osimertinib im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS), weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Bewertung

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich Patientengruppen, die sich in Abhängigkeit des PD-L1-Status der Patientinnen und Patienten unterscheiden. Im Rahmen der Studie LAURA wurde der PD-L1-Status jedoch nicht erhoben. Folglich kann eine Zuordnung der Studienpopulation auf die Patientengruppen a) und b) nicht erfolgen. Die Möglichkeit einer retrospektiven Nacherhebung des PD-L1-Status war laut den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers in der mündlichen Anhörung nicht gegeben.

In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib für die Patientengruppen a) und b) vor. Ein Zusatznutzen von Osimertinib ist somit für Patientengruppe a) und b) nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittel Tagrisso mit dem Wirkstoff Osimertinib.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Tagrisso ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientenpopulationen unterschieden:

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

Zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Durvalumab bestimmt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich Patientengruppen, die sich in Abhängigkeit des PD-L1-Status der Patientinnen und Patienten unterscheiden. Im Rahmen der Studie LAURA wurde der PD-L1-Status jedoch nicht erhoben. Folglich kann eine Zuordnung der Studienpopulation auf die Patientengruppen a) und b) nicht erfolgen.

In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib für die Patientengruppen a) vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Zu Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Best Supportive Care (BSC) bestimmt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich Patientengruppen, die sich in Abhängigkeit des PD-L1-Status der Patientinnen und Patienten unterscheiden. Im Rahmen der Studie LAURA wurde der PD-L1-Status jedoch nicht erhoben. Folglich kann eine Zuordnung der Studienpopulation auf die Patientengruppen a) und b) nicht erfolgen.

In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib für die Patientengruppen b) vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner Stellungnahme angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner Stellungnahme vorgenommenen Anpassungen in der Herleitung gegenüber dem ursprünglichen Vorgehen zu einer besseren Schätzung der Patientenzahl in der Untergrenze führen. Die in der Stellungnahme hergeleitete Obergrenze wird hingegen als potentiell unterschätzt erachtet, da der pharmazeutische Unternehmer bezüglich der Anteilswerte der Patientinnen und

Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, gegenüber dem Vorgehen im Dossier auf die Verwendung einer Anteilsspanne verzichtet.

Daneben ergeben sich weitere Unsicherheiten in einigen Herleitungsschritten aus der fraglichen Übertragbarkeit von verwendeten Anteilswerten, die sich allgemein auf das Lungenkarzinom und nicht spezifisch auf das NSCLC beziehen und der potentiellen Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die sich bereits im Vorjahr im lokal fortgeschrittenen Stadium III befunden haben und für die im aktuellen Betrachtungsjahr eine Behandlung mit Osimertinib infrage kommt.

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: 28. Mai 2025):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung 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 Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2025).

Behandlungsdauer:

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.

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

Die Behandlung mit Durvalumab ist gemäß Fachinformation auf maximal ein Jahr begrenzt.

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				
Durvalumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26	1	26
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13	1	13

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

Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

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
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

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

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).²

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					
Durvalumab	10 mg/kg KG	777,0 mg	1 x 500 mg + 3 x 120 mg	26,0	26 x 500 mg + 78 x 120 mg
	oder				
	1500 mg	1500 mg	3 x 500 mg	13,0	39 x 500 mg

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke /Behandlungstage	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
BSC	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
BSC	patientenindividuell unterschiedlich				

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

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

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 €	1,77 €	325,67 €	5 432,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Durvalumab 500 mg	1 IFK	2 105,19 €	1,77 €	116,94 €	1 986,48 €
Durvalumab 120 mg	1 IFK	518,21 €	1,77 €	28,06 €	488,38 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

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

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 27. Juni 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 8. Januar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Osimertinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. Januar 2025 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 10. April 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. April 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 26. Mai 2025 statt.

Mit Schreiben vom 27. Mai 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. Juni 2025 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Juni 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Juli 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juni 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	13. Mai 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	3. Juni 2025 17. Juni 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Juli 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 3. Juli 2025

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 (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR-Mutationen, nach platinbasierter Radiochemotherapie)

Vom 3. Juli 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Juli 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. Juli 2025 (BAnz AT 28.07.2025 BX4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Osimertinib gemäß dem Beschluss vom 06. Februar 2025 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Osimertinib

Beschluss vom: 3. Juli 2025

In Kraft getreten am: 3. Juli 2025

BAnz AT 11.08.2025 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Dezember 2024):

Tagrisso ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. Juli 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Durvalumab

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best Supportive Care

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R)

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-03), sofern nicht anders indiziert.

aufweisen, deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren 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		

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren 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		

Ø: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

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

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

circa 80 – 150 Patientinnen und Patienten

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

circa 80 – 140 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: 28. Mai 2025):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung 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 Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R)

aufweisen, deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib	66 097,97 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Durvalumab	77 472,72 € - 89 742,12 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13	1 300 €
				26	2 600 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib	66 097,97 €
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2025)

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 lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren
 - 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 lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in < 1 % der Tumorzellen exprimieren
 - 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 Unternehmern. 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 3. Juli 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 3. Juli 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 11.08.2025 B3

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 8. Januar 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Osimertinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. April 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 13. Juni 2025 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR-Mutation)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR-Mutationen, nach platinbasierter Radiochemotherapie)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.04.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.05.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2025-01-15-D-1142)

Modul 1

(PDF 451,77 kB)

Modul 2

(PDF 571,06 kB)

Modul 3

(PDF 1,20 MB)

Modul 4

(PDF 5,94 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 9,77 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1165/>

15.04.2025 - Seite 1 von 4

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,30 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Osimertinib (Tagrisso)

TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie: Durvalumab

b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie: Best-Supportive-Care

Hinweis: Als Best-Supportive-Care (BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: Juni 2023

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 15.04.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 549,50 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 275,32 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.05.2025
 - Mündliche Anhörung: 26.05.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.05.2025 **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 **06.05.2025** 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 - 2025-01-15-D-1142*). 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 26.05.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.05.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

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

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

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

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

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

[Verfahren vom 01.07.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26. Mai 2025 um 11:13 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	06.05.2025
Taiho Oncology Europe GmbH	29.04.2025
Johnson & Johnson	29.04.2025
Amgen GmbH	30.04.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	05.05.2025
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.05.2025
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie*	07.05.2025
*verfristet	

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Aljona Specht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Désirée Fimm	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Almut Glinzer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
PD Dr. Gerald Schmid-Bindert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Taiho Oncology Europe GmbH						
Dr. Olof Harlin	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Justin Stindt	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Johnson & Johnson						
Arnold Bilyy	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Janka Meißner	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Amgen GmbH						
Dr. Matthias Ramming	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Franziska Glas	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Dr. Sabine Mail	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Valentina Ponn	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Paul Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie						
Priv.-Doz. Dr.med. Wilfried Eberhardt	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Frank Griesinger	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. Bernhard Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Rudolf M. Huber	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme AstraZeneca GmbH

Datum	06. Mai 2025
Stellungnahme zu	Osimertinib/Tagrisso®
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der am 15. April 2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Osimertinib (Tagrisso®) Stellung (Vorgangsnummer 2025-01-15-D-1142) (1). Das vorliegende Anwendungsgebiet lautet: <i>„Osimertinib ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (2)“.</i> Osimertinib ist der einzige epidermale Wachstumsfaktorrezeptor Tyrosinkinase-Inhibitor (EGFR-TKI), der für nahezu alle Stadien des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit EGFR-Mutationen (EGFRm) zugelassen ist (2). Im Anwendungsgebiet (AWG) des lokal fortgeschrittenen Stadiums besteht grundsätzlich ein kurativer Therapieanspruch. Das oberste Ziel der Behandlung ist die vollständige Eradikation des detektieren Tumorgewebes mittels Chemoradiotherapie (CRT) sowie die dauerhafte Vermeidung eines Wiederauftretens/Fortschreitens (Progression) der Erkrankung und damit das Erreichen der Kuration (3, 4). Im Rahmen der nationalen Leitlinien wird daher für das vorliegende AWG von einer kurativ intendierten	Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Zu spezifischen Aspekten siehe unten.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapiesituation gesprochen (3, 4). In der Leitlinie der DGHO wird dies außerdem in den Therapie-Flow-Charts illustriert (3). Ein Wiederauftreten/Fortschreiten der Erkrankung bedeutet für die betroffenen Patient:innen das Scheitern des Heilversuchs und den Übergang in eine palliative Behandlungssituation. Die Behandlung mit Osimertinib zeigte in der pivotalen Studie LAURA eine erhebliche Reduktion des Risikos eines Wiederauftretens/Fortschreitens der Erkrankung um 84% (HR [95%-KI]: 0,16 [0,10; 0,24]; $p < 0,001$) für die Gesamtpopulation gegenüber einer Behandlung der Patient:innen mit Placebo (im Sinne von Best Supportive Care, BSC). Auch das Auftreten von ZNS-Metastasen konnte um 83% (HR [95%-KI]: 0,17 [0,09; 0,32]; $p < 0,001$) reduziert werden. Trotz aktuell noch geringer Datenreife zeigt sich ein Trend im Gesamtüberleben zugunsten von Osimertinib (5). Eine langfristige Vermeidung des Wiederauftretens/Fortschreitens der Erkrankung nach Durchführung einer kurativ intendierten CRT unter Erhaltung des Gesundheitszustands ist für die Patient:innen von großer Bedeutung und stellt ein wichtiges, patientenrelevantes Charakteristikum des Therapieerfolges dar. Die Ergebnisse des Fragebogens PGIS zeigen zudem eindrucksvoll, dass durch den Einsatz von Osimertinib auch das Einsetzen bzw. die Verschlechterung von krebsbedingter Symptomatik deutlich reduziert werden kann (HR [95%-KI]: 0,57 [0,38; 0,84]; $p = 0,0046$) und verdeutlichen somit den therapierelevanten Nutzen von Osimertinib (5). Durch die Therapie mit Osimertinib treten neben Diarrhö, einer bekannten Nebenwirkung von Osimertinib, keine klinisch relevanten Beeinträch-	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tigungen auf Ebene der Symptom- und Funktionsskalen, gemessen anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13, auf. Anhand der EQ-5D VAS konnte über den gesamten Beobachtungszeitraum kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des allgemeinen patientenberichteten Gesundheitszustands gezeigt werden. Die Daten zur Sicherheit bestätigen zudem das bekannte Sicherheitsprofil von Osimertinib, das mit einer für eine onkologische Therapie guten Verträglichkeit einhergeht (5). Aus Sicht von AstraZeneca verdeutlichen diese Ergebnisse die hohe therapeutische Relevanz von Osimertinib als neue, einzig zugelassene, hochwirksame und zielgerichtete Therapieoption für Patient:innen nach abgeschlossener CRT. Dies wurde in den kürzlich aktualisierten Leitlinien berücksichtigt, die Osimertinib als neuen Therapiestandard beim EGFRm nach CRT im Stadium III empfehlen (3, 4). Diese neue wissenschaftliche Evidenz basierend auf der Studie LAURA ist jedoch nicht maßgeblich für die Definition der zVT. Dies wird im Folgenden begründet dargestellt. Die Erstellung des Nutzendossiers wurde auf Basis der vom G-BA festgelegten zVT (Beratungsgespräch vom 28. Juni 2023) vorgenommen, die sich aus zwei Aspekten zusammensetzte: 1. Bis zur Zulassung von Osimertinib in diesem AWG waren eine Behandlung mit Durvalumab bei programmierter Zelltod-Ligand 1 (PD-L1)-Expression $\geq 1\%$ oder BSC bei $<1\%$ gemäß der nationalen Leitlinien die bisherigen Standardtherapien (6, 7). 2. In der Nutzenbewertung zu Durvalumab in der entsprechenden Indikation wurde vom G-BA mit dem Beschluss vom 4. April 2019 basierend auf einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Gemäß Leitlinien soll Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, bei PD-L1 Expression von $\geq 1\%$ auf Tumorzellen, eine Konsolidierung mit dem Wirkstoff Durvalumab über ein Jahr angeboten werden. Die Fachgesellschaften führen in ihrer schriftlichen Äußerung aus, dass es in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC im Stadium III keinen eigenen Standard für Patientinnen und Patienten mit den EGFR-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gegenüber BSC festgestellt (8). Folgerichtig wurde vom G-BA bei PD-L1-Expression $\geq 1\%$ Durvalumab und BSC bei $<1\%$ als zVT festgelegt (9). In der Nutzenbewertung des IQWiG für Osimertinib zum 15. April 2025 wurde diese zVT weiterhin als Grundlage für die Bewertung herangezogen (1). Die Festlegung der zVT folgte dabei den Vorgaben aus § 6 AM-NutzenV, bei der auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen ist, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde (10). Eine zVT kann demnach auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung (BSC) oder das beobachtende Abwarten sein (10). Diese Bestimmungen zur zVT sind mit dem ALBVVG als Reaktion auf die Entscheidung des Bundessozialgerichts vom 22. Februar 2023 (B 3 KR 14/21 R) geregelt worden (11). Demnach muss der G-BA <i>„somit im Rahmen der Nutzenbewertung zwingend eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmen. Diese ergibt sich aus dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der indikations-spezifischen Versorgungssituation ohne das zu bewertende Arzneimittel. Wenn im Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels keine weiteren Arzneimittel zugelassen oder erstattungsfähig sind und auch keine nichtmedikamentösen kurativen Behandlungsoptionen in der gesetzlichen Krankenversicherung bestehen, kann die zweckmäßige Vergleichstherapie dann etwa eine lediglich symptomatische, unterstützende Therapie oder auch das beobachtende Abwarten sein“</i> (siehe Gesetzentwurf der Bundesregierung zur ALBVVG Seite 35, Zeile 1ff; (11)).	Mutationen del19 oder L858R gäbe und sich der Standard an der PD-L1-Expression orientiere. Für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ benennen die Fachgesellschaften Durvalumab als Behandlungsstandard. Im Rahmen des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens führen die Fachgesellschaften in ihrer schriftlichen Stellungnahme dagegen aus, dass beobachtendes Abwarten bzw. Placebo ein geeigneter Vergleich für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR del19 oder L858R Mutation nach definitiver Radiochemotherapie sei. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf jedoch auf die tatsächlichen Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Diesbezüglich geht aus der mündlichen Anhörung hervor, dass vor der Zulassung von Osimertinib in der klinischen Praxis allein die PD-L1 Expression der Patientinnen und Patienten bestimmt wurde. Eine Testung bezüglich EGFR-Mutationen fand vor der Zulassung von Osimertinib in der klinischen Praxis nicht routinemäßig statt. Entsprechend stellt sich die tatsächliche Versorgungssituation ohne Osimertinib so dar, dass auch Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutationen in der klinischen Praxis mit Durvalumab behandelt wurden, sofern eine entsprechende PD-L1 Expression vorlag. In der Nutzenbewertung stellte der G-BA mit Beschluss vom 4. April 2019 für Durvalumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen NSCLC bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gemäß dieser Ausführungen sollte die Festsetzung von BSC als zVT daher eher Ausnahmecharakter haben. Sofern eine arzneimittelrechtlich zugelassene Therapie zur Verfügung steht, sollte diese grundsätzlich vorrangig als zVT herangezogen werden. Für Patient:innen mit einer PD-L1 Expression $\geq 1\%$ steht mit Durvalumab im zu bewertenden AWG eine zugelassene Arzneimitteltherapie zur Verfügung. Die tatsächliche Versorgungssituation unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen Evidenz zu Durvalumab vor der Zulassung von Osimertinib im zu bewertenden AWG gibt keinen Anlass, von diesem Grundsatz abzuweichen. Die festgelegte zVT stützte sich auf die damals gültige und zur Herleitung der zVT verwendete Fassung der S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (Version 2.0; vgl. Empfehlung 8.60 mit Stand November 2022) (9, 12). Die Abbildung der Versorgungsrealität wurde durch eine Abfrage der Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA) vom 09. Juni 2023 im Rahmen der o.g. Beratung berücksichtigt. Es wurde basierend auf der zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Evidenz hervorgehoben, dass es keinen eigenen Standard für Patient:innen mit einer EGFR-Mutation (Ex19del, L858R) gäbe. Unter Berücksichtigung von Daten, welche auf eine verminderte Wirksamkeit von Durvalumab bei Patient:innen mit einer Treibermutation hindeuten könnten, bestimmten die Fachgesellschaften die zVT in Abhängigkeit der PD-L1 Expression als	platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best Supportive Care fest. Entsprechend der Zulassung und den Ergebnissen der Nutzenbewertung sowie unter Berücksichtigung der tatsächlichen Versorgungssituation vor der Zulassung von Osimertinib stellt Durvalumab für die Patientenpopulation mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression $< 1\%$ ist gemäß den vorliegenden Leitlinien keine antineoplastische Standardtherapie etabliert. Auch den Ausführungen der Fachgesellschaften nach ist davon auszugehen, dass für diese Patientenpopulation keine weitere spezifische Therapie angezeigt ist. Vor dem Hintergrund eines Krankheitsstadiums, das potenziell mit Symptomen einhergeht, legt der G-BA für diese Patientenpopulation eine Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Durvalumab (PD-L1 $\geq 1\%$) bzw. BSC (PD-L1 $< 1\%$) (9). Es ist zu berücksichtigen, dass Durvalumab unabhängig von Treibermutationen zugelassen ist (13). Dies deckt sich mit den damals gültigen Fassungen der S3-Leitlinie (Version 2.1) sowie der Leitlinie der DGHO (7, 14). Des Weiteren bestätigten die nachfolgenden Aktualisierungen der S3-Leitlinie (Version 2.1, 2.2 und 3.0) die Gabe von Durvalumab, unabhängig vom EGFR-Status (6, 14, 15). Es wird weiterhin betont, dass die Empfehlung zur Testung auf eine EGFR-Mutation nur bei Therapierelevanz gilt, d.h. nur in Situationen, in denen es eine zugelassene Therapie speziell für den Fall einer vorliegenden EGFR-Mutation gäbe (6, 14, 15). Somit ist davon auszugehen, dass vor der Zulassung von Osimertinib im vorliegenden AWG keine flächendeckende Testung auf EGFRm in der Versorgungsrealität stattgefunden hat, da bei Anwendung von Durvalumab die Erstattung der EGFR-Testung nicht durch den EBM-Katalog abgedeckt war (siehe Abschnitt 19.4.4 EBM-Katalog; (16)). Folglich kann davon ausgegangen werden, dass Patient:innen regelhaft ohne Kenntnis des EGFR-Mutationsstatus mit Durvalumab behandelt wurden. Bis zur Zulassung auf Basis der Studie LAURA lagen seit der o.g. Beratung und Festlegung der zVT somit keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Wirksamkeit von Durvalumab beim EGFRm NSCLC im inoperablen Stadium III vor. Es ist daher nachvollziehbar, dass die Definition der zVT für die Nutzenbewertung von Osimertinib beibehalten wird. Durch die Zulassungserteilung im hier zugrundeliegenden AWG ist nun die hochwirksame, zielgerichtete Therapie mit Osimertinib bei Vorliegen einer	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
EGFR-Mutation verfügbar, sodass Osimertinib in diesem AWG als neue Standardtherapie gilt und damit Durvalumab ersetzt (4). Folglich besteht aufgrund der Relevanz für die Therapie mit Osimertinib im AWG nun die Notwendigkeit für eine Testung auf EGFR-Treibermutationen. Es ist hervorzuheben, dass die Leitlinien im Lungenkarzinom mittlerweile jährlich aktualisiert werden und somit neue zugelassene Therapien frühzeitig in die Leitlinien aufgenommen werden können. Für die vorliegende Nutzenbewertung konnte keine relevante Studie identifiziert werden und somit liegt keine Evidenz für die Ableitung eines Zusatznutzens vor. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der Deckung des therapeutischen Bedarfs durch die jetzt zur Verfügung stehende zielgerichtete Therapie stellt Osimertinib eine relevante Therapieoption dar. AstraZeneca nimmt in der vorliegenden Stellungnahme zu folgendem spezifischen Aspekt seitens des IQWiG Stellung: 1. Unsicherheiten in der Herleitung der Anzahl Patient:innen in der GKV-Zielpopulation werden adressiert	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
S. II.17, Z. 2ff	Unsicherheiten in der Herleitung der Anzahl Patient:innen in der GKV-Zielpopulation werden adressiert Anmerkung: <u>IQWiG-Nutzenbewertung</u> II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation <table><tr><th>Bezeichnung der zu bewertenden Therapie</th><th>Bezeichnung der Patientengruppe</th><th>Anzahl der Patientinnen und Patienten</th><th>Kommentar</th></tr><tr><td rowspan="3">Osimertinib</td><td>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, deren</td><td>-</td><td>Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in der Untergrenze tendenziell unterschätzt und in der Obergrenze mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind:</td></tr><tr><td>Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren (Fragestellung 1)</td><td>68–186^a</td><td>▪ Schätzung einer zu geringen Inzidenz</td></tr><tr><td>Tumoren PD-L1-in < 1 % der Tumorzellen exprimieren (Fragestellung 2)</td><td>66–178^a</td><td>▪ teilweise unklare Übertragbarkeit von Anteilswerten ▪ mehrfache Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit den spezifischen EGFR-Mutationen in der Untergrenze (siehe Schritte 6 und 7)</td></tr></table> a. Angaben des pU EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer	Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar	Osimertinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, deren	-	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in der Untergrenze tendenziell unterschätzt und in der Obergrenze mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind:	Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren (Fragestellung 1)	68–186 ^a	▪ Schätzung einer zu geringen Inzidenz	Tumoren PD-L1-in < 1 % der Tumorzellen exprimieren (Fragestellung 2)	66–178 ^a	▪ teilweise unklare Übertragbarkeit von Anteilswerten ▪ mehrfache Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit den spezifischen EGFR-Mutationen in der Untergrenze (siehe Schritte 6 und 7)	Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner Stellungnahme angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner Stellungnahme vorgenommenen Anpassungen in der Herleitung gegenüber dem ursprünglichen Vorgehen zu einer besseren Schätzung der Patientenzahl in der Untergrenze führen. Die in der Stellungnahme hergeleitete Obergrenze wird hingegen als potentiell unterschätzt erachtet, da der pharmazeutische Unternehmer bezüglich der Anteilswerte der Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, gegenüber dem Vorgehen im Dossier auf die Verwendung einer Anteilsspanne verzichtet. Daneben ergeben sich weitere Unsicherheiten in einigen Herleitungsschritten aus der fraglichen Übertragbarkeit von verwendeten Anteilswerten, die sich allgemein auf das Lungenkarzinom und nicht spezifisch auf das NSCLC beziehen und
Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar													
Osimertinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, deren	-	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in der Untergrenze tendenziell unterschätzt und in der Obergrenze mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind:													
	Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren (Fragestellung 1)	68–186 ^a	▪ Schätzung einer zu geringen Inzidenz													
	Tumoren PD-L1-in < 1 % der Tumorzellen exprimieren (Fragestellung 2)	66–178 ^a	▪ teilweise unklare Übertragbarkeit von Anteilswerten ▪ mehrfache Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit den spezifischen EGFR-Mutationen in der Untergrenze (siehe Schritte 6 und 7)													

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Position AstraZeneca:</u> AstraZeneca stimmt dem IQWiG zu, dass die Untergrenze der Anzahl Patient:innen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) tendenziell unterschätzt, die Obergrenze hingegen mit Unsicherheit behaftet ist. Nachfolgend nimmt AstraZeneca hierzu Stellung und führt Anpassungen in den wie im Nutzendossier benannten Herleitungsschritten 1, 5, 6 und 8 (entspricht den Schritten 1, 6, 7 und 9 des IQWiG) durch. Schritt 1: Erwachsene Patient:innen mit Lungenkarzinom Als Ausgangswert für die Berechnung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet wird, anstelle der zuvor verwendeten Anzahl von 55.484 Patient:innen mit Lungenkarzinom, die vom G-BA im Rahmen der Tragenden Gründe zur Nutzenbewertung von Osimertinib im Februar 2025 veröffentlichte und festgelegte Ausgangszahl von 56.690 Patient:innen mit Lungenkarzinom in Deutschland aus dem Jahr 2020 angewendet (S. 14, (17)) (siehe Tabelle 1). In den aktuellen Veröffentlichungen fehlen prognostische Daten (18). Aus diesem Grund ist eine Darstellung späterer Entwicklungen nicht möglich.	der potentiellen Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die sich bereits im Vorjahr im lokal fortgeschrittenen Stadium III befunden haben und für die im aktuellen Betrachtungsjahr eine Behandlung mit Osimertinib infrage kommt.

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)
	Schritt 5: Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen Der untere Anteilswert wird angepasst und im Folgenden 8,80% (Summe EGFR classic, EGFR rare, EGFR exon20: 2.264 Patient:innen von 25.730 genotypisierten Patient:innen; S. 746; (19)) anstelle von 7,0% verwendet. Hiermit wird der Anmerkung des IQWiG in Schritt 6 begegnet und eine mehrfache Eingrenzung des Anteils an EGFRm vermieden. Der obere Anteilswert von 14,20% bleibt bestehen, eine Anpassung erfolgt nicht (siehe Tabelle 1; (20)). Schritt 6: Patient:innen mit den aktivierenden Mutationen L858R oder Ex19del Entsprechend der Anpassung in Schritt 5 erfolgt auch für Schritt 6 - Patient:innen mit den aktivierenden Mutationen L858R oder Ex19del - eine Aktualisierung der Herleitung. Hierbei wird nun für den Anteil der Substitutionsmutation L858R und der Ex19del an allen aktivierenden EGFR-Mutationen der Anteilswert von 79,60% anstelle von 85,5% für die untere Spanne verwendet.	

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)
	Dieser ergibt sich aus dem Anteil der 1.801 Patient:innen mit L858R und Ex19del (7,0% von 25.730 genotypisierten Patient:innen) an den im vorherigen Schritt berechneten 2.264 Patient:innen mit aktivierenden EGFR-Mutationen (19). Der obere Anteilswert bleibt bestehen, eine Anpassung erfolgt nicht (siehe Tabelle 1; (20)). Schritt 8: Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Erkrankung während oder nach CRT nicht fortgeschritten ist Für den Anteil an Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, die nach einer platinhaltigen CRT keinen Progress erleiden, wird, aufgrund der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und der Aktualität, ausschließlich die Publikation von Eichkorn et al. 2020 und damit der Anteilswert von 67,60% herangezogen (21).	

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)
	Einordnung der Implikationen auf weitere Herleitungsschritte Die im Rahmen der zugrundeliegenden Stellungnahme vorgenommen Anpassungen in den Herleitungsschritten 1, 5, 6 und 8 haben Implikationen auf die jeweils nachgeschalteten Herleitungsschritte. Tabelle 1 zeigt somit die aktualisierte Herleitung der Anzahl an Patient:innen in der GKV-Zielpopulation. Aktualisierte Anzahl an GKV-Patient:innen in der Zielpopulation In Bezug auf die Anzahl an GKV-Patient:innen in der Zielpopulation ergibt sich für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ die absolute Untergrenze von 82 Patient:innen sowie die absolute Obergrenze von 148 Patient:innen. Die Anzahl der Patient:innen der GKV in Teilpopulation 1 der Zielpopulation beläuft sich im arithmetischen Mittel damit auf 115 Patient:innen (Schritt 10.1; Tabelle 1).	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In Bezug auf die Anzahl an GKV-Patient:innen in der Zielpopulation ergibt sich für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <1% die absolute Untergrenze von 79 Patient:innen sowie die absolute Obergrenze von 142 Patient:innen. Die Anzahl der Patient:innen der GKV in Teilpopulation 2 der Zielpopulation beläuft sich im arithmetischen Mittel damit auf 111 Patient:innen (Schritt 10.2; Tabelle 1). Vorgeschlagene Änderung: Die aktualisierte Herleitung der Anzahl an Patient:innen in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen und rechnerisch nachvollziehbaren Größenordnung und sollte für die weitere Beschlussfassung des G-BA herangezogen werden.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1973 Osimertinib (lokal fortgeschrittenes, inoperables NSCLC) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2025.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40mg/80mg Filmtabletten [Stand: Dezember 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. 2025.
4. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). Leitlinie (Langversion). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version 4.0 - April 2025 - AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2025.
5. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Osimertinib (Tagrisso®) Modul 4 A. 2025.
6. 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.
7. 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.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab. 2019.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-108: Osimertinib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). 2023.
10. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2025.
11. Deutscher Bundestag. Gesetzentwurf der Bundesregierung. Entwurf eines Gesetzes zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz – ALBVVG). Drucksache 20/6871. 2023.
12. 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.
13. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: März 2025]. 2025.
 14. 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 2.1 - Dezember 2022 - AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2022.
 15. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 2.2, 2023, AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2023.
 16. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2024. 2024.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Osimertinib (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie). 2025.
 18. Robert Koch-Institut [Hrsg] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg]. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023.
 19. Frost N, Griesinger F, Hoffmann H, Langer F, Nestle U, Schutte W, et al. Lung Cancer in Germany. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2022;17(6):742-50.
 20. Astra Zeneca GmbH. Berechnung zur Herleitung der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Osimertinib. 2025.
 21. Eichkorn T, Bozorgmehr F, Regnery S, Dinges LA, Kudak A, Bougatf N, et al. Consolidation Immunotherapy After Platinum-Based Chemoradiotherapy in Patients With Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer-Cross-Sectional Study of Eligibility and Administration Rates. Frontiers in oncology. 2020;10:586449.
 22. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT). 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020-Versorgungssituation beim Lungenkarzinom. 2020.
 23. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C34 (Nicht-kleinzelliges BC). 2022.
 24. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C34 (Kleinzelliges BC). 2022.
 25. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Kennzahlenauswertung 2024. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2023 / Kennzahljahr 2022. 2024.

26. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn MO, Maintz C, et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer*. 2021;152:174-84.
27. Faehling M, Schwenk B, Kramberg S, Eckert R, Volckmar AL, Stenzinger A, et al. Oncogenic driver mutations, treatment, and EGFR-TKI resistance in a Caucasian population with non-small cell lung cancer: survival in clinical practice. *Oncotarget*. 2017;8(44):77897-914.
28. Brown H, Vansteenkiste J, Nakagawa K, Cobo M, John T, Barker C, et al. Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Untreated EGFR Mutated Advanced NSCLC and Response to Osimertinib Versus Comparator in FLAURA. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2020;15(1):138-43.
29. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln; Jahreswerte 2012 - 2023. 2024.
30. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand zum 31.12.2023: 2024. 2024.

D. Anhang zu Punkt 1 der spezifischen Aspekte - Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Tabelle 1: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

E. Schritt	F. Population	G. Anteil in % ^a	H. Anzahl ^a	I. Quelle
1	Erwachsene Patient:innen mit Lungenkarzinom	-	56.690	RKI-Krebsregisterband für 2019/2020 (2023), S. 60 (18) G-BA Tragende Gründe Osimertinib 2025, S.14 (17)
2	Patient:innen mit NSCLC	82,1-82,6	46.542-46.826	ADT 2020, S. 10 (22) TRM 2022, jeweils S. 1 (23, 24)
3.1	Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom	IIIA: 11,02 IIIB: 8,54 IIIC: 3,84 Summe: 23,40	10.891-10.957	Lungenbericht 2024, S. 8 (25)
3.2	Anteil progredienter Patient:innen aus vorherigen Stadien	IA: 14,65 IB: 5,40 IIA: 1,81 IIB: 6,83 Summe: 28,69 Davon progrediente Pat.: 9,20	13.353-13.434 Davon progrediente Pat.: 1.228-1.236	TRM 2022, S. 11 (23) Lungenbericht 2024, S. 8 (25)
Gesamtsumme zu 3.	Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom (inkl. progrediente Patient:innen)		12.119-12.193	
4	Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem Lungenkarzinom	70,58	8.554-8.606	Lungenbericht 2024, S. 8 (25)
5	Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen	8,80-14,20	753-1.222	Frost et al. 2022, S. 746 (19) Griesinger et al. 2021, S. 179 (26)
6	Patient:innen mit den aktivierenden Mutationen L858R oder Ex19del	79,60-88,70	599-1.084	Frost et al. 2022, S. 746 (19) Faehling et al. 2017, S. 77900 (27)

E. Schritt	F. Population	G. Anteil in % ^a	H. Anzahl ^a	I. Quelle
7	Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, die mit CRT behandelt werden	45,15	271-489	Lungenbericht 2024, S. 36 (25)
8	Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Erkrankung während oder nach CRT nicht fortgeschritten ist	67,60	183-331	Eichkorn et al. 2020, S. 5 (21)
9.1	Patient:innen mit EGFRm und einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$	51,00	131 ^b (93-169)	Brown et al. 2020, S. 141 (28)
9.2	Patient:innen mit EGFRm und einer PD-L1-Expression $< 1\%$	49,00	126 ^b (90-162)	Brown et al. 2020, S. 141 (28)
10.1	GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (PD-L1 $\geq 1\%$)	87,70	115 ^b (82-148)	BMG 2024, S. 2 (29) Destatis 2024, S. 1 (30)
10.2	GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (PD-L1 $< 1\%$)	87,70	111 ^b (79-142)	BMG 2024, S. 2 (29) Destatis 2024, S. 1 (30)
a: Gerundete b: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patient:innen-Zahlen. Quelle: Eigene Berechnungen (20).				Zahlenwerte.

5.2 Stellungnahme Taiho Oncology Europe GmbH

Datum	29.April.2025
Stellungnahme zu	Osimertinib (Tagrisso®)
Stellungnahme von	Taiho Oncology Europe GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Taiho Oncology Europe GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wir begrüßen die Nutzenbewertung von Osimertinib im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit EGFR-Mutationen nach platinbasierter Radiochemotherapie. Aus unserer Sicht ist die Etablierung präziser Biomarker-Strategien, insbesondere die frühzeitige Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus, entscheidend für eine zielgerichtete Therapieentscheidung und eine Verbesserung der Prognose dieser Patientengruppe. Der Einsatz von EGFR-TKIs wie Osimertinib ist ein Beispiel dafür, wie eine biomarkergeleitete Therapie in einem Bereich mit hoher medizinischer Notwendigkeit klinische Verbesserungen erzielen kann. Wir möchten betonen, dass die konsequente und vereinfachte Integration von EGFR-Tests in den klinischen Alltag und in Studiendesigns eine wesentliche Voraussetzung für die optimale Behandlung von Patientinnen und Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC darstellt.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

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:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme Johnson & Johnson

Datum	29.04.2025
Stellungnahme zu	Osimertinib/Tagrisso®
Stellungnahme von	Johnson & Johnson

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 15. April 2025 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Osimertinib des pharmazeutischen Herstellers AstraZeneca veröffentlicht. Osimertinib ist als Monotherapie indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist. Janssen-Cilag GmbH (Johnson & Johnson) nimmt als Zulassungsinhaber der zugelassenen Substanz Amivantamab (Rybrevant®) Stellung. Für Amivantamab laufen derzeit klinische Studien im Indikationsgebiet NSCLC. Der Nutzenbewertung des IQWiG ist folgendes Zitat zu entnehmen (S. II.13, Z. 22f): <i>„Es ist anzumerken, dass das ZfKD auf seiner Website angibt, dass die Fallzahlen für das Jahr 2022 als vorläufig anzusehen sind und für das betreffende Jahr noch mit einem Anstieg im einstelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen ist [19]. Zudem liegen die Fallzahlen des ZfKD aus der Datenbankabfrage [19] für die vom pU herangezogenen Jahre überwiegend höher als die Angaben des pU auf Basis der früheren Berichte, was auf einen aktuelleren</i>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Datenstand zurückzuführen sein könnte (Datenbankabfrage: letzte Aktualisierung 05.09.2024). Aus diesen Gründen führt das Vorgehen des pU vermutlich zu einer zu geringen Inzidenzschätzung.“</i> Bezugnehmend auf das obenstehende Zitat nimmt Johnson & Johnson zu folgendem allgemeinen Aspekt Stellung: • Schätzung der Entwicklung der Inzidenzen Schätzung der Entwicklung der Inzidenzen In der Schätzung der Fallzahlen von Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom für die Jahre bis 2030 erwartet der pU auf Basis einer linearen Regression einen leichten Rückgang bis zum Jahr 2030 (53.538) im Vergleich zum Jahr 2025 (55.484). Für das Jahr 2021 gibt der pU an, dass keine Daten vorliegen. Am 05.09.2024 wurden durch das Robert Koch-Institut im Zentrum für Krebsregisterdaten bis einschließlich des Jahres 2022 veröffentlicht, in welchen auch Angaben für das Jahr 2021 enthalten sind. Nach einem Anstieg im Jahr 2021 erfolgte erneut ein leichter Abfall der Fallzahlen (1). In der Gesamtbetrachtung liegt aufgrund der Schwankung der Zahlen aus Sicht von Johnson & Johnson eine Unsicherheit bezüglich der Schätzung des Verlaufes der Inzidenz vor.	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI). *Zentrum für Krebsregisterdaten. Letzte Aktualisierung 05.09.2024* [Zugriff am: 29.04.2025]. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

I.

5.4 Stellungnahme Amgen GmbH

Datum	30.04.2025
Stellungnahme zu	Osimertinib / Tagrisso®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 1.7, Z. 17 - 22	Anmerkung: <i>„Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich 2 Fragestellungen, die sich in Abhängigkeit des PD-L1-Status der Patientinnen und Patienten unterscheiden. Im Rahmen der Studie LAURA wurde der PD-L1-Status jedoch nicht erhoben. Folglich ist eine Zuordnung der Studienpopulation auf die zu bewertenden Fragestellungen (Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ bzw. $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren) nicht möglich.“</i> Vorgeschlagene Änderung: Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) sollte unabhängig vom PD-L1-Status gelten. Die retrospektive Nacherhebung des PD-L1-Status, welche zum Beispiel im Nutzenbewertungsverfahren zu Durvalumab (1) durchgeführt wurde, sollte nur als ultima ratio in Erwägung gezogen werden. <u>Begründung:</u> Der PD-L1-Status ist kein Prädiktor für das Ansprechen auf Osimertinib. Die Wirksamkeit zielgerichteter EGFR-Therapien wie	Gemäß Leitlinien soll Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, bei PD-L1 Expression von $\geq 1\%$ auf Tumorzellen, eine Konsolidierung mit dem Wirkstoff Durvalumab über ein Jahr angeboten werden. Die Fachgesellschaften führen in ihrer schriftlichen Äußerung aus, dass es in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC im Stadium III keinen eigenen Standard für Patientinnen und Patienten mit den EGFR-Mutationen del19 oder L858R gäbe und sich der Standard an der PD-L1-Expression orientiere. Für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ benennen die Fachgesellschaften Durvalumab als Behandlungsstandard. Im Rahmen des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens führen die Fachgesellschaften in ihrer schriftlichen Stellungnahme dagegen aus, dass beobachtendes Abwarten bzw. Placebo ein geeigneter Vergleich für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR del19 oder L858R Mutation nach definitiver Radiochemotherapie sei. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf jedoch auf die tatsächlichen Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu

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)
	Osimertinib sind unabhängig vom PD-L1-Status. Auch ist die Therapieentscheidung bei EGFR-mutiertem NSCLC unabhängig vom PD-L1-Status. Dies ist gemäß nationaler und internationaler Leitlinien auch konsensbasiert (2-4). Zwar wäre eine retrospektive Analyse des PD-L1-Status an archivierten Gewebeproben theoretisch möglich und ist in früheren Nutzenbewertungen des IQWiG, wie z. B. bei Durvalumab (1), als „nachreichbar“ akzeptiert worden. Allerdings ist die Abhängigkeit der ZVT vom PD-L1-Status bei von diesem unabhängigen Therapien in Frage zu stellen.	bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Diesbezüglich geht aus der mündlichen Anhörung hervor, dass vor der Zulassung von Osimertinib in der klinischen Praxis allein die PD-L1 Expression der Patientinnen und Patienten bestimmt wurde. Eine Testung bezüglich EGFR-Mutationen fand vor der Zulassung von Osimertinib in der klinischen Praxis nicht routinemäßig statt. Entsprechend stellt sich die tatsächliche Versorgungssituation ohne Osimertinib so dar, dass auch Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutationen in der klinischen Praxis mit Durvalumab behandelt wurden, sofern eine entsprechende PD-L1 Expression vorlag. In der Nutzenbewertung stellte der G-BA mit Beschluss vom 4. April 2019 für Durvalumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen NSCLC bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best Supportive Care fest. Entsprechend der Zulassung und den Ergebnissen der Nutzenbewertung sowie unter Berücksichtigung der tatsächlichen Versorgungssituation vor der Zulassung von Osimertinib stellt Durvalumab für die Patientenpopulation mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

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)
		Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression < 1 % ist gemäß den vorliegenden Leitlinien keine antineoplastische Standardtherapie etabliert. Auch den Ausführungen der Fachgesellschaften nach ist davon auszugehen, dass für diese Patientenpopulation keine weitere spezifische Therapie angezeigt ist. Vor dem Hintergrund eines Krankheitsstadiums, das potenziell mit Symptomen einhergeht, legt der G-BA für diese Patientenpopulation eine Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Literaturverzeichnis

1. Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Durvalumab (lokal fortgeschrittenes, inoperables NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/405/> [Abgerufen am: 16.04.2025]
2. Schütte W, Gütz S, Nehls W 2024. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms - Living Guidline. Version 3.0. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2024-03.pdf [Abgerufen am: 11.03.2025]
3. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. 2017. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419421509> [Abgerufen am: 16.04.2025]
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2025 — January 14, 2025. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450> [Abgerufen am: 16.04.2025]

5.5 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	05.05.2025
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)
MSD ist der Ansicht, dass die Herleitung der Patientenzahl basierend rein auf den Neuerkrankungsfällen, insbesondere auch unter Berücksichtigung von vergleichbaren Verfahren in den frühen Stadien des NSCLC, weiterhin grundsätzlich ein nachvollziehbares Vorgehen darstellt. Ungeachtet dessen erachtet MSD den für die Herleitung in Schritt 3b2 herangezogenen Anteilswert von 9,2 % als überschätzt. Es ist aus Sicht von MSD nicht davon auszugehen, dass <u>alle</u> Patient:innen mit einer Erstdiagnose in den frühen Stadien des NSCLC, die eine Progression ins lokal fortgeschrittene Stadium III erfahren, für eine systemische Therapie, wie in diesem Fall mit Osimertinib, (mehr) in Frage kommen. Gründe hierfür können unter anderem Vortherapien im bisherigen Krankheitsverlauf, medizinische Faktoren, wie z.B. Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Kontraindikationen gegenüber der Therapie, oder auch Ablehnung der Therapie durch die/den Patientin/Patienten sein. Des Weiteren liegen diesem Anteilswert Angaben von Patient:innen der Diagnosejahrgänge 1998 bis 2020 zugrunde. Da mittlerweile auch in den frühen Stadien des NSCLC innovative immunonkologischen und/oder zielgerichtete Therapiekonzepte zur Verfügung stehen, die die Rezidivraten reduzieren können, ist der Anteilswert nur begrenzt auf die aktuelle Versorgungslandschaft übertragbar. Es bleibt zudem unklar, warum der kumulativen Inzidenz der maximal berichtete Zeitraum bis zum ersten Progressionsereignis von 15 Jahren zugrunde gelegt wird, anstatt (auch) einen kürzeren Zeitraum in Erwägung zu ziehen.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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

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:	

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.05.2025
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)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. April 2025 eine Nutzenbewertung zu Osimertinib (Tagrisso) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht. Osimertinib ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist. Der G-BA unterteilt in A) Patient:innen, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren, sowie B) Patient:innen, deren Tumoren PD-L1 in < 1 % der Tumorzellen exprimieren. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für Patientengruppe A) Durvalumab, und für Patientengruppe B) Best-Supportive-Care fest. Für beide Patientengruppen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.7 Stellungnahme AIO, DGHO, DGP

Datum	6. Mail 2025
Stellungnahme zu	Osimertinib
Stellungnahme von	<i>AIO, DGHO, DGP</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
1. Zusammenfassung Diese frühe Nutzenbewertung von Osimertinib (Tagrisso®) ist ein weiteres Verfahren zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen. Osimertinib ist als Monotherapie zugelassen bei Pat., deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist. Der G-BA hat 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. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table><tr><th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr><tr><th>Subgruppen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr><tr><td>PD-L1 ≥1%</td><td>Durvalumab</td><td>nicht beansprucht</td><td>-</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr><tr><td>PD-L1 <1%</td><td>Best Supportive Care</td><td>nicht beansprucht</td><td>-</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr></table> Unsere Anmerkungen sind:	G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	PD-L1 ≥1%	Durvalumab	nicht beansprucht	-	nicht belegt	-	PD-L1 <1%	Best Supportive Care	nicht beansprucht	-	nicht belegt	-	Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Zu spezifischen Aspekten siehe unten.
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																					
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																				
PD-L1 ≥1%	Durvalumab	nicht beansprucht	-	nicht belegt	-																				
PD-L1 <1%	Best Supportive Care	nicht beansprucht	-	nicht belegt	-																				

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie orientiert sich an der Zulassung von Durvalumab. Der Wert von Durvalumab bei Pat. mit <i>EGFR</i>-Mutationen <i>del19</i> und <i>L858R</i> ist in dieser Indikation nicht gesichert. Placebo ist als ZVT geeignet. - Basis der erneuten Nutzenbewertung ist LAURA, eine internationale, randomisierte Phase-III-Studie zur Therapie von Pat. mit nichtresektablem NSCLC und ohne Progress nach definitiver Radiochemotherapie. Die Therapie wurde bis zum Progress fortgesetzt. - In LAURA führte die Therapie mit Osimertinib gegenüber Placebo zur hochsignifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,16; $p < 0,001$). Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert. Die Auswertung wird allerdings durch eine hohe Switching-Rate vom Placebo-Arm zu Osimertinib bei Progress beeinflusst. - Wahl und Terminologie des primären Studienendpunktes ist umstritten: Die langen Überlebenszeiten legen nahe, dass zum mindestens bei einem Teil dieser Pat. ein kuratives Potenzial besteht. Bei kurativ intendierter Therapie ist krankheitsfreies Überleben (DFS) der korrekte Endpunkt. - Die Rate unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 war im Osimertinib-Arm mit 35 vs 12% fast dreifach erhöht. Häufigste Nebenwirkungen waren Pneumonitis und Diarrhoe. - In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält die Kombinationstherapie den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). - Der IQWiG Bericht hinterlässt den Eindruck, dass die intensive wissenschaftliche Diskussion über den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Pat. mit <i>EGFR</i>-Mutationen nicht wahrgenommen wurde. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt. Die langzeitige Therapie mit Osimertinib führt bei Pat. mit fortgeschrittenem, nicht resektablem NSCLC und Nachweis der <i>EGFR</i>-Mutationen <i>del19</i> oder <i>L858R</i> zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.	

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Einleitung Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen. Lungenkarzinome mit aktivierender EGFR-Mutation finden sich häufiger bei Nie- oder Wenigrauchern. Die Behandlung des NSCLC erfolgt stadienabhängig [1, 2]. Basis der ersten Therapieentscheidung ist die klinische Stadieneinteilung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der lungenfunktionellen Reserve und Komorbiditäten. Nach einer Operation wird die weitere Therapie durch die Ergebnisse der pathologischen Untersuchungen und des Lymphknotenstatus bestimmt.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens <i>EGFR</i> Mutationen werden in Deutschland bei 10-15% der Pat. mit NSCLC nachgewiesen. Für die Therapie von Pat. mit aktivierenden <i>EGFR</i> Mutationen in der nicht-kurativen Situation stehen Daten von Tyrosinkinase-Inhibitoren der ersten Generation (Erlotinib, Gefitinib), der zweiten Generation (Afatinib, Dacomitinib) und der dritten Generation (Osimertinib) zur Verfügung. Entscheidend für die Wirksamkeit sind der TKI selbst und die Art der Mutation [3]. TKI sind wirksamer als Platin-basierte Chemotherapie und mit weniger Nebenwirkungen belastet. Exon 19 Deletionen und L858R-Mutationen stellen die häufigsten, aktivierenden <i>EGFR</i> Aberrationen dar und werden als ‚Common Mutations‘ bezeichnet. In den relevanten Zulassungsstudien wurden Pat. mit diesen beiden Mutationen zusammengefasst, obwohl es Unterschiede zwischen diesen beiden Populationen gibt. Pat. mit <i>del19</i> haben die längste Remissionsdauer und die längste Überlebenszeit. <i>L858R</i> Mutationen in Exon 21 sind die zweithäufigste, aktivierende <i>EGFR</i> Aberration. Gezielte TKI waren bisher nur in der fortgeschrittenen, nicht-kurativen Therapiesituation zugelassen. Pat. mit NSCLC im fortgeschrittenen, primär nicht resektablen Stadium III sollen in einem interdisziplinären Tumorboard vorgestellt werden. Dazu gehören Pat. in den Stadien IIIA₃, IIIA₄, IIIB	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
(außer T3 N2) und IIIC. Standard ist die definitive, kurativ intendierte, simultane Radiochemotherapie, gefolgt von Durvalumab als konsolidierende Immuntherapie bei Pat. mit PD-L1-positiven Tumoren ohne Krankheitsprogress und ohne Pneumonitis. Diese definitive Radiochemotherapie im Rahmen der PACIFIC Studie wird international als Standard angesehen [4]. Der Wert der adjuvanten Therapie mit Durvalumab bei Pat. mit den aktivierenden <i>EGFR</i> Aberrationen Exon 19 Deletionen und L858R-Mutationen ist nicht gesichert [1, 2]. Retrospektive Daten zeigen eine relativ schlechtere Wirksamkeit von Durvalumab bei Tumoren mit aktivierender <i>EGFR</i> Mutation [5]. Daten der randomisierten Studie zur Wirksamkeit von Osimertinib nach definitiver Radiochemotherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Osimertinib nach definitiver Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen NSCLC mit EGFR Common Mutations <table><tr><th>Studie / Erstautor</th><th>Pat.</th><th>Datum</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>PFÜ³ (HR⁵)</th><th>ÜLZ⁴ (HR⁵)</th></tr><tr><td rowspan="2">LAURA Lu, 2024 [6, 7]</td><td rowspan="2">lokal fortgeschritten, inoperabel, nicht progredient nach definitiver Radiochemotherapie, <i>del19</i> oder <i>L858R</i></td><td>Dossier</td><td rowspan="2">Laura</td><td rowspan="2">Osimertinib</td><td rowspan="2">216 (2:1)</td><td>5,5 vs 39,1⁶ 0,16⁷ p < 0,001</td><td>53,95 vs n.e.⁸ 0,81 p = 0,530</td></tr><tr><td>ELCC 2025</td><td></td><td>54,0 vs 58,8 0,67 (KI 0,40-1,14)</td></tr></table>								Studie / Erstautor	Pat.	Datum	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ³ (HR ⁵)	ÜLZ ⁴ (HR ⁵)	LAURA Lu, 2024 [6, 7]	lokal fortgeschritten, inoperabel, nicht progredient nach definitiver Radiochemotherapie, <i>del19</i> oder <i>L858R</i>	Dossier	Laura	Osimertinib	216 (2:1)	5,5 vs 39,1 ⁶ 0,16 ⁷ p < 0,001	53,95 vs n.e. ⁸ 0,81 p = 0,530	ELCC 2025		54,0 vs 58,8 0,67 (KI 0,40-1,14)
Studie / Erstautor	Pat.	Datum	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ³ (HR ⁵)	ÜLZ ⁴ (HR ⁵)																			
LAURA Lu, 2024 [6, 7]	lokal fortgeschritten, inoperabel, nicht progredient nach definitiver Radiochemotherapie, <i>del19</i> oder <i>L858R</i>	Dossier	Laura	Osimertinib	216 (2:1)	5,5 vs 39,1 ⁶ 0,16 ⁷ p < 0,001	53,95 vs n.e. ⁸ 0,81 p = 0,530																			
		ELCC 2025					54,0 vs 58,8 0,67 (KI 0,40-1,14)																			
¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Ansprechrate, in %; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, in Monaten; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit,																										

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
in Monaten; ⁵ HR - Hazard Ratio; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie ; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. - nicht erreicht;	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Osimertinib 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Geeigneter Vergleich für Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC und <i>EGFR</i> del19 oder L858R nach definitiver Radiochemotherapie ist beobachtendes Verhalten. Formal zugelassen ist Durvalumab bei Expression von PD-L1 $\geq 1\%$. Allerdings ist die Wirksamkeit von Durvalumab nicht gesichert bei Pat. mit diesen <i>EGFR</i> Aberrationen. In PACIFIC, der Zulassungsstudie zu Durvalumab, hatten 6% der Pat. eine <i>EGFR</i> Aberration, allerdings war der <i>EGFR</i> Status bei etwa einem Viertel der Pat. nicht bekannt. In einer Post Hoc-Analyse zeigte sich kein Unterschied zwischen Durvalumab vs Placebo [8]. Auch in einer aktuellen, retrospektiven Kohortenstudie aus den USA bei 136 Pat. mit aktivierenden <i>EGFR</i> Aberrationen in dieser Behandlungssituation zeigte sich beim progressionsfreien Überleben kein signifikanter Unterschied zwischen Durvalumab und Beobachtung [5].	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 2. Studien Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist LAURA, eine internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Osimertinib-Arms. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Die Auswertung im Dossier beruht auf der primären PFS-Analyse vom 8. 1. 2024. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].	
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit ist der entscheidende Studienparameter bei Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC. Sie war einer der sekundären Endpunkte von LAURA. In der Auswertung für das Dossier fand sich keine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Eine im März 2025 präsentierte, aktuelle Auswertung zeigt die Tendenz zu einem Überlebensvorteil (HR 0,67), aber nicht statistisch signifikant. Zu berücksichtigen ist, dass in der aktuellen Auswertung 77% der Pat. im Placebo-Arm Osimertinib bei Krankheitsprogress erhielten. Hier ist der Einsatz bereits akzeptierter Rechenmodelle zur Berücksichtigung des Switching (Crossover) erforderlich.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben Das progressionsfreie Überleben war primärer Studienendpunkt. Die Therapie mit Osimertinib führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung mit einer HR von 0,16 ($p < 0,001$). Die Wirksamkeit zeigt sich auch beim Endpunkt PFS im ZNS. Auch hier wurde das Risiko signifikant reduziert (HR 0,17; $p < 0,001$).	
	4. 3. 2. 2. Nebenwirkungen Die Daten zu den Nebenwirkungen sind übersichtlich in der Primärpublikation zusammengefasst, siehe Tabelle 3. <i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse, die bei >5% der Pat. in einem Studienarm auftraten [6]</i>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung										Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.												
	Adverse Event	Osimertinib (N=143)					Placebo (N=73)						
		Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4		
		number of patients (percent)											
	Any adverse event	140 (98)	16 (11)	74 (52)	42 (29)	5 (3)	64 (88)	23 (32)	32 (44)	6 (8)	1 (1)		
	Radiation pneumonitis	68 (48)	21 (15)	44 (31)	3 (2)	0	28 (38)	14 (19)	14 (19)	0	0		
	Diarrhea	51 (36)	45 (31)	3 (2)	3 (2)	0	10 (14)	6 (8)	4 (5)	0	0		
	Rash	34 (24)	28 (20)	6 (4)	0	0	10 (14)	10 (14)	0	0	0		
	Coronavirus 2019	29 (20)	4 (3)	24 (17)	1 (1)	0	6 (8)	4 (5)	2 (3)	0	0		
	Paronychia	24 (17)	16 (11)	8 (6)	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0		
	Cough	23 (16)	11 (8)	12 (8)	0	0	7 (10)	5 (7)	2 (3)	0	0		

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)	
	Decreased appetite	21 (15)	11 (8)	9 (6)	1 (1)	0	4 (5)	3 (4)	1 (1)	0	0		
	Dry skin	18 (13)	15 (10)	2 (1)	1 (1)	0	4 (5)	4 (5)	0	0	0		
	Pruritus	18 (13)	17 (12)	1 (1)	0	0	5 (7)	5 (7)	0	0	0		
	Stomatitis	17 (12)	11 (8)	6 (4)	0	0	2 (3)	2 (3)	0	0	0		
	Decreased white-cell count	17 (12)	6 (4)	10 (7)	1 (1)	0	2 (3)	0	2 (3)	0	0		
	Pneumonia	16 (11)	3 (2)	9 (6)	3 (2)	0	6 (8)	1 (1)	2 (3)	3 (4)	0		
	Anemia	14 (10)	6 (4)	7 (5)	1 (1)	0	3 (4)	1 (1)	2 (3)	0	0		
	Herpes zoster	13 (9)	3 (2)	10 (7)	0	0	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0	0		
	Urinary tract infection	11 (8)	2 (1)	8 (6)	1 (1)	0	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0	0		
	Increased ALT level	10 (7)	7 (5)	2 (1)	1 (1)	0	2 (3)	2 (3)	0	0	0		
	Arthralgia	10 (7)	5 (3)	4 (3)	1 (1)	0	6 (8)	4 (5)	2 (3)	0	0		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung											Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>												
	Upper respiratory tract infection	10 (7)	3 (2)	7 (5)	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0		
	Acneiform dermatitis	9 (6)	9 (6)	0	0	0	2 (3)	2 (3)	0	0	0		
	Decreased platelet count	8 (6)	7 (5)	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0		
	Dyspnea	8 (6)	7 (5)	1 (1)	0	0	5 (7)	4 (5)	1 (1)	0	0		
	Increased AST level	8 (6)	7 (5)	1 (1)	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0		
	Nasopharyngitis	8 (6)	2 (1)	6 (4)	0	0	0	0	0	0	0		
	Pneumonitis	8 (6)	2 (1)	4 (3)	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0		
	Sinus tachycardia	8 (6)	3 (2)	5 (3)	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lag im Osimertinib-Arm mit 35% signifikant höher als in der Kontrolle mit 12%. Am häufigsten traten Strahlenpneumonie und Diarrhoe auf. Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen waren ebenfalls höher im Chemotherapiearm mit 12,6 vs 5,5%.	
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 sowie des EQ-5D VAS erhoben. Hier zeigten sich in den Symptomskalen Fatigue und Diarrhoe Unterschiede zuungunsten von Osimertinib.	
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht ist relativ kurz. Schwerpunkt ist die Feststellung, dass die vorgelegten Daten aufgrund der fehlenden Differenzierung zwischen PD-L1-negativen und positiven Pat. nicht den Vorgaben der ZVT entsprechen. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von ausgewiesener, ärztlicher Expertise für das Lungenkarzinom und ohne Beteiligung von Pat. erstellt.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

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)
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Pat.-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Osimertinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [9]. ESMO-MCBS v1.1 Osimertinib nach definitiver Strahlenchemotherapie: 4	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	6. Kombinationstherapie Osimertinib wird in dieser Indikation nicht mit ‚neuen‘, antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln kombiniert.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

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)
	7. Diskussion Osimertinib führt bei Pat. mit nichtresektablem NSCLC und aktivierenden nach definitiver Radiochemotherapie zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Ergebnisse sind nicht überraschend angesichts der nachgewiesenen Wirksamkeit von Osimertinib beim <i>EGFRmut</i> NSCLC in anderen Indikationen der nicht-kurativen Situation. Im Rahmen dieser frühen Nutzenbewertung sind insbesondere diese Aspekte zu diskutieren: <u>Studienendpunkte</u> Auch innerhalb der Experten gibt es aktuell eine engagierte Diskussion über den Therapieanspruch bei Pat. mit <i>EGFRmut</i> NSCLC nach Radiochemotherapie. Die langen Überlebenszeiten unterstützen die Hoffnung, dass hier ein kuratives Potenzial besteht. Das würde in Terminologie und Methodik bedeuten, dass das krankheitsfreie Überleben (KFÜ, DFS) der entscheidende und korrekte Endpunkt ist. Konzeptionell beeinflusst diese Definition des Therapieanspruch potenziell auch die Akzeptanz/Toleranz von Nebenwirkungen. Die Gesamtüberlebenszeit wird zum jetzigen Analysezeitpunkt nicht signifikant verlängert. Dieses Ergebnis wird wesentlich durch das hohe Switching (Crossover) von Pat. aus dem Placebo- in den Verum-Arm beeinflusst. In der letzten Veröffentlichung liegt die Rate bei	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

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)
	77%. Solange es keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit gibt, liegt die patienten-individuelle Entscheidung zur Therapie mit Osimertinib zwischen einem frühen Einsatz nach Abschluss der definitiven Radiochemotherapie versus einem späten Einsatz bei Progress/Rezidiv. Hier müssen Pat. mit einbezogen werden. Deren Entscheidung gestaltet sich wie in der adjuvanten Therapiesituation zwischen der Hoffnung auf Schutz vor Progress/Rezidiv und der Inkaufnahme auch belastender Nebenwirkungen. <u>Therapiedauer</u> Entsprechend dem Konzept der Zulassungsstudie wird die Therapie mit Osimertinib bis zum Progress fortgeführt. Angesichts des mittleren progressionsfreien Überlebens von etwa 4,5 Jahren erhebt sich die Frage, ob und unter welchen Regeln die Entscheidung über eine zeitliche Begrenzung gefällt werden kann. <u>Nebenwirkungen</u> Interstitielle Lungenerkrankungen sind eine mögliche Nebenwirkung von Osimertinib. Pat. mit einer entsprechenden Vorerkrankung waren von LAURA ausgeschlossen. Die Rate an Strahlenpneumonitiden lag bei 48%, die große Mehrzahl im Grad 1 und 2. In der	

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)
	Fachinformation sind spezifische Empfehlungen zum Umgang mit dem Risiko auf interstitielle Lungenerkrankungen enthalten. Diese müssen strikt beachtet werden. Die in frühen Studien beobachteten Todesfälle sind bei Beachtung früher Symptomatik, gezielter Therapie und ggf. Therapieabbruch vermeidbar. Die langzeitige Therapie mit Osimertinib führt bei Pat. mit fortgeschrittenem, nicht resektablem NSCLC und Nachweis der <i>EGFR</i>-Mutationen del19 oder L858R zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.	

Literaturverzeichnis

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, April 2025, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, April 2025. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J et al.: Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 34:339-357, 2023. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.12.009](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009)
4. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al.: Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell-Lung Cancer. N Engl J Med 377:1919-1929, 2017. DOI:[10.1056/NEJMoa1709937](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937)
5. Aredo JV, Mambetsariev I, Hellyer JA et al.: Durvalumab for Stage III EGFR-Mutated NSCLC After Definitive Chemoradiotherapy. J Thor Oncol 16:1030-1041, 2021. DOI:[10.1016/j.jtho.2021.01.1628](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.1628)
6. Lu S, Kato T, Dong X et al.: Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. N Engl J Med 391:585-597, 2024. DOI:[10.1056/NEJMoa2402614](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2402614)
7. Ramalingam SS, Özgüroğlu M, Ahn M-J, et al. Osimertinib after definitive chemoradiotherapy in patients with unresectable stage III EGFRm NSCLC: Updated overall survival analysis from the LAURA study. Presented at: 2025 European Lung Cancer Congress; March 26-29, 2025; Paris, France. Abstract LBA4.
8. Nassar AH, Kim SY, Aredo JV et al.: Consolidation Osimertinib Versus Durvalumab Versus Observation After Concurrent Chemoradiation in Unresectable EGFR-Mutant NSCLC: A Multicenter Retrospective Cohort Study. J Thorac Oncol 19:928-940, 2024. DOI: [10.1016/j.jtho.2024.01.012](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.01.012)
9. [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 26. Mai 2025

von 11:13 Uhr bis 11:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Specht

Herr PD Dr. Schmid-Bindert

Frau Dr. Glinzer

Frau Fimm

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

Herr Prof. Dr. Griesinger

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr PD Dr. Eberhard

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e. V. (DGP)**:

Herr Prof. Dr. Huber

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Taiho Oncology Europe GmbH**:

Herr Dr. Harlin

Herr Stindt

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

Herr Bilyy

Frau Meißner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Herr Dr. Ramming

Frau Glas

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

Frau Dr. Mall

Frau Ponn

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:13 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Entschuldigung zunächst für die Verspätung, aber die vorherige Anhörung hat sich in epische Längen erweitert. Sie mussten fast eine halbe Stunde warten. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Osimertinib, neues Anwendungsgebiet, Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen NSCLC mit EGFR-Mutation während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 10. April dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen erhalten: zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, hier Amgen, Janssen-Cilag, MSD Sharp & Dohme und Taiho Oncology Europe, von den Fachgesellschaften: von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie des Verbandes 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, Herr PD Dr. Schmid-Bindert, Frau Dr. Glinzer und Frau Fimm, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Griesinger und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr PD Dr. Eberhardt, für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie Herr Professor Dr. Huber, für Taiho Oncology Europe Herr Dr. Harlin und Herr Stindt, für Johnson & Johnson Herr Bilyy und Frau Meißner, für Amgen Herr Dr. Ramming und Frau Glas, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Mall und Frau Ponn 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 das Wort, kurz einzuführen. Danach treten wir die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Frau Specht, bitte.

Frau Specht (AstraZeneca): Guten Tag auch von unserer Seite. Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns sehr über die Möglichkeit, dass wir heute zur Indikationserweiterung von Osimertinib Stellung nehmen können. Bevor ich fortfahre, möchte ich gerne kurz unser Team vorstellen: Das sind, wie erwähnt, Herr PD Dr. Schmid-Bindert und Frau Fimm, beide aus dem Bereich Medizin von AstraZeneca, und Frau Dr. Glinzer und ich aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung von AstraZeneca.

Ich möchte gerne in meinen folgenden Ausführungen drei Themen ansprechen: einmal kurz das neue Anwendungsgebiet von Osimertinib, als zweites, welche Standardtherapien bisher in diesem Anwendungsgebiet zum Einsatz kamen, und als drittes die Studienergebnisse der zulassungsrelevanten Studie LAURA.

Wie bereits erwähnt, möchte ich gerne mit dem neuen Anwendungsgebiet starten und dieses kurz einordnen. Osimertinib stellt in der deutschen Versorgungsrealität seit vielen Jahren eine gut etablierte Therapieoption zur zielgerichteten Behandlung des EGFR-mutierten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms dar. Osimertinib ist bisher sowohl zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumoresektion für die frühen Stadien des NSCLC als auch im fortgeschrittenen Stadium zur Erstlinienbehandlung zugelassen. In beiden Therapiesituationen ist Osimertinib bereits zum Therapiestandard geworden.

Wir sprechen heute über die Indikationserweiterung. Seit Dezember letzten Jahres ist Osimertinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten und Patientinnen mit lokal

fortgeschrittenem NSCLC zugelassen, deren Tumore inoperabel sind und EGFR-Mutationen aufweisen. Es handelt sich hier konkret um die Deletion im Exon 19 oder die Substitutionsmutation im Exon 21. Zusätzlich darf gemäß Zulassung die Erkrankung während oder nach einer Radiochemotherapie nicht fortgeschritten sein.

Ich möchte gerne diese Therapiesituation etwas näher beschreiben. Das NSCLC im Stadium III ist sehr heterogen. In diesem Stadium ist die Tumorerkrankung bereits lokal fortgeschritten, es liegen aber noch keine Fernmetastasen vor. Gemäß der Definition der Leitlinien erfolgt die Therapie in diesem Setting mit einer kurativen Intention. Dennoch sind die Überlebensraten unabhängig von dem gewählten Therapieansatz weiterhin sehr verbesserungsbedürftig.

Somit kommen wir zum zweiten Punkt meiner Ausführungen. Welche Standardtherapien waren im benannten Setting bisher zugelassen und kamen zum Einsatz? Wir sprechen im vorliegenden Anwendungsgebiet von nicht operablen Tumoren. In dieser Situation ist die Chemoradiotherapie die Standardbehandlung, sofern es die Tumorausdehnung und der Allgemeinzustand der Patienten und Patientinnen zulassen. Der Therapieanspruch der Chemoradiotherapie ist weiterhin kurativ. Über die Chemoradiotherapie hinaus stand zunächst keine weitere aktive, also gegen den Krebs gerichtete Arzneimitteltherapie zur Konsolidierung zur Verfügung. Es wurde lediglich eine symptomsspezifische Begleitbehandlung, die sogenannte Best-Supportive-Care eingesetzt.

2018 erfolgt die Zulassung von Durvalumab zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem inoperablem NSCLC im Anschluss an die Radiochemotherapie bei Patienten und Patientinnen, deren Tumoren PD-L1 in mehr als einem Prozent der Tumorzellen exprimierten. Seit 2019 wurde Durvalumab entsprechend in den Leitlinien empfohlen und in der Versorgungsrealität zum Therapiestandard. Aufgrund der Tatsache, dass die Therapie mit Durvalumab ohne Berücksichtigung molekularer Treibermutation zugelassen ist, hatte auch die Testung auf diese Mutation im vorliegenden Setting keine therapeutische Relevanz und wurde somit nicht in den Leitlinien empfohlen. Für die Patienten und Patientinnen mit dem PD-L1-Expressionsstatus kleiner 1 war bis zuletzt weiterhin lediglich die symptomsspezifische Behandlung als Best-Supportive-Care möglich.

Ich komme nun zum dritten und letzten Thema, zu den Ergebnissen der zulassungsrelevanten Studie LAURA und deren Bedeutung für die Klinik und für die Nutzenbewertung: Mit Osimertinib steht nun seit Ende letzten Jahres eine hochwirksame, zielgerichtete und gut verträgliche Therapieoption für das EGFR-mutierte NSCLC zur Verfügung, was in den Ergebnissen der zulassungsrelevanten Studie LAURA eindrücklich gezeigt wurde. Im Vergleich zum Studienkomparator Placebo wurde die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod unter der Behandlung mit Osimertinib um fast drei Jahre verlängert. Im Osimertinib-Arm betrug das mediane progressionsfreie Überleben 39 Monate, im Kontrollarm hingegen lediglich fünfeinhalb Monate. Das Risiko für das Wiederauftreten bzw. Fortschreiten der Erkrankung wurde für die Gesamtpopulation gegenüber der Kontrolle um 84 Prozent reduziert.

Das sind bahnbrechende Ergebnisse, die in diesem Ausmaß bisher nur selten bei soliden Tumoren gezeigt werden konnten und einen bedeutenden Meilenstein in der Behandlung des EGFR-mutierten NSCLC darstellen. Was wir hier haben, ist eine langfristige Vermeidung des Wiederauftretens bzw. Fortschreitens der Erkrankung nach Durchführung einer kurativ intendierten Chemoradiotherapie unter Erhaltung des Gesundheitszustands. Das ist für die Patientinnen und Patienten von großer Bedeutung.

Ein weiteres Charakteristikum der Osimertinib-Therapie ist die erhöhte Gängigkeit der Blut-Hirn-Schranke. Somit ist Osimertinib auch in der Lage, Metastasen im Gehirn vorzubeugen und dadurch die Patienten und Patientinnen davor zu bewahren, eine dramatische Verschlechterung ihrer Krankheitssituation zu erleben. Das Auftreten von Gehirnmetastasen war in der Studie unter Osimertinib um 83 Prozent reduziert. Diese Ergebnisse sind klinisch und für die Patienten hochrelevant und spiegeln sich auch in den patientenberichteten Endpunkten aus der Studie wider.

Im patientenberichteten Fragebogen zur allgemeinen Krebsymptomatik, dem Global Impression of Severity Score, zeigten sich ebenfalls deutliche Vorteile unter der Behandlung mit Osimertinib. Zusätzlich zeigte sich im Beobachtungszeitraum der Studie bereits ein Trend im Gesamtüberleben zugunsten von Osimertinib trotz aktuell noch geringer Datenreife. Das Sicherheitsprofil von Osimertinib in der Studie, in der Anwendung nach einer Chemoradiotherapie, entsprach dem aus anderen Therapiesituationen bereits bekannten Sicherheitsprofil, welches insgesamt nach jahrelangem Einsatz in der Versorgung als gut handhabbar eingeschätzt wird.

Zusammenfassend können wir festhalten: Mit der Einführung von Osimertinib liegt eine relevante Therapieoption vor, mit der die therapeutische Lücke in der Behandlung des EGFR-mutierten NSCLC nach einer Chemoradiotherapie geschlossen wird. Das ist ein bedeutender Fortschritt für die entsprechende Patientengruppe, der bereits in der kürzlich aktualisierten S3-Leitlinie und in der Leitlinie der DGHO gewürdigt wurde. Ab jetzt ist lediglich Osimertinib für die Behandlung der Patienten und Patientinnen mit EGFR-mutierten NSCLC im inoperablen Stadium nach einer Chemoradiotherapie empfohlen.

Wenn wir nun kurz auf die Nutzenbewertung schauen, wird gegenüber der vom G-BA definierten zVT, der wir auch im Dossier zugestimmt haben, für die gesamte Zielpopulation kein Zusatznutzen abgeleitet, weil die entsprechende Evidenz an dieser Stelle nicht vorgelegt werden kann.

Ich bedanke mich sehr für Ihre Aufmerksamkeit, und gerne stehen wir für weitere Fragen und Diskussionen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht, für diese Einführung. – Ich habe zuerst zwei Fragen an die Kliniker. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass in der konkreten Therapiesituation jetzt sogar über einen kurativen Therapieanspruch diskutiert werden könne. Uns ist aufgefallen, dass Sie gleichzeitig den klinischen Nutzen anhand der ESMO-Skala für die nicht kurative Therapie quantifizieren. Vielleicht können Sie uns dazu mitnehmen und näher zum Therapieanspruch der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet ausführen.

Zweiter Punkt: Sie schreiben in der Stellungnahme, dass aus Ihrer Sicht Placebo als zVT durchaus geeignet sei. Deshalb interessiert uns, wie sich die Behandlung bzw. die tatsächliche Versorgungssituation der Patientinnen und Patienten vor der Zulassung von Osimertinib dargestellt hat und inwiefern - das ist dabei sehr wichtig – die PD-L1-Expression von Relevanz war. Das ist das, was man an den Anfang stellen könnte. Herr Wörmann, Sie haben sich als erstes gemeldet. Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich beginne, weil wir selten so intensiv über ein Medikament wie hier diskutiert haben. Sie haben genau die kritischen Punkte angesprochen. Sie haben es an der ESMO-Skala aufgehängt. ESMO hat sich dieser Skala selbst bedient. Das hängt wesentlich mit dem Design der Studie zusammen. Endpunkt war nicht krankheitsfreies Überleben, sondern progressionsfreies Überleben. Es gab keine limitierte Therapiedauer wie bei einem typisch adjuvanten Vorgehen, sondern es war vorgesehen, eine Therapie bis zum Progress zu machen. Das sind eher Argumente des Studiendesigns, die dazu führen, dass sich ESMO für eine Skala entschieden hat, genau diese zu verwenden, was nachvollziehbar ist, aber durchaus nicht mit den Erfahrungen übereinstimmt, die wir mit den Klinikern in der Vordiskussion hatten.

Wir sehen, dass es bei diesem sehr heterogenen Patientenkollektiv eine Gruppe von Patienten gibt, die nicht rezidiert und potenziell geheilt ist. Wenn man sich das progressionsfreie Überleben der Studie in der Kurve anschaut, dann gibt es ein Plateau, das ungefähr bei 10 bis 15 Prozent im Placebo-Arm liegt. Es deutet sich ein viel höheres Plateau zwischen 50 und 60 Prozent bei den Patienten an, die Osimertinib bekommen haben. Das heißt, wir haben unter uns diskutiert, ob wir nicht doch über krankheitsfreies Überleben reden dürfen und

damit wirklich über Kuration. Das kollidiert aber mit dem initialen Design der Studie. Das ist genau das, was wir damit nicht lösen können.

Wir müssen wohl davon ausgehen, dass sich in diesem extrem heterogenen Stadium III nicht resektabel sehr unterschiedliche Krankheitsbilder verstecken. Davon gibt es eine Gruppe von Patienten, die vielleicht oder wahrscheinlich das Glück hat, wirklich geheilt zu sein. Das war aber nicht das initiale Design der Studie. Deshalb haben wir uns an dem orientiert, wie es initial aufgezogen wurde. Was das in der Konsequenz für uns durchaus heißen müsste, ist, dass wir überlegen: Wie lange behandeln wir die Patienten jetzt? Hören wir nach einer Zeit auf? Wäre es sinnvoll, zum Beispiel ein PET zu machen? Da sagen die Kliniker, ja, manchmal leuchtet dann trotzdem noch was bei den Patienten. Aber das wäre die nächste für uns konsequente Weiterentwicklung dieses Konzeptes, die Patienten mit dem kurativen Anspruch und einer potenziell begrenzten Therapiedauer zu identifizieren.

Der zweite große Punkt ist Durvalumab. Es gibt eine Nachuntersuchung der PACIFIC-Studie von Durvalumab. Da hatten 6 Prozent der Patienten eine EGFR-Common-Mutation. Die haben in dieser kleinen Subgruppe keinen Unterschied zugunsten des Immuncheckpoint-Inhibitors gezeigt. Das heißt, wir können im Moment nicht sagen, dass Patienten mit einer Common-Mutation von PD-L1-Inhibitoren wirklich profitieren. Solange das offen ist und auch in der Versorgung offen gestaltet wird, ist Placebo eigentlich der korrekte Parameter, weil es sich in der Versorgung so verhält. Wir haben es in anderen Punkten auch diskutiert. Für diese Gruppe können wir nicht sicher sagen, dass Patienten von Immuncheckpoint-Therapie profitieren. Das macht es für Sie nicht einfacher, aber das ist das, warum es so komplex gewesen ist. Das kollidiert, aber deshalb ist die Stellungnahme etwas provokativ gehalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Gibt es Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich habe meine Hand auch gehoben. Ich war einer in der Gruppe, die dafür plädiert haben, dass wir, wenn wir eine Radiochemotherapie beim Lungenkarzinom machen, dann ist das kurativ im Stadium III. Insofern ist das ganz klar ein auf Kuration gerichtetes Konzept. Wenn das mediane Überleben in der Placebo-Gruppe nur 5,6 Monate ist, dann spricht das dafür, dass dieses kurative Konzept nicht bei vielen Patienten aufgeht. Aber zunächst ist es ein kurativ intendiertes Konzept.

Die Tatsache, dass nach Radiochemotherapie in der Regel noch ein Resttumor in der Regel als Restnarbe übrigbleibt, führt dazu, dass wir nicht von einem krankheitsfreien Überleben sprechen können, weil immer noch ein Rest da ist, sondern von einem progressionsfreien Überleben. Ich habe mich aber in der Gruppe dafür eingesetzt, zu sagen, dieses PFS, was dann hier evaluiert wird, ist eigentlich gleichzusetzen mit einem EFS nach einer kurativ intendierten R0-Resektion zum Beispiel in den Fällen, in denen operiert wird. Deshalb haben wir da ein Problem.

Ich will aber sagen, es ist in der Gruppe nicht ganz einheitlich diskutiert worden. Deshalb glaube ich, dass das PFS, das hier in der Auswertung vorliegt, und das OS haben wir noch nicht, auch das OS hat Schwierigkeiten in der Auswertung wegen des hohen Cross-Overs. Auf der anderen Seite sieht man, selbst unter Studienbedingungen bekommen 12 Prozent der Patienten nach derzeitigem Stand nie ein TKI, auch wenn sie im Kontrollarm progredient werden. Insofern spricht das auch für einen frühen Einsatz.

Was das Durvalumab im Kontrollarm angeht: Ganz klar, das war der Standard gewesen. Wir haben nach Durvalumab-Zulassung gelernt, dass die treibermutierten Patienten davon nicht profitieren, sodass wir Stand heute sicherlich einen EGF-Rezeptor-mutierten Patienten sowie einen ALK-positiven Patienten, einen ROS-positiven Patienten, einen RET-positiven Patienten vermutlich nach Radiochemotherapie nicht mit Durvalumab behandeln könnten. Das war bei der Konzeption und Durchführung der Studie noch nicht so klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Griesinger. – Gibt es noch Ergänzungen, Herr Dr. Eberhardt oder Herr Professor Huber?

Herr Prof. Dr. Huber (DGP): Ich habe die Hand gehoben und Herr Eberhardt auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe die Hände nicht, deshalb ist es besser, in den Chat zu schreiben. Ich habe im Augenblick einen komischen Bildschirm. Herr Professor Huber, bitte.

Herr Prof. Dr. Huber (DGP): Im Fortgang dessen, was wir schon diskutiert haben, Stadium III ist ausgeschrieben lokal fortgeschritten. Das heißt, es ist eine Mischung aus lokal und fortgeschritten. Je nachdem, wie intensiv die Diagnostik betrieben wird, findet man mehr Metastasen oder auch nicht. Die Realität ist so, dass nicht immer in dem lokal fortgeschrittenen Stadium zum Beispiel ein PET gemacht wird, dass nicht intensiv nach Fernmetastasen gesucht wird. Das erklärt, warum die Ergebnisse der Radiochemotherapie unterschiedlich sind, je nachdem, wie intensiv nach der Metastasierung oder lokalen Beschränktheit gesucht wird.

Dazu passt auch, dass in der Osimertinib-Studie, in der LAURA-Studie, der Placebo-Arm relativ schlecht abgeschnitten hat. Das passt nicht so ganz zu anderen Studien. Das betont, wie wichtig die Auswahl der Patienten ist. Ich kann nur aus alten Zeiten sagen, mit alleiniger Strahlentherapie lokal fortgeschritten sind auch Patienten geheilt worden; um nur das Spektrum zu zeigen und wie schwierig es ist, das einzuordnen.

Deshalb ist es so schwierig zu sagen, alle Patienten sollten nach Radiochemotherapie mit klassischer EGFR-Mutation eine konstante, andauernde EGFR-Inhibition bekommen. Für die Auswahl spricht auch, dass sich dieser sehr deutliche Überlebensvorteil nicht in einen so deutlichen Überlebensvorteil umsetzt [sic!]. Was ich sagen will: Wir haben ein Problem mit dem Stadium. Es ist viel zu heterogen. Man müsste viel besser am Anfang differenzieren. Welche Patienten schließe ich ein? Wie gut sind sie gestaged? Das macht es für uns so schwierig. Das war auch die Diskussion in der Gruppe.

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

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Kurz nur zur Ergänzung zu dem, was Herr Professor Huber und die anderen gesagt haben: Es ist ein extrem heterogenes Stadium. Das haben wir gehört. Wir haben das Stadium III a versteckt mit N2-Patienten. Bei N2 haben wir mittlerweile aber auch noch N2 a und N2 b versteckt, also von einem Lymphknoten versus mehrere Lymphknoten befallen. Dann haben wir Stadium III b und III c. Wir haben drei verschiedene Stadien plus die Subgruppen bei N2. Das ist hochgradig heterogen. Das erklärt das, was die anderen gesagt haben, je nachdem, wie man die Patienten selektioniert, bekommt man entsprechend unterschiedlich lange Überlebenszeiten.

Wie gesagt, man hat Patienten, die hinterher geheilt sind. Man hat Patienten mit Langzeitüberleben. Ich bin sowieso kritisch. Ich sage Langzeitüberleben. Fünfjahresüberleben ist dann Langzeitüberleben. Wir haben Patienten, die nicht geheilt sind. Das sind die, die den schnellen Progress bekommen, wenn sie das Osimertinib nicht haben. Letztlich muss man sagen, extreme Heterogenität. Das erklärt die Daten ein wenig. Ansonsten schließe ich mich dem an, was die anderen gesagt haben. Der Benefit ist, soweit wir das hier sehen können, erheblich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich habe jetzt Herrn Professor Griesinger zum Staging und danach Frau Specht. Herr Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich wollte kurz etwas zu dem sagen, was Rudi Huber zum Staging gesagt hat, dass das vielleicht nicht ganz adäquat oder unterschiedlich oder sagen wir heterogen bei dem sowieso etwas heterogenen Patientenkollektiv sein kann. Es gibt eine Auswertung in der Studie, in der man die Patienten, die mit PET-CT, also nach deutschem

Standard, gestaged worden sind, versus die Patienten, die nicht mit PET-CT gestaged worden sind, miteinander verglichen hat. Der Effekt betreffend des PFS war exakt identisch. Da gab es keinen Unterschied. Insofern scheint eine Heterogenität im Staging zumindest für die Auswertung oder die Stabilität der Effektivitätsdaten keine Relevanz zu haben. – Vielen Dank.

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

Frau Specht (AstraZeneca): Wir möchten gerne seitens AstraZeneca kurz auf die Datenlage der Durvalumab-Studie eingehen, die zitiert wurde. Damit übergebe ich gerne an Herrn Schmid-Bindert.

Herr PD Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Ich möchte gerne das Thema zweckmäßige Vergleichstherapie kommentieren und einordnen. Warum haben wir vom pharmazeutischen Unternehmen akzeptiert, dass Durvalumab als zVT herangezogen wird? Die Frage ist nicht, wie gut Durvalumab bei EGFR-mutierten Patienten wirkt. Das hat Herr Wörmann selbst gesagt. Man kann anhand der Subgruppendaten von PACIFIC eigentlich nicht sagen, ob es, wie es wirkt. Es waren 35 Patienten in dieser Subgruppe. Davon haben 17 Osimertinib bekommen und ich glaube, acht waren Placebo [sic!]. Man hat keinen großen Unterschied gesehen.

Es hat nicht dazu geführt, dass in den Leitlinien die Patienten mit EGFR-Mutation ausgeschlossen wurden. Es hat auch nicht dazu geführt, dass in der Zulassung die EGFR-Mutierten ausgeschlossen wurden. Das heißt, bis zur Zulassung von Osimertinib stand in den Leitlinien, Patienten im Stadium III müssen nicht auf EGFR getestet werden. Die Standardtherapie ist bei PD-L1 über 1 Prozent Durvalumab. Das war die Versorgungsrealität.

Das spiegelt sich auch darin wider, dass im CRISP-Register zum Beispiel nicht alle Patienten getestet wurden. Es zeigt sich auch, dass es bis dato viele Real-World-Kohorten gab, wo man Patienten analysiert hat, die trotz Vorliegen einer EGFR-Mutation mit Durvalumab behandelt wurden. Daran sieht man, Patienten wurden auch bei Vorliegen einer EGFR-Mutation häufig mit Durvalumab behandelt. Wie gesagt, das soll nicht heißen, Durvalumab ist die beste Therapie, aber es war der Therapiestandard. Seit Vorliegen der LAURA-Studie ist der neue Standard Osimertinib. Das wollte ich noch einmal klarstellen. Nach den Leitlinien war die Standardtherapie bis dato Durvalumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmid-Bindert. – Ich habe gerade gesehen, Herr Dr. Eberhardt, Sie haben zum PET-CT vor Strahlentherapie geschrieben und die Nuancen anders gelegt und sagen, vor dieser Strahlentherapie sollte PET-CT dringend durchgeführt werden, um das entsprechend lokalisieren zu können. Vielleicht wollen Sie das noch einmal ausführen, damit wir es auch im Protokoll haben. Das hat nicht so viel mit dem Wirkstoff als solchem zu tun, aber damit wir es im Protokoll haben.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Das wäre eine Forderung, die man stellt. Aber in der Real World ist es so, dass es leider, wie die Kollegen gesagt haben, häufig nicht gemacht wird. Aber gerade bei den großen, lokal fortgeschrittenen Tumoren wäre es gut, das zu haben. Aber wie gesagt, in der Real World ist es so, dass es häufig nicht gemacht wird. Das PET-CT bringt noch eine etwas bessere Aufgliederung der Patienten anhand der Stadien. Aber es ist die Schwierigkeit zwischen Anspruch und Wirklichkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Griesinger, bitte noch einen Satz dazu und dann machen wir mit den Fragen weiter.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Unter Studienbedingungen sollte es möglichst vorgesehen worden sein. Das war es nun in der Studie nicht. Deshalb habe ich gerade noch einmal darauf hingewiesen, dass es eine Gruppe mit PET-CT und eine ohne PET-CT gab und dass aber da kein Unterschied war, was das Staging angeht. Dennoch, ganz klar, was Herr Eberhardt gesagt hat, Patienten vor einem kurativen Konzept sollten ein PET-CT zum Ausschluss von Metastasen bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bänke, Patientenvertretung, wer möchte Fragen stellen? – Herr Jantschak von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften. Bevor Osimertinib zugelassen wurde, hat man die Patienten im Anwendungsgebiet auch auf EGFR oder nur auf PD-L1-Expression getestet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir müssten das Minenspiel protokollieren. Man hat nur auf PD-L1-Expression getestet.

Herr Dr. Jantschak: Man hat also in der klinischen Praxis die EGFR-Patienten mit Durvalumab faktisch mitbehandelt. Gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir sehen wieder fürs Protokoll erkennbares Nicken bei Herrn Professor Griesinger und Herrn Professor Huber, freundliche Kenntnisnahme bei Herrn Professor Wörmann und Herrn PD Dr. Eberhardt. So ist es korrekt protokolliert. – Herr Jantschak, die nächste Frage.

Herr Dr. Jantschak: Die Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer. Wurden die Patienten der Studie mittels PET-CT noch einmal auf Metastasen untersucht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU? – Herr Schmid-Bindert, bitte.

Herr PD Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Wie bereits erwähnt und diskutiert wurde und wie es häufig in globalen Zulassungsstudien der Fall ist, ist PET-CT nicht flächendeckend in allen Ländern verfügbar. Über die Hälfte hat ein PET-CT bekommen. Pflicht war ein Kontrastmittel-CT des Thorax und Abdomens, des Beckens und ein MRT des Schädels. Wie man an den Ergebnissen sieht, sind die Gruppen mit und ohne PET identisch gelaufen. Auch die Rezidive, die man gesehen hat, waren bis auf einen Fall alle in den Bereichen Schädel, Lunge, Mediastinum, Leber – alles in einem Bereich, den man mit dem Staging gesehen hat. Wenn da ein Prozent dabei war, bei dem man die Metastase vielleicht übersehen hat, das hat in der Studiendurchführung sicherlich keine Rolle gespielt.

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

Herr Dr. Jantschak: Danke für die Klarstellung. Das war es erst einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Wörmann hat sich noch gemeldet. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz die Ergänzung, wir haben nachgeschaut: In PACIFIC war ein Drittel der Patienten nicht auf Aberration getestet worden. Das passt zu dem, was wir vorhin gesagt haben. Es gibt eine Gruppe von Patienten, die sicher EGFR-Mutationen hatten, von denen wir es nicht wissen. Das passt wohl auch zu dem, was vorher in Deutschland so lief. Noch die Ergänzung zu dem, was wir mit Kopfnicken und Kopfschütteln gesagt hatten. Wir haben auch einige Daten, die in der Stellungnahme so zitiert sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Ich habe Herrn Schmidt vom GKV-SV und Frau Müller von der KBV. Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Warum haben Sie den PD-L1-Status in der Studie nicht erhoben? Sie haben auf den Stellenwert von Durvalumab hingewiesen, der vor der Zulassung von Osimertinib bestanden hat. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

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

Herr PD Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Das hat auch mit der Chronologie zu tun. Wir reden hier von einem Protokoll, das 2017 geschrieben wurde. Durvalumab wurde erst 2018 zugelassen. PD-L1-Testung war da noch nicht Standard, und wir reden über eine zielgerichtete Therapie bei EGFR-mutierten Patienten. Da ist PD-L1-Testung kein Standard.

Einschlusskriterium in die LAURA-Studie war ein lokaler EGFR-Test oder, falls nicht möglich, zentral. Aber es wurde kein Gewebe für PD-L1-Testung asserviert. Das wurde auch nicht dokumentiert. Wir haben leider keine Ergebnisse zum PD-L1-Status für diese LAURA-Patienten.

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

Herr Schmidt: Es wäre auch eine retrospektive Nacherhebung nicht infrage gekommen?

Herr PD Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Nein, wir haben die Daten nicht. Das war bei PACIFIC anders. Da wurde das per Protokoll als explorativer Endpunkt von Anfang an erfüllt. Bei zwei Drittel der Patienten hatten wir einen PD-L1-Status, der auf Anforderung der Behörden nachgereicht wurde. Das war hier nicht angefordert und das können wir auch nicht mehr liefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schmidt, okay? – Danke. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Das ist verständlich, weil die Behörden auf die zielgerichtete Mutation schauen, die man hier behandelt. Dass die das nicht anfordern, ist klar. – Ich habe noch eine kleine letzte Frage zu dem Cross-Over ab Amendment 1, was dazu führt, dass – das muss man so sagen – OS nicht bewertbar ist, wo man bei diesen PFS-Ergebnissen deutlich etwas erwarten würde, auch von dem her, was von dem Plateau gesagt wurde. Wie ist die Entscheidung gefallen? Was war der Grund?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmid-Bindert, bitte.

Herr PD Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Osimertinib war nicht in allen Ländern verfügbar und ist eine sehr effektive Therapie bei Progress. Damit alle Patienten zu der bestmöglichen Therapie Zugang haben, hat man nach Entblindung allen Patienten Zugang zu Osimertinib verschafft. Das hat dazu geführt, dass wir im Placebo-Arm fast 90 Prozent haben, die Osimertinib bekommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ethische Gründe. Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das Letzte nur aufgreifen. Es war ethisch. Es wäre auch nicht anders möglich, in Deutschland Leute in so eine Studie zu bringen, wenn ein zugelassenes Präparat im Progress nicht eingesetzt werden kann. Die Zahlen, die wir haben, sind, dass 77 Prozent der Patienten im Progress Osimertinib bekommen haben. Wenn Herr Schmid-Bindert sagt, inzwischen schon mehr, dann wäre es gut, wenn Sie es noch nachtragen könnten.

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

Herr Dr. Jantschak: Dann war das letzten Endes kein echtes Cross-Over, sondern man hat nur die adäquate Folgetherapie sichergestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmid-Bindert, bitte.

Herr PD Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Ja, es war kein geplantes Cross-Over, sondern es war eine Zurverfügungstellung von Osimertinib. Ich wollte zu Herrn Professor Wörmann noch ergänzen: Je nachdem, welchen Bezug man nimmt, 77 Prozent zu allen Patienten, die diskontinuuiert waren, oder von allen, die wirklich eine Folgetherapie bekommen haben, waren es entsprechend mehr, weil es auch Patienten gab, die nicht sofort eine Folgetherapie oder eine Strahlentherapie zum Beispiel bekommen haben. Aber beide Zahlen stimmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen oder Anmerkungen? – Herr Professor Huber, bitte.

Herr Prof. Dr. Huber (DGP): Ich wollte auch unterstreichen, medizinisch und ethisch ist es absolut sinnvoll, Osimertinib im Progress zu geben. Das macht aber letztlich die Frage auf, nachdem das Überleben sehr ähnlich ist, scheint Osimertinib auch im Rezidiv ähnlich effektiv auf das Überleben zu sein. Das ist nicht an der Studie entscheidbar. Ich wollte es nur sagen, weil wir vorher über die Dauer von Osimertinib adjuvant gesprochen haben. Das Thema ist, denke ich, noch nicht wirklich fertig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Huber. – Gibt es noch eine Wortmeldung? – Ich sehe keine mehr. Danke schön. – Dann gebe ich Frau Specht – ich vermute, Sie machen das – die Möglichkeit, die wesentlichen Punkte herauszuarbeiten.

Frau Specht (AstraZeneca): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. Danke an alle, die mitdiskutiert haben. Ich habe mir einige Punkte notiert, die aus unserer Sicht hervorzuheben sind. Ich glaube, wir sind uns alle einig, dass mit der Zulassung von Osimertinib eine relevante Therapieoption im diskutierten Setting vorliegt, die für die behandelten Patienten eine erhebliche Verbesserung der Therapiesituation mit sich bringt.

Ich möchte gerne das Thema Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie zusammenfassen. Wie von Ihnen, Herr Professor Hecken, erwähnt, schauen wir uns für diese Definition die Versorgungssituation vor der Zulassung von Osimertinib an. Damals stellte Durvalumab die einzige zugelassene Therapieoption bei den Patienten dar, die PD-L1 größer 1 exprimieren. Zudem war die EGFR-Testung in dem relevanten Setting nicht in den Leitlinien empfohlen. Wir können somit auch nicht davon ausgehen, dass diese flächendeckend durchgeführt und erstattet wurde. Unsere zVT-Definition entspricht der, die uns seitens des G-BA unter Einbezug der medizinischen Fachgesellschaften vor unserer Dossiereinreichung mitgeteilt wurde.

An dieser Stelle herzlichen Dank an alle. Wir wünschen zumindest einen schönen Mittag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Zunächst noch einmal Entschuldigung, dass Sie so lange warten mussten. Das wird sich bei der nächsten Anhörung Beta-Thalassämie und Sichelzellerkrankheit fortsetzen. Herr Wörmann, Sie sind, glaube ich, noch weiter dabei. Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team, an die klinischen Experten für die Einordnung. Wir werden das diskutieren und in unsere Entscheidungsfindung einbeziehen. Ich wünsche denjenigen, die uns verlassen, den von Ihnen bereits erwähnten schönen Restmittag oder Resttag. Danke.

Schluss der Anhörung: 11:55 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2023-B-108 Osimertinib

Stand: Juni 2023

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

Osimertinib

[zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen (Stadium III) NSCLC]

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“. • Arzneimittel mit ausschließlicher Zulassung für ein metastasiertes Stadium wurden nicht berücksichtigt. • Arzneimittel mit expliziter Zulassung für die Behandlung des NSCLC mit anderen aktivierenden Treibermutationen als EGFR-Mutationen wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	• nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: • Dacomitinib: Beschluss vom 17.10.2019 • Durvalumab: Beschluss vom 04.04.2019 • Afatinib: Beschluss vom 05.11.2015 • Ramucirumab: Beschluss vom 20.08.2020 Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): • Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen	Siehe systematische Literaturrecherche

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

Osimertinib

[zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen (Stadium III) NSCLC]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib L01EB04 Tagrisso	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.
Zytostatika	
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Docetaxel L01CD02 generisch	- TAXOTERE ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Etoposid L01CB01 Riboposid	Kombinationstherapie folgender Malignome: • Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80%), • [...]
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: [...] - nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...].
Paclitaxel L01CD01 generisch	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.
Nab- Paclitaxel L01CD01 Abraxane	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Pemetrexed L01BA04 generisch	• Pemetrexed ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. • Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist.
Vindesin L01CA03 Eldesine	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vinorelbin L01CA04 generisch	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).
Antikörper:	
Durvalumab L01XC28 Imfinzi	IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.
Bevacizumab L01XC07 Avastin	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet.
Ramucirumab L01XC21 Cyramza	Cyramza ist in Kombination mit Erlotinib indiziert zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-(epidermal growth factor receptor = EGFR-) Mutationen. [...]
Proteinkinaseinhibitoren	
Afatinib L01XE13 Giotrif	GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von: • epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, non-small cell lungcancer) mit aktivierenden EGFR-Mutationen; • [...]
Dacomitinib L01XE47 Vizimpro	Vizimpro als Monotherapie wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, epidermal growth factor receptor, EGFR).
Erlotinib L01XE03 generisch	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) Tarceva ist auch für eine Wechsel-Erhaltungstherapie (switch maintenance treatment) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und unverändertem Krankheitszustand nach First-Line-Chemotherapie angezeigt. [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Gefitinib L01XE02 Iressa	IRESSA ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK (siehe Abschnitt 4.4).
--------------------------------	--

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	2
1 Indikation	3
2 Systematische Recherche	3
3 Ergebnisse	4
3.1 Cochrane Reviews	4
3.2 Systematische Reviews	4
3.3 Leitlinien	4
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	17
Referenzen	20

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CI	Confidence Interval
CR	Complete Response
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
LoE	Level of Evidence
NSCLC	Non-small cell lung cancer
OS	Overall Survival
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed cell death 1 ligand 1
PFS	Progression Free Survival
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapy
TNM	Tumor, Nodes, Metastasen
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *NSCLC* 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 03.06.2021 durchgeführt, die folgenden am 13.06.2022 und 18.11.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 3.555 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 aktualisierten Leitlinien von Singh et al. von April 2023 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)), 2022 [2,3].

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 2.0

Zielsetzung/Fragestellung

Ziele der vorliegenden S3-Leitlinie sind:

- 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

- 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:

- Für das Stadium III erfolgte eine Systematische Suche im Zeitraum September bis November 2020 in zwei elektronischen Datenbanken (Medline (Ovid), CENTRAL) nach

geeigneten randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), systematischen Übersichten und Metaanalysen

LoE

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009

GoR

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

Stadium IIIA4, IIIB und IIIC beim NSCLC – Multimodale Therapiekonzepte bei klarer Inoperabilität

8.55	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Patienten im Stadium IIIA4 / IIIB und IIIC sollen in der Regel- wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten. Die Chemotherapie soll bei definitiver Radiochemotherapie simultan und nur bei medizinischer Kontraindikation allein sequentiell durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	
8.56	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Sowohl bei der simultanen als auch einer sequentiellen Radiochemotherapie sollten zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie (Zyklusintervall 3-4 Wochen) appliziert werden. Kombinationspartner sind bei simultaner Therapie in der Regel Vinorelbine oder Etoposid.	
Level of Evidence 1	[894], [693], [781], [748], [747], [650], [895], [896], [897], [898], [899], [900], [901], [902], [903], [904], [905]	
	Starker Konsens	

8.58	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Die Dosierung der Strahlentherapie soll biologisch einer Gesamtdosis zwischen 60 und 70 Gy bei konventioneller Fraktionierung (1,8-2 Gy/die) entsprechen.	
Level of Evidence 2	[912] , [913] , [693] , [914] , [915] , [916]	
	Starker Konsens	

8.59	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Eine Prolongierung der Strahlentherapie durch Unterbrechungen soll vermieden werden.	
Level of Evidence 4	[912] , [913] , [693] , [914] , [915] , [916]	
	Starker Konsens	

8.57	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad B	Die Strahlentherapie sollte nach dem involved field Prinzip auf der Basis eines aktuellen prätherapeutischen PET-CT und des feingeweblichen Stagings erfolgen. Herz- und Lungenschonung sollten nach dem Stand der Technik optimiert werden.	
Level of Evidence 3	[855] , [893] , [906] , [907] , [908] , [909] , [910] , [911] , [588]	
	Starker Konsens	

8.60	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	Patienten nach definitiver Radiochemotherapie ohne Progress soll bei PD-L1 Expression von $\geq 1\%$ auf Tumorzellen eine Konsolidierung mit dem PD-L1 Antikörper Durvalamab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[888] , [716] , [917] , [918] , [919] , [920] , [689]	
	Konsens	

Die **Hinzunahme von Immuntherapie zur definitiven Radiochemotherapie** stellt einen der erheblichen therapeutischen Fortschritte im Stadium III dar. Das randomisierte STAR Trial (Vaccinierung mit Tecemotide nach Radiochemotherapie jeglicher Art; n = 1239, 2:1 Randomisierung) hatte bei insgesamt fehlendem Überlebensvorteil ein starkes Signal in der Gruppe der Patienten mit simultaner

Radiochemotherapie ergeben ($p = 0,016$; medianes Überleben 30,8 versus 20,6 Monate). Im PACIFIC Trial (713 Patienten 2:1 Randomisierung gegen Placebo) wurde der PD-L1 Inhibitor Durvalumab (3-wöchentlich über 12 Monate nach Ansprechen auf eine platinbasierte simultane Radiochemotherapie untersucht. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der Radiochemotherapie für nicht progrediente Patienten. Ein prätherapeutisches PET-Staging war nicht obligat und die Stagingmodalitäten waren nicht festgelegt. Diese Aspekte sollten für Interstudienvergleiche bewusst sein, dürften aber für Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachrangig sein. Sowohl das mediane Überleben (48 vs. 29 Monate) wie das 4 Jahres Überleben (50 vs. 36%) waren für die Konsolidierung mit Durvalumab signifikant besser. Ein ausgeprägter Effekt war für das metastasenfreie Überleben nachweisbar. In multivariater (post hoc) Analyse hatten nur die Patienten mit einer PD-L1 Expression $< 1\%$ keinen Vorteil. Nebenwirkungen waren geringfügig erhöht (G3/4 31% vs. 26% im Placebo-Arm, speziell Pneumonien und Schilddrüsenveränderungen). [689], [716]. Im Gegensatz zur Immuntherapie zeigten Ansätze mit **zielgerichteten Substanzen (EGFR-Inhibitoren, Antiangiogenese)** bisher keine positiven Ergebnisse (Übersicht bei Reck et al.) Viele Studien (Phase I/II) mit gleichzeitiger Gabe wurden vorzeitig aufgrund von teils schwerwiegenden Komplikationen abgebrochen. In einer randomisierten Phase III zur Erhaltungstherapie mit Gefitinib (SWOG S0023) mit 243 Patienten ohne Progression nach simultaner Radiochemotherapie (61 Gy simultan mit 2 Zyklen Cisplatin/Etoposide) gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel war das Überleben in der Gefitinib Gruppe gegen Placebo signifikant schlechter. Ursache schien eher vermehrte Tumorprogression als Toxizität. In der RTOG-Studie 0617 ($n = 544$) wurde neben einer Dosisescalation die Hinzunahme von Cetuximab in einem 2x2 (faktoriellen) Design geprüft. Cetuximab wurde parallel zu Carboplatin/Paclitaxel während der Strahlentherapie gegeben. Diese wurde von einer Konsolidierung mit weiteren 2 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel gefolgt. Cetuximab führte zu keiner Verbesserung des Überlebens (HR 1,07 CI 0,84-1,35). Grad 3-5 Nebenwirkungen waren signifikant erhöht. (86 versus 76 %).

8.61	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Nach definitiver Radiochemotherapie sollte keine konsolidierende Chemotherapie erfolgen.	
Level of Evidence 1b	[839] , [921] , [922] , [843] , [923] , [924]	

Während eine Induktionschemotherapie mit Carboplatin-basierten Protokollen zur simultanen Chemo-/Radiotherapie die Ergebnisse nicht verbessern konnte, wurde in einer multizentrischen Phase-II-Studie mit einer **Konsolidierungschemotherapie** (3 Zyklen Docetaxel) im Nachgang zu einer volldosierten simultanen Radiochemotherapie (61 Gy, 2 Zyklen Cisplatin Etoposid) ein medianes Überleben von 26 Monaten und ein 3-Jahres Überleben von 37 % erreicht [923]. Dieses Konzept wurde in der randomisierten Studie INT 0139 (IIIA) als Standard für den Radiochemotherapie Arm übernommen [843]. Auch in der PROCLAIM-Studie zum Stellenwert von Pemetrexed/Platin für die simultane Radiochemotherapie war eine Konsolidierungschemotherapie Teil des Protokolls [839].

Ein randomisierter Phase-III-Vergleich der Hoosier Oncology Group [924], des obigen Konsolidierungsprotokolls gegen die alleinige simultane Radiochemotherapie wurde allerdings nach 203 Patienten vorzeitig abgebrochen, da gemäß einer Interimsanalyse keine signifikante Ergebnisverbesserung mehr erreicht werden konnte. Das mediane Überleben betrug in beiden Armen 21,7 Monate, das 3-Jahres Überleben 27 %. Im Konsolidierungsarm war die Morbidität erhöht und die therapieassoziierte Letalität mit 7 % auffällig. Auch die koreanische KCSG—Lu05-04 (Konsolidierung mit Docetaxel) [921], und die deutsche GILT-Studie (Konsolidierung mit cisPT/Vinorelbine) [892], zeigen keinen Vorteil für eine Konsolidierungschemotherapie, sodass alle 3 zur Frage der Konsolidierungschemotherapie randomisierten Studien mit volldosierter Chemotherapie während der Strahlentherapie negativ ausfielen. Ungeklärt ist die Bedeutung zusätzlicher Chemotherapie nach einer schwächer dosierten Radiochemotherapie (z.B. wöchentliche Gabe von Carboplatin/Taxanen).

8.62	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom soll keine prophylaktische Ganzhirn-Bestrahlung durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Zwischen 20 und 40 % der Patienten mit NSCLC entwickeln Hirnmetastasen [925]. Im Gegensatz zur Situation beim kleinzelligen Lungenkarzinom führt eine **prophylaktische Ganzhirnbestrahlung** beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom jedoch zu keiner Verbesserung des Gesamtüberlebens, obwohl eine hoch signifikante Reduktion für das Auftreten von Hirnmetastasen in allen bisher publizierten 8 randomisierten Studien nachweisbar war. Mehrheitlich wurden Dosen von 30 Gy in 10-15 Fraktionen verwendet. In der Metaanalyse von Li et al. [926], unter Erfassung von 1568 Patienten lag die Hazard ratio zugunsten von PCI bei 0,29 (CI 0,2-0,4). Das Gesamtüberleben war jedoch gleich (HR 1,08 (CI 0,97-1,21). Neurokognitive Veränderungen wurden in praktisch allen Studien als sekundärer Endpunkt erhoben. Im systematischen Review von Zeng et al. ([927], 16 Studien Patienten n= 3553, sowohl SLLC wie NSCLC) werden die eingesetzten Instrumente und die Qualität der Daten als heterogen eingestuft, jedoch die Inzidenz neurokognitiver Störungen nach PCI als eindeutig erhöht gewertet. Einflüsse auf die globale Lebensqualität waren in der aktuellen NVALT-11 Studie jedoch trotz Zunahme leichter und mässiger neurokognitiver Einschränkungen im PCI-Arm nicht nachweisbar [928].

8.63	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Eine palliative thorakale Strahlentherapie sollte bei Patienten, für die kurative Therapiekonzepte trotz lokaler Krankheitssituation nicht geeignet sind, bei bestehender oder bevorstehender thorakaler Symptomatik durchgeführt werden. Verkürzte Fraktionierungsschemata sollten in Abhängigkeit vom Zustand und Wunsch des Patienten eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[929] , [930] , [931] , [932] , [933] , [934] , [935] , [936] , [937]	
	Starker Konsens	

Etwa 20-35% der Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC können aufgrund Tumorgroße, Allgemeinzustand und Komorbiditäten keine definitive multimodale Therapie erhalten [929]. Eine thorakale Bestrahlung zur Symptomlinderung oder Verhinderung von kurzfristig drohenden Komplikationen ist ausgesprochen wirksam (Übersicht bei [930]). Verkürzte Fraktionierungsschemata mit reduzierter biologisch effektiver Gesamtdosis (z.B. 1 x 10 Gy, 2 x 8.5 Gy, 5x 4 Gy, 10 x 3 Gy, 13-15x 3 Gy) wurden in prospektiv randomisierten Studien validiert. Bezgl. Effektivität fanden sich sowohl im Cochrane Review von Stevens et al. [931], wie in der Metaanalyse von Fairchild et al. [932], keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Fraktionierungen. Das mediane Überleben lag bei knapp 9 Monaten. Allerdings scheinen Patienten in gutem Allgemeinzustand bzgl. 2 Jahresüberleben von höheren Gesamtdosen (> 35 Gy BED10) zu profitieren. Auch die aktualisierte ASTRO-Leitlinie zur palliativen thorakalen Strahlentherapie von 2018 [933], die auf der Basis von 3 randomisierten Studien [934], [935], und [936], auf einen möglichen Überlebensvorteil durch simultane Radiochemotherapie bei Patienten, die für eine Chemotherapie in Frage kommen, hinweist, empfiehlt, die Dauer und Intensität der Bestrahlung zu individualisieren. Allerdings sind die Kriterien für eine entsprechende Patientenselektion noch nicht klar definiert. Inwieweit der gezielte Einsatz von Immun-Check-Point Inhibitoren die Krankheitsdynamik und Indikation zur umschriebenen lokalen Therapie verändert, ist derzeit noch unklar (siehe auch Kapitel Oligometastasierung). In einer großen retrospektiven Studie betrugen die symptombezogenen Ansprechraten auf eine palliative Strahlentherapie 68% für Hämoptysen, 54% für einen tumorbedingten Husten, 51% für Thoraxschmerzen, 38% für Dyspnoe und 8% für eine Dysphagie [937].

8.64	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad 0	Patienten im Stadium III, die nach Entscheidung im Thorax-Onkologischen Tumorboard, nicht für eine Operation oder Radio-Chemotherapie geeignet sind und eine PD-L1 Expression $\geq 50\%$ aufweisen, kann eine Therapie mit dem PD-1-Antikörper Cemiplimab angeboten werden	
Level of Evidence 2	[938]	
	Konsens	

Algorithmus IIIA prätherapeutisch

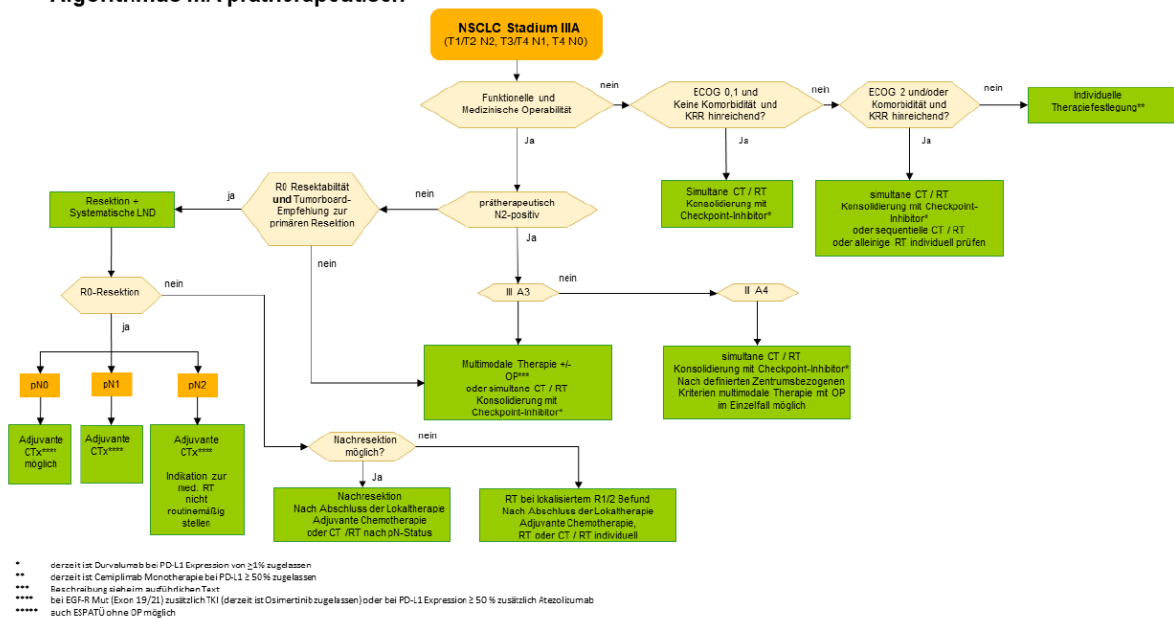


Abbildung 14: Algorithmus NSCLC Stadium IIIA

Algorithmus IIIB prätherapeutisch

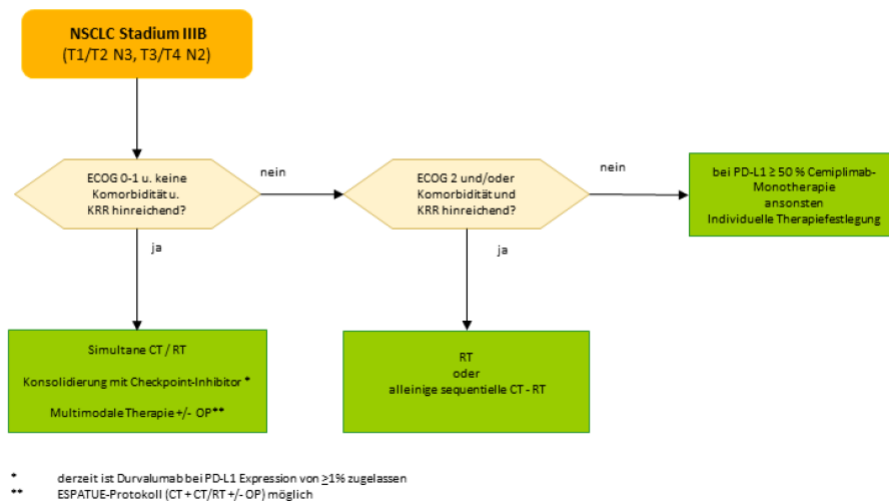


Abbildung 15: Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIB

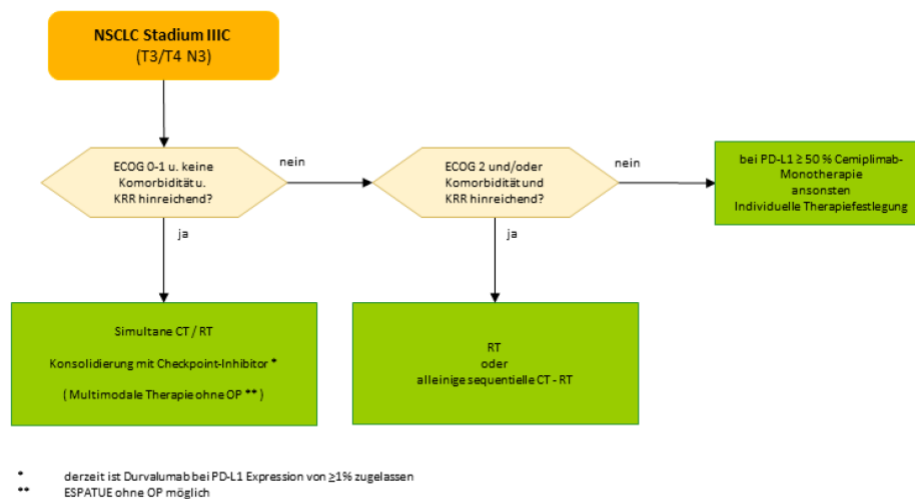


Abbildung 16: Algorithmus NSCLC Stadium IIIC

Referenzen

689. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379:2342-2350
716. Paz-Ares L, Spira A, Raben D, Planchard D, Cho B, Özgüroğlu M, et al. Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in the PACIFIC trial. *Ann Oncol*. 2020;31(6):798-806. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209338/>
839. Senan S, Brade A, Wang L, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):953-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811519/>
843. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, 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*. 2009;374:379-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632716>
888. Bradley J, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):187-99. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601342/>
917. Butts C, Socinski M, Mitchell P, Thatcher N, Havel L, Krzakowski M, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):59-68. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24331154/>
918. Huber R, Reck M, Thomas M. Current status of and future strategies for multimodality treatment of unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Eur Respir J*. 2013;42(4):1119-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23429914/>
919. Kelly K, Chansky K, Gaspar L, Albain K, Jett J, Ung Y, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):2450-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378568/>
920. Antonia S, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-1929. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885881/>
921. Ahn J, Ahn Y, Kim J, Lee C, Cho E, Lee K, et al. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol*. 2015;33(24):2660-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26150444/>
922. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and US Oncology. *J Clin Oncol*. 2008;26(35):5755-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19001323/>

923. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, Leigh BR, Gaspar LE, Lara PN, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol.* 2003;21:2004-2010. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743155>
924. Hanna NH, Neubauer M, Ansari R, et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023. *J Clin Oncol.* 2007;25:7512. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001323>
925. Nayak L, Lee E, Wen P. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(1):48-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22012633/>
926. Liu L, Zhao T, Zhong Q, Cui J, Xiu X, Li G. The Role of Prophylactic Cranial Irradiation in Patients With Non-small Cell Lung Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020;10:11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32038987/>
927. Zeng H, Hendriks L, van Geffen W, Witlox W, Eekers D, De Ruyscher D. Risk factors for neurocognitive decline in lung cancer patients treated with prophylactic cranial irradiation: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2020;88:102025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32512415/>
928. Witlox W, Ramaekers B, Groen H, Dingemans A, Praag J, Belderbos J, et al. Factors determining the effect of prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with stage-III nonsmall cell lung cancer: exploratory subgroup analyses of the NVALT-11/DLCRG-02 phase-III study. *Acta Oncol.* 2019;58(10):1528-1531. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31256737/>

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;
- 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:

- from 1990 through 2021

LoE/GoR:

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

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

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

- Strength of recommendations: The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

Recommendations

Unresectable disease:

- Recommendation 5.1.: Patients with stage III NSCLC who are medically or surgically inoperable and with good performance status should be offered concurrent instead of

sequential chemotherapy and radiation therapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

- Recommendation 5.2.: Concurrent chemotherapy delivered with radiation therapy for definitive treatment of stage III NSCLC should include a platinum-based doublet, preferably cisplatin plus etoposide, carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus pemetrexed (non-squamous only), or cisplatin plus vinorelbine (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Qualifying Statement: Carboplatin may be substituted for cisplatin in patients with contraindications to or deemed ineligible for cisplatin.

- Recommendation 5.3.: Patients with stage III NSCLC who are not candidates for concurrent chemoradiation but are candidates for chemotherapy should be offered sequential chemotherapy and radiation therapy over radiation alone (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.4.: Patients with stage III NSCLC receiving concurrent chemoradiation should be treated to 60 Gy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.5.: Doses higher than 60 Gy and up to 70 Gy may be considered for selected patients, with careful attention to doses to heart, lungs, and esophagus (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.6.: Patients with stage III NSCLC receiving definitive radiation without chemotherapy in standard fractionation may be considered for radiation dose escalation and for modest hypofractionation from 2.15 to 4 Gy per fraction (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).
- Recommendation 5.7.: Patients with stage III NSCLC receiving concurrent chemoradiation without disease progression during the initial therapy should be offered consolidation durvalumab for up to 12 months (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Qualifying Statement: There is insufficient evidence to alter the recommendation for consolidation durvalumab following concurrent chemoradiation for molecularly defined subgroups (namely, patients with an oncogenic driver alteration or those with low or no expression of programmed death-ligand 1)

Literature review and clinical interpretation. The phase III randomized PACIFIC trial evaluated consolidation durvalumab for 1 year versus placebo in 713 patients with unresectable stage III NSCLC after definitive platinum-based chemoradiotherapy with at least two cycles.¹²² Patients were enrolled irrespective of the PD-L1 status of their tumors, had no progression after definitive chemoradiotherapy, and had a good performance status (Eastern Cooperative Oncology Group 0 or 1), and were randomly assigned within 42 days of completing thoracic radiation. The primary end points of the trial included PFS and OS. The median PFS was 16.8 months (95% CI, 13.0 to 18.1) with durvalumab versus 5.6 months (95% CI, 4.6 to 7.8) with placebo (HR, 0.52; 95% CI, 0.42 to 0.65; $P < 0.001$). Grade 3 or 4 pneumonitis occurred in only 4.4% in the durvalumab arm and was the main higher-grade toxicity. An updated analysis with a median follow-up of 34.2 months continued to show a significant benefit in OS (HR, 0.72; 95% CI, 0.59 to 0.89) and PFS (HR, 0.55; 95% CI, 0.45 to 0.68). The median OS with durvalumab was 47.5 months versus 29.1 months in the placebo arm. The estimated 5-year OS rates were 42.9% versus 33.4% in favor of durvalumab, and 5-year PFS rates were 33.1% versus 19.0%, respectively.^{126,194}

Therefore, this trial provides level 1 evidence demonstrating a survival benefit from the administration of consolidation durvalumab. A post hoc analysis of the limited number of patients with available PD-L1 status (63% of the trial population) suggested a lack of benefit of durvalumab in PD-L1-negative tumors (20% of trial population; HR, 1.05; 95% CI, 0.69 to 1.62) and EGFR mutated patients (6% of the study population, $n = 43$, HR, 0.97; 95% CI, 0.40 to 2.33). This analysis was performed in a small proportion of

the study population and needs further evaluation before definitive conclusions can be made although certain authorities outside of the United States have restricted consolidation durvalumab to PD-L1-positive patients only.

Referenzen:

122. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al: Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 377:1919-1929, 2017
126. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al: Four-year survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC-an update from the PACIFIC trial. *J Thorac Oncol* 16:860-867, 2021
194. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al: Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: An update from the PACIFIC trial. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl; abstr 8511)

Passiglia F et al., 2020 [4].

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.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Evidence-based guideline for the management of lung tumors.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentativität des Gremiums unklar;
- Interessenkonflikte dargelegt und z.T. vorhanden, Umgang mit Interessenkonflikten unklar;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz genannt, aber nicht im Detail beschrieben;
- Konsensusprozesse und Begutachtungsverfahren nicht beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrundabschnitt dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (PubMed), Embase-databases and Cochrane-Library, up to September 2019.

LoE/GoR

- GRADE

The global quality of evidence was defined as follow:

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

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

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

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

Recommendations

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-IIIa 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 $\geq 1\%$, consolidation treatment with durvalumab for 12 months should be considered as treatment of choice	Strong for

6.2. Unresectable disease

6.2.1. Chemo-Radiotherapy For patients with unresectable stage III NSCLC, definitive concurrent chemoradiation is currently recommended as treatment of choice (Table 1), with historical 5-year survival rate reported to be around 10 %. An individual patient data meta-analysis (Aupérin et al., 2010) including six randomized studies demonstrated 4.5 % absolute 5years OS increase with concurrent versus sequential treatment, even if at cost of increased severe esophagitis (4 %–18 %). Nevertheless, sequential chemotherapy followed by definitive radiotherapy may be considered an alternative valid option for elderly or frail patients with clinical comorbidities and ECOG PS 2 and is still largely adopted in real-world practice. Another meta-analysis showed that the use of cisplatin significantly increase response rate (RR) and patients' survival as compared to carboplatin (Hotte et al., 2004). Furthermore, third-generations agents (taxane or gemcitabine) were more effective and better tolerated than second-generation compounds (irinotecan, vindesine, mitomicin) (Yamamoto et al., 2010; Segawa et al., 2010). A prospective randomized study (Liang et al., 2017) compared cisplatin-etoposide versus carboplatin-paclitaxel in patients with unresectable, stage III NSCLC receiving concurrent chemoradiation. The results of this trial showed a not significant increase in both RR [73.7 % versus 64.5 % ($p = 0.21$)] and OS [median 23.3 versus 20.7 months (HR 0.76, 95 % CI 0.55–1.05; $p = 0.095$)] in favor of the cisplatin-etoposide regimen, along with a significant 15 % absolute 3-years survival improvement and similar toxicity, compared to carboplatin-paclitaxel. Conversely several other trials reveled a comparable efficacy between these two treatment regimes, whit safety profile favouring carboplatin-paclitaxel (Steuer et al., 2017). The phase III PROCLAIM study (Senan et al., 2016) compared cisplatin-pemetrexed versus cisplatin-etoposide in nonsquamous histology, failing to show any difference, except for lower incidence of severe hematological toxicities in the pemetrexed arm. Based on these evidences a cisplatin-based combination is currently recommended as concurrent regimen in association to definitive radiotherapy (Table 1). For patients with stage IIIB (N3)-IIIC NSCLC, tumor molecular profiling including at least EGFR mutations, ALK and ROS1

rearrangements assessment should be performed in order to identify actionable alterations, which may be suitable for targeted treatments. (...)

6.2.2. Immunotherapy

Recently the prospective, randomized, phase III PACIFIC study compared the anti-PD-L1 monoclonal antibody durvalumab versus placebo, as consolidation therapy in patients with stage III unresectable NSCLC, after definitive concurrent chemoradiation, showing a significant PFS (HR 0.51, 95 % CI 0.41 – 0.63; $p = 0.001$) and OS (HR 0.68, 95 % CI 0.53 – 0.87; $p = 0.005$) improvement in patients treated with durvalumab. OS benefit was regardless of tumor PD-L1 expression levels at pre-specified cut-off of 25 % (PD-L1 ≥ 25 %: HR 0.46; PD-L1 < 25 %: HR 0.92) (Antonia et al., 2018). A subsequent, unforeseen, post-hoc explorative analysis, required by the European Medicines Agencies (EMA), revealed that patients without PD-L1 expression did not gain any survival benefit from consolidation immunotherapy (cutoff < 1 %: HR 1.36), thus leading to the subsequent approval of durvalumab in NSCLC patients with tumor PD-L1 ≥ 1 %. Conversely, patients with tumor PD-L1 negative or unknown are currently excluded from access to this curative-intent therapy. A survival update of this study has been recently presented at the 2019 American Association of Medical Oncology (ASCO) meeting (Gray et al., 2019), confirming a significant median OS benefit in favor of durvalumab (not reached versus 29.1 months, HR 0.69, 95 % CI 0.55 – 0.86) with about 15 % absolute 3-years survival improvement in the overall included population. However, the OS improvement continued to be limited only to patients with tumor PD-L1 expression ≥ 1 %, while no OS improvement has been observed in the subgroup with PD-L1 < 1 % (PD-L1 ≥ 1 %: HR 0.59; PD-L1 < 1 %: HR 1.14). Based on these data, for patients with unresectable stage III NSCLC who had partial response or stable disease (RECIST v1.1) after concurrent or sequential chemoradiation, and tumor PD-L1 ≥ 1 %, treatment consolidation with durvalumab for 12 months should be considered as treatment of choice (Fig. 3 and Table 1).

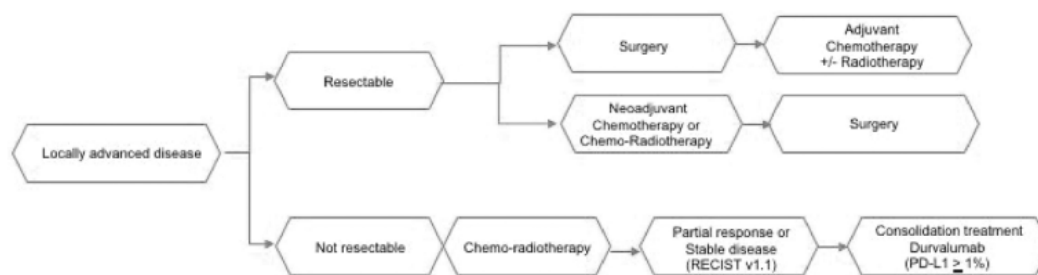


Fig. 3. Treatment of Locally Advanced NSCLC.

Referenzen:

- Antonia, S.J., Villegas, A., Daniel, D., et al., 2018. Overall Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697>.
- Aupérin, A., Le Péchoux, C., Rolland, E., et al., 2010. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 28, 2181–2190.
- Gray, J.E., Villegas, A.E., Daniel, D.B., et al., 2019. Three year overall survival update from the PACIFIC trial. *J. Clin. Oncol.* 37 (15_suppl), 8526.
- Hotte, K., Matsuo, K., Ueoka, H., et al., 2004. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 22 (19), 3852–3859 Oct 1.
- Segawa, Y., Kiura, K., Takigawa, N., et al., 2010. Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007. *J. Clin. Oncol.* 28 (20), 3299–3306 July 10.
- Senan, S., Brade, A., Wang, L.H., et al., 2016. PROCLAIM: randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-Cell lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 34 (9), 953–962 Mar 20.
- Steuer, C.E., Behera, M., Ernani, V., et al., 2017. Comparison of concurrent use of thoracic radiation with either carboplatin-paclitaxel or cisplatin-etoposide for patients with stage III non-small-Cell lung Cancer. A Systematic Review *JAMA Oncol.* 3 (8), 1120–1129 Aug 1.
- Yamamoto, N., Nakagawa, K., Nishimura, Y., et al., 2010. Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: west Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J. Clin. Oncol.* 28 (23), 3739–3745 Aug 10.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

Systematic Reviews in PubMed am 17.11.2022

verwendete Suchfilter:

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

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

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

Leitlinien in PubMed am 17.11.2022

verwendete Suchfilter:

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

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

#	Suchfrage
	database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.11.2022

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

Referenzen

1. **Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al.**
Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol 2022;40(12):1356-1384.
 2. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OL_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
 3. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie, Leitlinienreport 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLm_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
 4. **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.
-
- [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.2016.01.0>

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

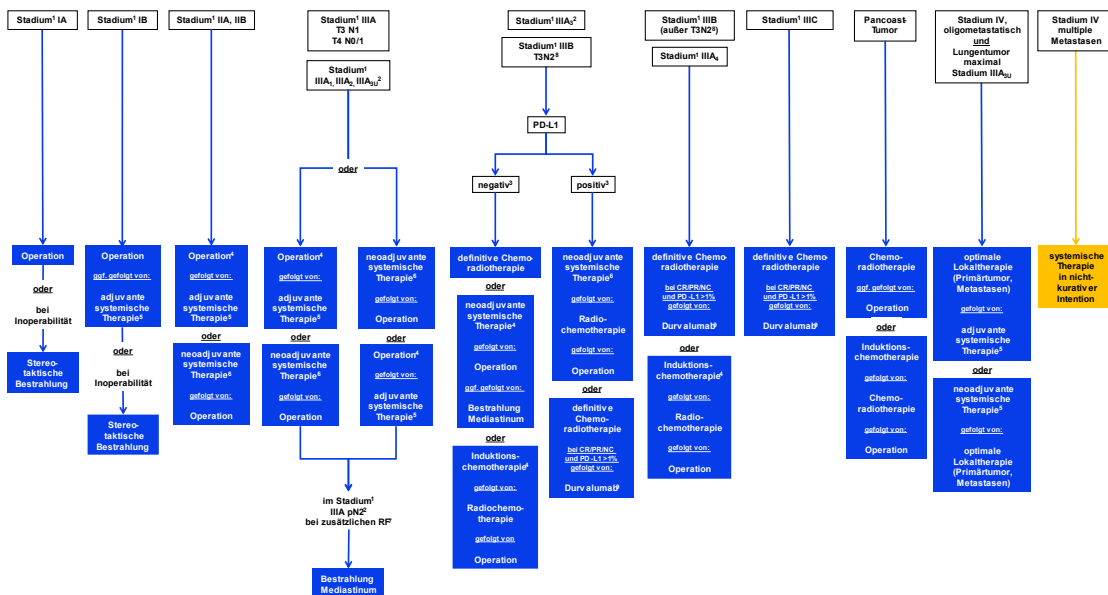
Verfahrens-Nr.: 2023-B-108

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	09.06.2023

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
In der Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC im Stadium III gibt es derzeit keinen eigenen Standard für Pat. mit den EGFR-Mutationen del19 oder L858R. Der Standard orientiert sich an der PD-L1-Expression: - PD-L1-Expression $\geq 1\%$: Durvalumab - PD-L1-Expression $< 1\%$: keine weitere Therapie <u>Stand des Wissens</u> Das Stadium III umfasst eine sehr heterogene Gruppe von Pat. Grundsätzlich besteht auch hier ein kurativer Therapieanspruch. Die 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIIA zwischen 15 und 40%, für das Stadium IIIB zwischen 5 und 10% [1, 2]. Vor allem Ausmaß und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen sind prognostisch relevant. Beim Lymphknotenstatus N2 des Stadiums IIIA ermöglicht die Subklassifikation nach Robinson eine Therapie in Abhängigkeit vom mediastinalen Lymphknotenbefall. Allerdings muss kritisch angemerkt werden, dass die Subklassifikation nach Robinson vor dem breiteren Einsatz sensitiver und spezifischer, bildgebender Verfahren wie der PET entstanden ist. Die Beratung in einem interdisziplinären Tumorboard ist unerlässlich, auch zur

klinischen Einordnung der bildgebenden Befunde. Ein Algorithmus für die Primärtherapie ist in Abbildung 4 dargestellt.

Abbildung 1: Therapiestruktur für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC)



Legende: ——— kurativ intendierte Therapie; - - - - nicht-kurativ intendierte Therapie;

¹ klinische Stadien;

² Die Festlegung der individuellen Therapie soll in einem interdisziplinären Tumorboard unter Beteiligung aller diagnostisch und therapeutisch tätigen Disziplinen erfolgen;

³ negativ: PD-L1 <1%; positiv: PD-L1 ≥1%;

⁴ Operation – Überbegriff für alle Formen der Tumorresektion bzw. -ablation

⁵ die adjuvante systemische Therapie nach Resektion umfasst

- Platin-haltige Chemotherapie in den Stadien IIA – IIIA und
- bei EGFRmut (del 19, L858R) in den Stadien IB – IIIA: Osimertinib (zur Klassifikationsänderung von UICC 7. Edition bzw. nach UICC 8. Edition) und
- bei PD-L1-Expression auf Tumorzellen ≥50% in den Stadien IIA – IIIA bei EGFR/ALK Wildtyp: Atezolizumab;
- oder eine Kombination aus diesen Optionen

⁶ Platin-haltige Kombinationschemotherapie + Nivolumab, für abweichende Zulassungen in den jeweiligen Ländern siehe Arzneimittel Zulassungsstatus.

⁷ zusätzliche Risikofaktoren: multipler N2-Befall und Kapselüberschreitung;

⁸ pT3 Kriterium aufgrund der Tumorgröße, Brustwandinfiltration oder einer Größe zwischen 5 - 7 cm erfüllt

⁹ siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen; Zulassung in der Schweiz unabhängig vom PD-L1-Status

Eine der Optionen im Stadium III ist die definitive, kurativ intendierte, simultane Radiochemotherapie. Diese definitive Radiochemotherapie wird international als Standard angesehen. Der Wert einer konsolidierenden Chemotherapie nach Radiochemotherapie wurde bisher nicht belegt [3]. In einer randomisierten Studie bei Pat. im Stadium III mit nicht-resektablem Lungenkarzinom nach definitiver Radiochemotherapie führte die konsolidierende Immuntherapie mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Durvalumab zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,52; Median 11,2 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,71; Median 18,4 Monate) [4]. Die Zulassung der EMA ist begrenzt auf Pat. mit einer PD-L1-Expression ≥1%. Retrospektive Daten zeigen eine schlechtere Wirksamkeit von Durvalumab bei Tumoren mit aktivierender EGFR-Mutation [5]. Ob

solche Pat. anstatt von Durvalumab mit Osimertinib behandelt werden sollen, untersucht derzeit die LAURA Studie.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? *(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Ja, relevant ist die Expression von PD-L1.

Referenzliste:

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, Dezember 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, November 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al.: Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell-Lung Cancer. N Engl J Med 377:1919-1929, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1709937](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937)
4. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al.: Cisplatin- Versus Carboplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-analysis. J Natl. Cancer Inst 99:847-857, 2007. DOI: [10.1093/jnci/djk196](https://doi.org/10.1093/jnci/djk196)
5. Aredo JV, Mambetsariev I, Hellyer JA et al.: Durvalumab for Stage III EGFR-Mutated NSCLC After Definitive Chemoradiotherapy. J Thor Oncol 16:1030-1041, 2021: DOI: [10.1016/j.jtho.2021.01.1628](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.1628)