

Zusammenfassende Dokumentation

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

Vom 16. Dezember 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	20
4.	Verfahrensablauf.....	20
5.	Beschluss	22
6.	Anhang	32
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	32
B.	Bewertungsverfahren	39
1.	Bewertungsgrundlagen	39
1.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
1.2	Nutzenbewertung	39
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	40
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	41
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	45
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	46
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	46
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	48
5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	48
5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	78

5.3	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	86
5.4	Stellungnahme der Roche Pharma AG	94
5.5	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	102
5.6	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	109
5.7	Stellungnahme der DGHO, DGP, AIO	115
D.	Anlagen	153
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	153
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	169

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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 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 21. Mai 2021 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) Nr. 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, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 18. Juni 2021, 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 (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Osimertinib (Tagrisso) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.12.2021):

siehe neues zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten (nur für Erwachsene im Stadium IB)

oder

- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo:

- zu 1. Neben Osimertinib steht für die adjuvante Therapie des NSCLC Vinorelbin als zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung.

- zu 2. Für Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA kann die Strahlentherapie individuell in bestimmten Substadien eine therapeutische Option darstellen. Ein regelhafter Einsatz der Strahlentherapie im Stadium IIIA wird jedoch nicht empfohlen.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für Patientinnen und Patienten im Stadium II-IIIa des NSCLC nach kompletter Resektion empfehlen die aktuellen Leitlinien unter anderem eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie. Dies entspricht auch den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Empfehlungen beruhen auf hochwertiger Evidenz aus randomisierten Studien, die einen Überlebensvorteil für Patientinnen und Patienten mit Cisplatin-basierter Chemotherapie zeigen.

Hinsichtlich des Stadiums IB sollte laut aktueller Leitlinien eine Indikation zur adjuvanten Chemotherapie individuell erfolgen, da die Wirksamkeit nicht abschließend geklärt ist. Daher kommt neben einer adjuvanten Chemotherapie in diesem Stadium auch das beobachtende Abwarten als eine Vergleichstherapie in Betracht.

Als Komponenten für die adjuvante Chemotherapie auch niedrigerer Stadien werden in den Leitlinien die Wirkstoffe Cisplatin, Carboplatin, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed empfohlen, diese sind jedoch in der vorliegenden Therapiesituation nicht oder nur für fortgeschrittene Tumore zugelassen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und von den Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten medikamentösen Therapien. Aus der Evidenz leitet sich ab, dass primär Cisplatin eingesetzt werden soll und Carboplatin nur Patienten vorbehalten bleiben soll, die für Cisplatin nicht geeignet sind. Hinsichtlich des Kombinationspartners liegt die meiste Evidenz für Vinorelbin vor, aber auch Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed werden gleichrangig empfohlen.

Die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet, insbesondere innerhalb des Stadiums IIIA, wird als sehr heterogen eingeschätzt. Für Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA mit mediastinaler N2 Erkrankung kommt entsprechend der Empfehlungen der aktuellen Leitlinien individuell auch eine Therapiestrategie unter Berücksichtigung einer postoperativen Strahlentherapie oder einer neoadjuvanten (Radio-)Chemotherapie in Betracht.

Im Ergebnis bestimmt der G-BA für Erwachsene im Stadium IB sowohl die systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe als auch das beobachtende Abwarten als eine gleichermaßen geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Erwachsene in den Stadien II und IIIA wird eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC gibt es nach einer adjuvanten Cisplatin-basierter Chemotherapie (und im Einzelfall einer nachfolgenden Strahlentherapie) oder für Patientinnen und Patienten, die nicht für eine adjuvante Chemotherapie geeignet sind, keine Zulassung oder Empfehlung für eine (weitere) medikamentöse oder nicht-medikamentöse adjuvante Behandlung. Da die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als krankheitsfrei gelten, beschränken sich die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien auf die Nachsorge mit

dem Ziel der frühzeitigen Diagnose von Rezidiven. Daher hat der G-BA für diese Patientengruppe „beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Redaktionelle Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

In der ursprünglichen Fassung wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe a) wie folgt gefasst:

„Für Erwachsene im Stadium IB:

- Beobachtendes Abwarten

oder

- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe

Für Erwachsene in den Stadien II und IIIA:

- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe“

In der vorliegenden Fassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diesbezüglich lediglich eine vereinfachte Darstellung vorgenommen. Hieraus ergibt sich keine inhaltliche Änderung und die vorliegende Bewertung wird davon nicht berührt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Osimertinib wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

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

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

Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

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

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa (UICC Klassifikation nach der 7. Edition) nach vollständiger Tumoresektion eingeschlossen, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufwiesen.

Die Patientinnen und Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand aufweisen (World Health Organization Performance Status [WHO-PS] ≤ 1). Patientinnen und Patienten mit einem WHO-PS > 1 waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

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

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt und der Anteil weiblicher und männlicher Patienten war in beiden Studienarmen vergleichbar. Einen WHO-PS von 0 wiesen 64 % der Patientinnen und Patienten auf. Mit 68 % befand sich der größere Anteil der Patientinnen und Patienten in den Krankheitsstadien II-IIIa, ein Stadium IB wiesen jeweils 32 % der Patientinnen und Patienten auf.

Eine Exon 19 Deletionsmutation lag in beiden Studienarmen mit 55 % etwas häufiger vor als eine L858R-Mutation in Exon 21 mit 45 %.

Eine vorherige adjuvante Chemotherapie erhielten ca. 75 % der Patientinnen und Patienten in den Stadien II-IIIa und 26 % im Stadium IB.

Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zum Auftreten eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität, bis zur Entscheidung der Patientin / des Patienten oder bis zur regulären Beendigung der Studientherapie nach 3 Jahren.

Primärer Endpunkt in der Studie war das krankheitsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Für die Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 17. Januar 2020 herangezogen (156 Ereignisse im krankheitsfreien Überleben in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Stadium II-IIIa). Dieser Datenschnitt wurde nach Empfehlung eines unabhängigen Datenüberwachungskomitee der geplanten primären Analyse (247 Ereignisse im krankheitsfreien Überleben in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium II-IIIa) vorgezogen.

Limitationen der Studie ADAURA

Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext bestehen Unsicherheiten.

Es bleibt unklar, ob die Patientenpopulation der Studie ADAURA vollständig der Patientengruppe b) der vorliegenden Nutzenbewertung zugeordnet werden kann, oder ob

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

In der Studie ADAURA wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, deren Krankheitsstadium basierend auf der UICC Klassifikation nach der 7. Edition bestimmt wurde. Aufgrund der aktuell geltenden UICC Klassifikation nach der 8. Edition ergeben sich Unterschiede in der Stadieneinteilung, insbesondere für Patientinnen und Patienten aus den vorherigen Stadien IB und IIIA. Entsprechend der Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren verändert sich durch den Klassifikationswechsel die Grundlage für die Empfehlungen zur adjuvanten Therapie, insbesondere für Patientinnen und Patienten aus den vorherigen Stadien IB und IIIA. Daraus ergibt sich aus Sicht der klinischen Experten eine komplexe Situation, die eine Übertragbarkeit aus klinischen Studien erschwert.

Die Zulassung der EMA beruht auf den Studienergebnissen der Studie ADAURA. Der Studieneinschluss erfolgte auf Basis der UICC Klassifikation nach der 7. Edition. Die vorliegende Bewertung der Studienergebnisse der Studie ADAURA basiert ebenfalls auf der UICC Klassifikation nach der 7. Edition, weshalb sich die Angaben im Beschluss zum Tumorstadium in den Patientengruppen auf die UICC Klassifikation nach der 7. Edition beziehen.

Unter Berücksichtigung der aktuell gültigen UICC Klassifikation nach der 8. Edition, auf der aktuelle Leitlinienempfehlungen basieren, sowie den oben stehenden Ausführungen der klinischen Experten behält sich der G-BA vor, in zukünftigen Bewertungen auf die UICC Klassifikation nach der 8. Edition abzustellen bzw. die Darlegung von diesbezüglichen Unterschieden im Dossier für die Nutzenbewertung einzufordern.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

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

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

Insgesamt liegt eine geringe Ereigniszahl vor.

Morbidität

Rezidive

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

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

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

In beiden Endpunkten (Rezidivraten und krankheitsfreies Überleben) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib.

Das Ausmaß des Effektes weist auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ hin. Die vorliegenden Daten aus der Studie ADAURA basieren auf einem Datenschnitt, der nach Empfehlung eines unabhängigen Datenüberwachungskomitees der geplanten primären Analyse (247 Ereignisse im krankheitsfreien Überleben in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium II-IIIa) vorgezogen worden war. Die damit erzielte mediane Beobachtungszeit (im Interventionsarm 22,5 Monaten, im Vergleichsarm 18,7 Monaten) wird aus Sicht des G-BA als nicht ausreichend lang angesehen, um den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs nach Primärdiagnose hinreichend abzubilden. So haben sich auch klinische Experten im Stellungnahmeverfahren dahingehend geäußert, dass ein längerer Beobachtungszeitraum notwendig wäre, um beurteilen zu können, inwieweit der Effekt langfristig erhalten bleibt und Rezidive verhindert werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore

Die Lebensqualität wurde mittels SF-36v2 erhoben.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer neben Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36v2 jeweils auch Responderanalysen über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Gemäß Studienplanung entspricht die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der prädefinierten Operationalisierung für den SF 36v2.

Zensierungen aufgrund fehlender Werte zu Baseline oder zu Folgevisiten erfolgten basierend auf den vorgelegten Angaben in beiden Studienarmen jeweils nur für einen geringen Anteil der Patientinnen und Patienten.

Die Responderanalysen über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Für den körperlichen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Responderanalyse über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“.

Für den psychischen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Responderanalyse über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Nachteil vor von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“.

Nebenwirkungen

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen der Endpunkte zu Nebenwirkungen vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung bis 28 Tage nach der letzten Dosis vor.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

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

Schwerwiegende UE (SUE)

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

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

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

Spezifische UE

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)

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

weitere spezifische UE

Für die spezifischen UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE) (darin enthalten die UE Diarrhö, Mundulzeration, Stomatitis), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UE), Paronychie (UE) und Appetit vermindert (UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“.

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

Gesamtbewertung / Fazit

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die vorliegenden Ergebnisse keinen statistisch signifikanten Unterschied. Insgesamt liegt eine geringe Ereigniszahl vor.

Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. In den beiden Endpunkten „Rezidivrate“ und „krankheitsfreies Überleben“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib. Das Ausmaß des Effektes weist auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ hin. Allerdings werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt insbesondere vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der ADAURA-Studie sowie aufgrund der vorliegenden medianen Beobachtungszeit (im Interventionsarm 22,5 Monaten, im Vergleichsarm 18,7 Monaten) für eine sichere Quantifizierung des Ausmaßes der Verbesserung als nicht ausreichend erachtet.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels SF-36v2 ergeben sich für den körperlichen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ sowie für den psychischen Summenscore kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Somit liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei den spezifischen UE liegen negative Effekte von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ vor.

In der Gesamtbetrachtung steht der positive Effekt auf die Rezidive relevanten Nachteilen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile in der Kategorie Nebenwirkungen und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet und stellen den positiven Effekt auf die Rezidive insgesamt nicht infrage. Das Ausmaß des Effektes auf die Rezidive weist auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ hin, das sich vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten jedoch nicht sicher quantifizieren lässt.

In der Gesamtbewertung wird daher für Osimertinib als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) nach vollständiger Tumoresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber „Beobachtendem Abwarten“ festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Nebenwirkungen wird als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Rezidive wird aufgrund der Größe des gemessenen Effektes insgesamt mit hoher Sicherheit von einem Vorteil für Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten ausgegangen.

Für den Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels SF-36v2, wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

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

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur vorliegenden Nutzenbewertung von Osimertinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die vorliegenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Rezidiven basieren auf dem vorgezogenen Datenschnitt vom 17. Januar 2020 der Studie ADAURA (nach 156 Ereignissen im krankheitsfreien Überleben in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Stadium II-IIIa). Dieser Datenschnitt zur primären Auswertung war ursprünglich nach 247 Ereignissen im krankheitsfreien Überleben in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium II-IIIa geplant.

Vor diesem Hintergrund, dass weitere klinische Daten zum Gesamtüberleben und zu Rezidiven aus der noch laufenden Studie ADAURA-Studie erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse aus der Studie ADAURA in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 01. Juli 2024 als angemessen erachtet.

Auflage der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier neue Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zum krankheitsfreien Überleben aus der Studie ADAURA dargelegt werden. Zudem sind die Ergebnisse zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten darzulegen, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden.

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

Darüber hinaus sind Unterschiede zwischen der in der Studie ADAURA verwendeten Stadieneinteilung gemäß der 7. Edition UICC und der derzeit geltenden und in aktuellen Leitlinien verwendeten 8. Edition UICC im Dossier für die erneute Nutzenbewertung darzustellen. Dies betrifft insbesondere Patientinnen und Patienten im Stadium IB und Stadium IIIa nach 7. Edition UICC.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Osimertinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Osimertinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5

VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Osimertinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung von Osimertinib zur Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

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

Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- Beobachtendes Abwarten (nur für Erwachsene im Stadium IB)
- oder*
- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- Beobachtendes Abwarten

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Phase-III-Studie ADAURA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität,

gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die vorliegenden Ergebnisse keinen statistisch signifikanten Unterschied.

In den Endpunkten „Rezidivrate“ und „krankheitsfreies Überleben“ zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Unterschied zum Vorteil von Osimertinib.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ein Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ vor.

Bei den Nebenwirkungen liegen hinsichtlich der Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei den spezifischen UE negative Effekte von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ vor.

Die Nachteile in den Kategorien Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität stellen den positiven Effekt auf die Rezidive insgesamt nicht infrage. Das Ausmaß des Effektes auf die Rezidive lässt sich insbesondere vor dem Hintergrund relevanter Limitationen der ADAURA-Studie, sowie einer nicht ausreichend langen Beobachtungszeit jedoch nicht sicher quantifizieren. Es ist unklar, ob die Patientenpopulation der Studie ADAURA vollständig der Patientengruppe b) der vorliegenden Nutzenbewertung zugeordnet werden kann, oder ob auch ein relevanter Anteil Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurde, der für eine adjuvante Chemotherapie geeignet gewesen wäre, diese aber nicht erhalten hat.

In der Gesamtbewertung wird für Osimertinib ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber „Beobachtendem Abwarten“ festgestellt.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses ist bis zum 01. Juli 2024 befristet. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier unter anderem aktuelle Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zum krankheitsfreien Überleben aus der Studie ADAURA vorgelegt werden.

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

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom zu ermöglichen, wird für die vorliegende Berechnung die vom Robert-Koch-Institut prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2020 von 62 380 Patientinnen und Patienten herangezogen.

Dies liegt niedriger als die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Anzahl von 64922 Patientinnen und Patienten.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC liegt bei 80,3-82% (50 091 – 51 152).

2. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC wird vom pharmazeutischen Unternehmer hinsichtlich der Stadien IB (5,58%), IIA (2,18%), IIB (7,81%) bis IIIA (12,31%) unterteilt. Es ergibt sich eine Spanne von 13 965 – 14 261. Es bestehen Unsicherheiten aufgrund der unterschiedlichen Stadieneinteilung nach UICC in der 7. Edition und 8. Edition.
3. Der Anteil der Patientinnen und Patienten nach Tumorresektion ergeben unterteilt in die Stadien IB (76,09%), IIA (74,25%), IIB (71,12%) bis IIIA (50,08%) eine Spanne von 8798 - 8984. Nach vollständiger Tumorresektion ergibt sich unterteilt in die Stadien IB - IIB (98,04%) und IIIA (90,0%) insgesamt eine Spanne zwischen 8377 - 8555. Nach Abzug einer 30-Tage-Letalität ergibt sich ein Anteil von 98,35% (8239 - 8414). Die zugrundeliegenden Anteilswerte sind mit Unsicherheiten hinsichtlich ausschließlich auf das NSCLC sowie hinsichtlich der Übertragbarkeit auf Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IB bis IIIA behaftet.
4. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation liegt bei 10,3% bis 14,1% (849 - 1186).
5. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder Exon 19 Deletion liegt bei 85,6%-88,7% (727 - 1052).
6. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,3% ergeben sich: 642 - 929 Patientinnen und Patienten.

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

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: 22. September 2021):

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2021).

Die Grundlage für die Kostenangabe bildet die in der Fachinformation für Tagrisso® (Stand: Mai 2021) empfohlene Dosierung für die Behandlung mit Osimertinib.

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin und Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin und Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osimertinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind.				
beobachtendes Abwarten (nur für Erwachsene im Stadium IB)	nicht bezifferbar			
eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	patientenindividuell unterschiedlich			
b) Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind.				
beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			
^a Alle Arzneimitteltherapien, die einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellen, sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden. Hierbei handelt es sich um Cisplatin, Carboplatin, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed.				

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin und Patient/ Behand- lungs- tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin und Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Osimertinib	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	365	365 x 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIA mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor- Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind.					
beobachtendes Abwarten (nur für Erwachsene im Stadium IB)	nicht bezifferbar				
eine systemische antineoplastische Arzneimittel- therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	patientenindividuell unterschiedlich				
b) Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIA mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor- Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind.					
beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
^a Alle Arzneimitteltherapien, die einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellen, sind im vorliegenden AWG nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden. Hierbei handelt es sich um Cisplatin, Carboplatin, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed.					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Osimertinib 80 mg	30 FTA	6 155,92 €	1,77 €	348,29 €	5 805,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind.					
beobachtendes Abwarten (nur für Erwachsene im Stadium IB)	nicht bezifferbar				
eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	patientenindividuell unterschiedlich				
b) Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind.					
beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
^a Alle Arzneimitteltherapien, die einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellen, sind im vorliegenden AWG nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden. Hierbei handelt es sich um Cisplatin, Carboplatin, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed.					
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Tab: 1. Dezember 2021

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, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 18. Juni 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Osimertinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. Juni 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Osimertinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. September 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. November 2021 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Dezember 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. November 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. November 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. November 2021 1. Dezember 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Dezember 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie)

Vom 16. Dezember 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Dezember 2021 (BAnz AT 31.01.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Osimertinib gemäß dem Beschluss vom 17. Januar 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Osimertinib

Beschluss vom: 16. Dezember 2021

In Kraft getreten am: 16. Dezember 2021

BAnz AT 10.02.2022 B7

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Mai 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Dezember 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten (nur für Erwachsene im Stadium IB)
- oder
- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach

vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Osimertinib als Monotherapie gegenüber beobachtendes Abwarten:

Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	Ø	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	Ø	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	Ø	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren 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		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-86) sofern nicht anders indiziert.

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑↑	Vorteile in den Endpunkten Rezidivraten und krankheitsfreies Überleben
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↓	Nachteil im körperlichen Summenscore des SF-36v2
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei spezifischen UE
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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie ADAURA

Studiendesign: randomisiert, multizentrisch, doppelblind

Vergleich: Osimertinib **vs.** Placebo

Mortalität

Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	339	n. e. 9 (2,7)	343	- 20 (5,8)	0,48 [0,23; 1,02] 0,055

Morbidität

Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Rezidive					
Rezidivrate	339	– 37 (10,9)	343	– 159 (46,4)	RR: 0,24 [0,17; 0,32] < 0,001
lokal / regionär	339	– 23 (6,8)	343	– 61 (17,8)	–
Fern-rezidiv	339	– 10 (2,9)	343	– 78 (22,7)	–
ZNS-Rezidive	339	– 4 (1,2)	343	– 33 (9,6)	–
lokal / regionär und Fern-rezidiv	339	– 4 (1,2)	343	– 18 (5,2)	–
Tod	339	– 0 (0)	343	– 2 (0,6)	–
krankheitsfreies Überleben	339	n. e. 37 (10,9)	343	27,5 [22,0; 35,0] 159 (46,4)	0,20 [0,15; 0,27] < 0,001

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
SF-36v2					
körperlicher Summenscore (PCS)	339	n. e. 19 (5,6)	343	n. e. 8 (2,3)	2,21 [1,04; 4,70] 0,040
psychischer Summenscore (MCS)	339	n. e. 30 (8,8)	343	n. e. 27 (7,9)	1,02 [0,60; 1,71] 0,950

Nebenwirkungen

Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	337	0,4 [0,3; 0,5] 329 (97,6)	343	1,0 [0,7; 1,1] 306 (89,2)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)					
	337	n. e. 54 (16,0)	343	n. e. 42 (12,2)	1,21 [0,81; 1,81] 0,343
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad > 3)					
	337	n. e. 68 (20,2)	343	n. e. 46 (13,4)	1,46 [1,01; 2,10] 0,045
Abbruch wegen UEs					
	337	n. e. 37 (11,0)	343	n. e. 10 (2,9)	3,08 [1,73; 5,45] < 0,001

Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen der Haut und des	337	2,8 [1,9; 5,3] 238 (70,6)	343	n. e. 122 (35,6)	2,72

Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unterhautgewebes (SOC, UEs)					[2,20; 3,36] < 0,001
ILD und Pneumonitis ^c (PT, SUEs)	337	n. e. 1 (0,3)	343	n. e. 0 (0)	k. A.
Kardiale Ereignisse ^d (schwere UEs ^e)	337	n. e. 3 (0,9)	343	n. e. 1 (0,3)	2,53 [0,35; 18,05] 0,355
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	337	1,9 [1,1; 2,6] 239 (70,9)	343	26,9 [19,2; n. b.] 149 (43,4)	2,29 [1,87; 2,81]; < 0,001 AD: - 25 Monate
darin enthalten:					
Diarrhö (PT, UEs)	337	34,9 [14,3; n. b.] 156 (46,3)	343	n. e. 68 (19,8)	2,69 [2,07; 3,50] < 0,001
Mundulzeration (PT, UEs)	337	n. e. 39 (11,6)	343	n. e. 8 (2,3)	3,88 [2,19; 6,88] < 0,001
Stomatitis (PT, UEs)	337	n. e. 59 (17,5)	343	n. e. 14 (4,1)	3,73 [2,36; 5,90] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)	337	n. e. 17 (5,0)	343	n. e. 3 (0,9)	4,12 [1,71; 9,90] 0,002
Paronychie (PT, UEs)	337	n. e. 85 (25,2)	343	n. e. 5 (1,5)	6,79 [4,49; 10,27] < 0,001
Appetit vermindert (PT, UEs)	337	n. e. 44 (13,1)	343	n. e. 13 (3,8)	3,12 [1,85; 5,24] < 0,001

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

^b Angabe des pharmazeutischen Unternehmers, Dossier vom 18.06.2021, Modul 4 A

^c PT-Sammlung des pharmazeutischen Unternehmers (enthaltene PTs: interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, akute interstitielle Pneumonitis, Alveolitis, diffuse alveoläre Schädigung, idiopathische Lungenfibrose, Lungenerkrankung, pulmonale Toxizität und Lungenfibrose).

Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a

^d operationalisiert über die SMQ Herzinsuffizienz und die SMQ Kardiomyopathie.

^e operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI = Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; NE = not estimable (nicht schätzbar); PT = bevorzugter Begriff; PCS = Physical Component Summary; RR = relatives Risiko; SF-36v2 = Short Form-36 Health Survey Version 2; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus; ZNS = Zentralnervensystem

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

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

ca. 640 - 930 Patientinnen und Patienten

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

ca. 640 - 930 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tagrisso (Wirkstoff: Osimertinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. September 2021):

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin und Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib	70 637, 96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten (nur für Erwachsene im Stadium IB)	nicht bezifferbar
Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 1. Dezember 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin und Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib	70 637, 96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Dezember 2021 in Kraft
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 01. Juli 2024 befristet.

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

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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, adjuvante Therapie)

Vom 16. Dezember 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Dezember 2021 (BANz AT 31.01.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Osimertinib gemäß dem Beschluss vom 17. Januar 2019 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Osimertinib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Mai 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Dezember 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten (nur für Erwachsene im Stadium IB)

oder

- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Osimertinib als Monotherapie gegenüber beobachtendem Abwarten:

Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen



Studienergebnisse nach Endpunkten:*

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

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	Ø	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	Ø	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	Ø	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren 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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑↑	Vorteile in den Endpunkten Rezidivraten und krankheitsfreies Überleben
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↓	Nachteil im körperlichen Summenscore des SF-36v2
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei spezifischen UE

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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-86), sofern nicht anders indiziert.



Studie ADAURA

Studiendesign: randomisiert, multizentrisch, doppelblind

Vergleich: Osimertinib vs. Placebo

Mortalität

Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben	339	n. e. 9 (2,7)	343	– 20 (5,8)	0,48 [0,23; 1,02] 0,055

Morbidität

Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Rezidive					
Rezidivrate	339	– 37 (10,9)	343	– 159 (46,4)	RR: 0,24 [0,17; 0,32] < 0,001
lokal/regionär	339	– 23 (6,8)	343	– 61 (17,8)	–
Fernrezidiv	339	– 10 (2,9)	343	– 78 (22,7)	–
ZNS-Rezidive	339	– 4 (1,2)	343	– 33 (9,6)	–
lokal/regionär und Fernrezidiv	339	– 4 (1,2)	343	– 18 (5,2)	–
Tod	339	– 0 (0)	343	– 2 (0,6)	–
krankheitsfreies Überleben	339	n. e. 37 (10,9)	343	27,5 [22,0; 35,0] 159 (46,4)	0,20 [0,15; 0,27] < 0,001

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
SF-36v2					
körperlicher Summenscore (PCS)	339	n. e. 19 (5,6)	343	n. e. 8 (2,3)	2,21 [1,04; 4,70] 0,040
psychischer Summenscore (MCS)	339	n. e. 30 (8,8)	343	n. e. 27 (7,9)	1,02 [0,60; 1,71] 0,950



Nebenwirkungen

Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	337	0,4 [0,3; 0,5] 329 (97,6)	343	1,0 [0,7; 1,1] 306 (89,2)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)					
	337	n. e. 54 (16,0)	343	n. e. 42 (12,2)	1,21 [0,81; 1,81] 0,343
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad > 3)					
	337	n. e. 68 (20,2)	343	n. e. 46 (13,4)	1,46 [1,01; 2,10] 0,045
Abbruch wegen UEs					
	337	n. e. 37 (11,0)	343	n. e. 10 (2,9)	3,08 [1,73; 5,45] < 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	337	2,8 [1,9; 5,3] 238 (70,6)	343	n. e. 122 (35,6)	2,72 [2,07; 3,36] < 0,001
ILD und Pneumonitis ^c (PT, SUEs)	337	n. e. 1 (0,3)	343	n. e. 0 (0)	k. A.
Kardiale Ereignisse ^d (schwere UEs ^e)	337	n. e. 3 (0,9)	343	n. e. 1 (0,3)	2,53 [0,35; 18,05] 0,355
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	337	1,9 [1,1; 2,6] 239 (70,9)	343	26,9 [19,2; n. b.] 149 (43,4)	2,29 [1,87; 2,81]; < 0,001 AD: -25 Monate
darin enthalten:					
Diarrhö (PT, UEs)	337	34,9 [14,3; n. b.] 156 (46,3)	343	n. e. 68 (19,8)	2,69 [2,07; 3,50] < 0,001
Mundulzeration (PT, UEs)	337	n. e. 39 (11,6)	343	n. e. 8 (2,3)	3,88 [2,19; 6,88] < 0,001
Stomatitis (PT, UEs)	337	n. e. 59 (17,5)	343	n. e. 14 (4,1)	3,73 [2,36; 5,90] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)	337	n. e. 17 (5,0)	343	n. e. 3 (0,9)	4,12 [1,71; 9,90] 0,002
Paronychie (PT, UEs)	337	n. e. 85 (25,2)	343	n. e. 5 (1,5)	6,79 [4,49; 10,27] < 0,001



Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Appetit vermindert (PT, UEs)	337	n. e. 44 (13,1)	343	n. e. 13 (3,8)	3,12 [1,85; 5,24] < 0,001

- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
b Angabe des pharmazeutischen Unternehmers, Dossier vom 18. Juni 2021, Modul 4 A
c PT-Sammlung des pharmazeutischen Unternehmers (enthaltene PTs: interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, akute interstitielle Pneumonitis, Alveolitis, diffuse alveoläre Schädigung, idiopathische Lungenfibrose, Lungenerkrankung, pulmonale Toxizität und Lungenfibrose)
d operationalisiert über die SMQ Herzinsuffizienz und die SMQ Kardiomyopathie
e operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI = Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; NE = not estimable (nicht schätzbar); PT = bevorzugter Begriff; PCS = Physical Component Summary; RR = relatives Risiko; SF-36v2 = Short Form-36 Health Survey Version 2; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus; ZNS = Zentralnervensystem

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

- a) Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumoresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind
ca. 640 bis 930 Patientinnen und Patienten
- b) Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumoresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind
ca. 640 bis 930 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tagrisso (Wirkstoff: Osimertinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. September 2021):

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin und Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib	70 637,96 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin und Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten (nur für Erwachsene im Stadium IB)	nicht bezifferbar
Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin und Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib	70 637,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Inkrafttreten

- Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Dezember 2021 in Kraft.
 - Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juli 2024 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. Juni 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Osimertinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Bewertungsentscheidung

1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

1.2 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 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)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.10.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.10.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-07-01-D-701)

Modul 1

(pdf 212,52 kB)

Modul 2

(pdf 308,34 kB)

Modul 3

(pdf 1,11 MB)

Modul 4

(pdf 6,35 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/713/>

01.10.2021 - Seite 1 von 4

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Osimertinib (Tagrisso®)

TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur:

- adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).
- Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen
- Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

Für Patienten im Stadium IB:

- Beobachtendes Abwarten
oder
- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes

Für Patienten in den Stadien II und IIIa:

- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: Mai 2021

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 Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.10.2021 veröffentlicht:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/713/>

01.10.2021 - Seite 2 von 4

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2021
 - Mündliche Anhörung: 08.11.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.11.2021 **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:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word
(doc 57,50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.10.2021** 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 - 2021-07-01-D-701*). 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 beigefügt 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 wird am 08.11.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.11.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2021). 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 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. November 2021 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	22.10.2021
MSD SHARP & DOHME GmbH	20.10.2021
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	15.10.2021
Roche Pharma AG	21.10.2021
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.10.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.10.2021
DGHO, DGP, AIO	23.10.2021

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						
Frau Specht	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Fimm	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr PD Dr. Schmid-Bindert	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Couybes	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD SHARP & DOHME GmbH						
Frau Dr. Mark	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Hecker	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Emser	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Schepers	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Berning	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Janke	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Dr. Wünsch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Ehrhart	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO, DGP, AIO						
Herr PD Dr. Eberhardt	nein	ja	ja	ja	ja	nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Herr Prof. Dr. Grohé	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO)	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22. Oktober 2021
Stellungnahme zu	Osimertinib/Tagrisso®
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

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 Sozialgesetzbuch (SGB) V zu der am 01. Oktober 2021 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Osimertinib (Tagrisso®) Stellung [1]. Patientinnen und Patienten in den nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)-Stadien IB-IIIa werden mit einer kurativen Intention behandelt. Dazu erfolgt eine Komplettresektion und je nach Stadium und Behandlungssituation nachfolgend eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie. Die randomisierte, doppelblinde, multizentrische, kontrollierte Zulassungsstudie ADAURA untersuchte eine anschließende Behandlung von Osimertinib im Vergleich zu Placebo (<i>beobachtendes Abwarten</i>). Basierend auf den im Dossier präsentierten Daten und zusätzlich in dieser Stellungnahme dargelegten Argumenten liegt aus Sicht von AstraZeneca ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) <i>beobachtendes Abwarten</i> vor. Für den Endpunkt Rezidiv liegt ein erheblicher Zusatznutzen für Osimertinib im Vergleich zur zVT <i>beobachtendes Abwarten</i> vor. Die Vermeidung von Rezidiven stellt vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes ein essentielles Therapieziel dar und ist unmittelbar patientenrelevant [2]. Das Auftreten von Rezidiven in der adjuvanten Therapiesituation bedeutet ein Scheitern des Heilungsversuchs. Die Überlebensprognose verschlechtert sich nach Auftreten eines Rezidivs deutlich und bedeutet zumeist den Übergang von einer kurativen in	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Osimertinib wie folgt bewertet: a) <u>Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind.</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Begründung: Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. In seinem Dossier berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die Patientenpopulation a) nicht und legt entsprechend auch keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. b) <u>Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution</u>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eine palliative Behandlungssituation. Im fortgeschrittenen und metastasierten Stadium wird der Tod durch die Erkrankung unvermeidlich. Osimertinib zeigt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung gegenüber <i>beobachtendem Abwarten</i>, die sich in einer erheblichen Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (HR [95%-KI]: 0,20 [0,15; 0,27]; $p < 0,0001$) und einer deutlich niedrigeren Rezidivrate (RR [95% KI]: 0,24 [0,17; 0,32]; $p < 0,0001$) äußert [3, 4]. Durch die Abwesenheit einer potenziell nicht mehr heilbaren Erkrankung erhalten die Patientinnen und Patienten einen Zugewinn an Lebenszeit, in der sie sich deutlich weniger mit der Erkrankung und ihrer Behandlung beschäftigen müssen. Nach 24 Monaten betrug der Anteil der Patientinnen und Patienten, die im Osimertinib-Arm ohne Rezidiv blieben, noch 89,1%, während im Placebo-Arm nur noch 52,4% rezidivfrei waren [3]. Wirksamkeitsvorteile von solchem Ausmaß wurden bisher noch von keinem anderen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) in diesem Patientenkollektiv gezeigt [5, 6]. Darüber hinaus sind aus Sicht von AstraZeneca weitere Wirksamkeitsendpunkte für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Ebenso von Bedeutung ist die Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST). Das Einleiten der ersten Folgetherapie ist die klinische Bestätigung des Rezidivs und damit Konsequenz des gescheiterten Heilungsversuchs. Ärztinnen und Ärzte sowie Patientinnen und Patienten treffen gemeinsam die Entscheidung über die Aufnahme einer	<u>(L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind.</u> Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen <u>Gesamtbewertung / Fazit</u> Für die Nutzenbewertung von Osimertinib als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, liegen Ergebnisse der Studie ADAURA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die vorliegenden Ergebnisse keinen statistisch signifikanten Unterschied. Insgesamt liegt eine geringe Ereigniszahl vor. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. In den beiden Endpunkten „Rezidivrate“ und „krankheitsfreies Überleben“ zeigt sich ein statistisch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
weiteren Behandlung der nun schwerwiegenden, wieder mit deutlichen Symptomen einhergehenden Erkrankungssituation. Je nach Biomarkerstatus, Art und Lokalisation der Metastasierung sowie Ausbreitung des Tumors können die dann entsprechend eingesetzten Therapien mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein. Das Wissen um die nun schlechtere Überlebensprognose stellt eine psychische Belastung für die Patientinnen und Patienten dar [7, 8]. Das Risiko im Osimertinib-Arm für den Erhalt einer ersten Folgetherapie oder Tod war um 80% (HR [95%-KI]: 0,20 [0,14; 0,27]; $p < 0,0001$) reduziert [3]. Dieser Effekt setzte sich auch für die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) weiter fort (HR [95%-KI]: 0,25 [0,16; 0,41]; $p < 0,0001$) [3]. Auch für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS), welcher als eine erneute Krankheitsprogression nach dem Auftreten des Rezidivs definiert ist, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Osimertinib (HR [95%-KI]: 0,24 [0,14; 0,41]; $p < 0,0001$) [3]. Diese Ergebnisse sind von besonderer Aussagekraft in der adjuvanten Therapiesituation, denn sie zeigen, dass durch die effektive Therapie mit Osimertinib keine negativen Effekte basierend auf den vorliegenden Daten in den Fologelinien induziert werden, sondern sich die Vorteile auch über den Zeitpunkt des Krankheitsfortschritts hinaus aufrechterhalten lassen. Insgesamt bestätigen sich über alle Wirksamkeitsendpunkte hinweg einheitlich deutliche, klinisch relevante und langanhaltende Vorteile für Osimertinib im Vergleich zur zVT. Für den Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich zum aktuell vorliegenden Datenschnitt aufgrund eines numerischen Vorteils bei der Gesamtpopulation und eines statistisch signifikanten Vorteils (HR [95%-KI]: 0,40 [0,18; 0,89]; $p = 0,0244$) in der Population mit Stadium II-IIIa zudem ein	signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib. Das Ausmaß des Effektes weist auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ hin. Allerdings werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt insbesondere vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der ADAURA-Studie sowie aufgrund der vorliegenden medianen Beobachtungszeit (im Interventionsarm 22,5 Monaten, im Vergleichsarm 18,7 Monaten) für eine sichere Quantifizierung des Ausmaßes der Verbesserung als nicht ausreichend erachtet. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels SF-36v2 ergeben sich für den körperlichen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ sowie für den psychischen Summenscore kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Somit liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ vor. Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei den spezifischen UE liegen negative Effekte von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ vor. In der Gesamtbetrachtung steht der positive Effekt auf die Rezidive relevanten Nachteilen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber <i>beobachtendem Abwarten</i> ableiten [3]. Osimertinib weist ein gut handhabbares Sicherheitsprofil auf. Anzeichen, die über die bisher bereits bekannten Nebenwirkungen hinaus gehen, sind in der ADAURA-Studie unter Osimertinib nicht aufgetreten [3, 9]. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Therapie aufgrund jeglicher unerwünschter Ereignisse (UE) abbrechen, war im Osimertinib-Arm zwar signifikant höher, insgesamt lag der Anteil mit nur 11,0% jedoch auf einem für onkologische Therapien vergleichsweise niedrigen Niveau [3, 4]. Dies spricht für eine langfristig gute Verträglichkeit. Zudem wurde der überwiegende Teil jeglicher UE als leicht oder moderat eingestuft [4]. Unter Osimertinib berichteten Patientinnen und Patienten anhand des Fragebogens Short-Form (SF)-36 von einem gleichbleibend hohen Maß an körperlicher (PCS) und psychischer (MCS) Gesundheit, die über den gesamten Behandlungsverlauf aufrechterhalten werden konnte [3, 4]. Im Vergleich zu Patientinnen und Patienten unter Placebo zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen (PCS: Hedges' g [95%-KI]: -0,15 [-0,305; 0,010]; p=0,0659; MCS: Hedges' g [95%-KI]: -0,25 [-0,405; -0,089]; p=0,0021) [4]. Die über den gesamten Behandlungszeitraum gleichbleibend gute körperliche und psychische Gesundheit der Patientinnen und Patienten deutet darauf hin, dass aufgetretene Nebenwirkungen einer Osimertinib-Behandlung keinen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben und Osimertinib insgesamt von dem größten Teil der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer gut toleriert wurde.	Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile in der Kategorie Nebenwirkungen und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet und stellen den positiven Effekt auf die Rezidive insgesamt nicht infrage. Das Ausmaß des Effektes auf die Rezidive weist auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ hin, das sich vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten jedoch nicht sicher quantifizieren lässt. In der Gesamtbewertung wird daher für Osimertinib als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) nach vollständiger Tumoresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber „Beobachtendem Abwarten“ festgestellt. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Phase-III-Studie ADAURA. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Nebenwirkungen wird als niedrig eingestuft.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird der erhebliche Zusatznutzen, der sich durch die relevanten und bisher nicht erreichten Wirksamkeitsvorteile von Osimertinib ableiten lässt, durch die auftretenden Nebenwirkungen in seinem Ausmaß nicht gemindert. Des Weiteren wird seitens AstraZeneca in der vorliegenden Stellungnahme auf die Anmerkungen des IQWiG zu einzelnen spezifischen Aspekten eingegangen: Die Ergebnisse der Analyse der Mittelwertdifferenzen für die körperliche und psychische Gesundheit unterstützen die oben aufgeführten Argumente zum erheblichen Zusatznutzen. Es wurde kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Osimertinib und Placebo in der ADAURA-Studie gezeigt. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung aufgrund der relevanten Anzahl an Zensierungen in beiden Armen als hochverzerrt anzusehen und daher nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen ist. Des Weiteren besteht für die Aussagen der ADAURA-Studie eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Die adjuvante platinbasierte Chemotherapie wird weltweit in Leitlinien als Standardtherapie empfohlen, kommt jedoch in der Praxis aus verschiedenen Gründen nur bei etwas mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten zur Anwendung [10, 11]. Entsprechend den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin und Empfehlungen der internationalen und nationalen Leitlinien wird davon ausgegangen, dass alle Patientinnen und Patienten, die für eine	Für den Endpunkt Rezidive wird aufgrund der Größe des gemessenen Effektes insgesamt mit hoher Sicherheit von einem Vorteil für Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten ausgegangen. Für den Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels SF-36v2, wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Hinweis abgeleitet. <u>Limitationen der Studie ADAURA</u> Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext bestehen Unsicherheiten. Es bleibt unklar, ob die Patientenpopulation der Studie ADAURA vollständig der Patientengruppe b) der vorliegenden Nutzenbewertung zugeordnet werden kann, oder ob unter den 40% der Studienpatientinnen und –patienten ohne vorherige adjuvante Therapie auch ein relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurde, der für eine adjuvante Chemotherapie geeignet gewesen wäre, diese aber nicht erhalten hat, damit der Patientengruppe a) zuzuordnen und im Kontrollarm potentiell untertherapiert wäre. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurde durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt vor der Randomisierung entschieden, ob die Patientinnen und Patienten eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten sollten. Aus den eingereichten Unterlagen geht allerdings nicht hinreichend hervor, nach welchen Kriterien diese Entscheidung getroffen wurde. Gemäß den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien wird eine adjuvante Chemotherapie nach vollständiger

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet waren, diese vor dem Einschluss in die ADAURA-Studie erhalten haben. Die Verteilung der adjuvanten platinbasierten Chemotherapie innerhalb der Krankheitsstadien IB-IIIa in der ADAURA-Studie spiegelt sich in Real World Evidence (RWE)-Daten wider. Aus Sicht von AstraZeneca kommen die Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Entscheidung für die Osimertinib-Gabe noch für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind, in der Versorgungsrealität nicht für eine Therapie mit Osimertinib infrage, da keine Evidenz diesbezüglich besteht. Auch durch den Zulassungstext wird die Behandlungsmöglichkeit mit Osimertinib nicht unterstützt, da explizit auf Abschnitt 5.1 verwiesen wird, der lediglich die ADAURA-Studie beinhaltet.	Tumorresektion für Patientinnen und Patienten in den Krankheitsstadien II und IIIa mit einem guten Allgemeinzustand und ohne relevante Komorbiditäten regelhaft empfohlen. In die ADAURA-Studie wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand eingeschlossen (WHO-PS 0-1). In der Studie ADAURA wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, deren Krankheitsstadium basierend auf der UICC Klassifikation nach der 7. Edition bestimmt wurde. Aufgrund der aktuell geltenden UICC Klassifikation nach der 8. Edition ergeben sich Unterschiede in der Stadieneinteilung, insbesondere für Patientinnen und Patienten aus den vorherigen Stadien IB und IIIa. Entsprechend der Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren verändert sich durch den Klassifikationswechsel die Grundlage für die Empfehlungen zur adjuvanten Therapie, insbesondere für Patientinnen und Patienten aus den vorherigen Stadien IB und IIIa. Daraus ergibt sich aus Sicht der klinischen Experten eine komplexe Situation, die eine Übertragbarkeit aus klinischen Studien erschwert. Die Zulassung der EMA beruht auf den Studienergebnissen der Studie ADAURA. Der Studieneinschluss erfolgte auf Basis der UICC Klassifikation nach der 7. Edition. Die vorliegende Bewertung der Studienergebnisse der Studie ADAURA basiert ebenfalls auf der UICC Klassifikation nach der 7. Edition, weshalb sich die Angaben im Beschluss zum Tumorstadium in den Patientengruppen auf die UICC Klassifikation nach der 7. Edition beziehen. Unter Berücksichtigung der aktuell gültigen UICC Klassifikation nach der 8. Edition, auf der aktuelle Leitlinienempfehlungen basieren, sowie den oben stehenden Ausführungen der klinischen Experten behält sich der G-BA vor, in zukünftigen Bewertungen auf die UICC Klassifikation nach der

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	8. Edition abzustellen bzw. die Darlegung von diesbezüglichen Unterschieden im Dossier für die Nutzenbewertung einzufordern.

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. 8f, Z. 26ff	Bewertung der Nebenwirkungen im Rahmen der Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>„Ein positiver Effekt für Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten zeigt sich für den Endpunkt Rezidive mit dem Ausmaß erheblich. Demgegenüber stehen negative Effekte für Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, insbesondere in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Negative Effekte bei schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen zeigen sich für den übergeordneten Endpunkt der schweren UEs mit dem Ausmaß gering und für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs) mit dem Ausmaß erheblich.</i> <i>Unter den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen zeigen sich mehrere spezifische UEs zum Nachteil von Osimertinib mit beträchtlichem Ausmaß. [...] Die negativen Effekte stellen jedoch den positiven Effekt für den Endpunkt Rezidive mit dem Ausmaß erheblich nicht gänzlich infrage.</i>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Nebenwirkungen</u> Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen der Endpunkte zu Nebenwirkungen vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung bis 28 Tage nach der letzten Dosis vor. <u>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</u> In der Studie ADAURA traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse wurden nur ergänzend dargestellt. <u>Schwerwiegende UE (SUE)</u> Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. <u>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE</u> Für die Endpunkte schwere UE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“. <u>Spezifische UE</u>

<i>Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.“</i> <u>Position AstraZeneca:</u> Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Paronychie sowie Appetitlosigkeit sind Nebenwirkungen, die bereits aus vorangegangenen Studien mit Osimertinib (z.B. FLAURA) und dem Versorgungsalltag bekannt sind und dort mit fast identischer Häufigkeit auftraten [1, 9]. Aus den Studiendaten der ADAURA geht hervor, dass die Prävalenz für Diarrhö und Hauterkrankungen in den ersten Monaten erhöht war, der Anteil ab dem 4. Monat nach Behandlungsbeginn jedoch niedrig (<5%) und stabil blieb. Diese Beobachtung lässt den Schluss zu, dass Diarrhö und Hauterkrankungen hauptsächlich zu Beginn der Behandlung auftreten, wobei das Risiko bei längerer Behandlungsdauer nicht steigt [3]. Vielmehr handelt es sich hierbei um UE, die, wenn sie überhaupt behandlungsbedürftig sind, mit den heutigen medizinischen Möglichkeiten sehr gut behandelbar sind, sodass eine Unterbrechung der Medikation mit Osimertinib im Regelfall nicht notwendig ist. Nur 14 der 156 Patientinnen und Patienten mit Diarrhö benötigten eine Dosisanpassung (d.h. Unterbrechung oder Reduktion der Dosis). Schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten insgesamt bei lediglich 5% der Patientinnen und Patienten unter Osimertinib auf und führten nur bei 1,2% der Patientinnen und Patienten zu einem Therapieabbruch [3]. Eine Anpassung der Osimertinib-Dosierung musste auch bei Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes nur in seltenen Fällen vorgenommen werden. Therapieabbrüche aufgrund dieser	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“. <i>weitere spezifische UE</i> Für die spezifischen UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE) (darin enthalten die UE Diarrhö, Mundulzeration, Stomatitis), Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts (schwere UE), Paronychie (UE) und Appetit vermindert (UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“. Zusammenfassend lässt sich wegen mehrerer negative Effekte bei schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei spezifischen UE ein Nachteil für die Behandlung mit Osimertinib feststellen.
--	--

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)
	UE fanden nur in wenigen Fällen (1,8%) statt [3]. Folglich sind die auftretenden Nebenwirkungen unter Osimertinib insbesondere vor dem Hintergrund der kurativ intendierten Behandlung als tolerierbar einzustufen. Weitere Nebenwirkungen, die über das bisher bekannte Sicherheitsprofil von Osimertinib hinausgehen, sind in der ADAURA-Studie nicht aufgetreten. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Therapie aufgrund jeglicher UE abbrachen, war im Osimertinib-Arm zwar signifikant höher, insgesamt lag der Anteil jedoch auf einem für onkologische Therapien vergleichsweise niedrigen Niveau, was auch für eine langfristig gute Verträglichkeit spricht. Zudem wurde der überwiegende Teil jeglicher UE als leicht oder moderat eingestuft. Die über den gesamten Behandlungszeitraum gleichbleibend gute körperliche und psychische Gesundheit der Patientinnen und Patienten deutet darauf hin, dass mögliche Nebenwirkungen einer Osimertinib-Behandlung keinen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben und Osimertinib insgesamt von dem größten Teil der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer gut toleriert wurde. Diese Ergebnisse sind auch vor dem Hintergrund der medianen Behandlungsdauer von 22 Monaten bemerkenswert. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die unter Osimertinib auftretenden Nebenwirkungen sind gut handhabbar und vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung	

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)
	und dem kurativen Therapieansatz als gut tolerierbar einzustufen. Für die Nutzendimension Sicherheit ergibt sich ein Nachteil gegenüber <i>beobachtendem Abwarten</i> , der jedoch den erheblichen Wirksamkeitsvorteil nicht mindert, sodass in der Gesamtschau ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet wird.	

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. 33 Z. 22ff	Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mithilfe des SF-36 <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>„Der pU legt im Dossier neben Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36v2 jeweils auch Responderanalysen über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. (...) Patientinnen und Patienten ohne Werte zu Baseline oder zu Folgevisiten wurden zu Tag 1 zensiert. Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung oder Tod nach mindestens 2 verpassten Visiten wurden zur letzten verfügbaren Visite vor diesen zensiert. Aus den vorliegenden Angaben geht hervor, dass solche Zensierungen in beiden Studienarmen jeweils nur für einen geringen Anteil der Patientinnen und Patienten erfolgten.</i> <i>Die Responderanalysen über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Unsicherheiten, die sich aus den mit der Zeit abnehmenden Rücklaufquoten mit deutlichen Unterschieden zwischen den Studienarmen sowie der relativ großen Zeitspanne von 24 Wochen zwischen den Erhebungen des SF-36v2 ergeben, werden im Verzerrungspotenzial berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2.2). Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für seine Bewertung Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen heranzieht“</i>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> <i>SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore</i> Die Lebensqualität wurde mittels SF-36v2 erhoben. Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer neben Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36v2 jeweils auch Responderanalysen über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Gemäß Studienplanung entspricht die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der prädefinierten Operationalisierung für den SF 36v2. Zensierungen aufgrund fehlender Werte zu Baseline oder zu Folgevisiten erfolgten basierend auf den vorgelegten Angaben in beiden Studienarmen jeweils nur für einen geringen Anteil der Patientinnen und Patienten. Die Responderanalysen über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für den körperlichen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Responderanalyse über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zum

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> Aus Sicht von AstraZeneca sind die Analysen zur mittleren Veränderung im Vergleich zur Baseline als Hauptanalyse zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität heranzuziehen. Die Rücklaufquoten des SF-36 sind entgegen der Ansicht des IQWiG mit $\geq 84,8\%$ über die gesamte Beobachtungsdauer hinweg hoch und erlauben daher grundsätzlich einen Einschluss der Analysen in die Nutzenbewertung [3, 12]. AstraZeneca stimmt des Weiteren nicht mit dem IQWiG überein, dass die Rücklaufquoten sich im Zeitverlauf zwischen den Studienarmen deutlich unterscheiden [3]. Der größte Unterschied besteht zu Woche 156 mit 2,4 Prozentpunkten, was regelhaft nicht als bedeutsamer Unterschied gewertet wird. Die Analysen der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung sind aufgrund eines Ungleichgewichts von Zensierungen in beiden Behandlungsarmen, das vor allem deutlich bei der PCS auftritt, als potenziell hoch verzerrt zuungunsten von Osimertinib anzusehen [4]. Entgegen der Ansicht des IQWiG sind diese somit nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Voraussetzung einer robusten Ereigniszeitanalyse ist die durchgehende Dokumentation der aktuellen Lebensqualität, um etwaige Veränderungen zuverlässig erkennen und bewerten zu können. Im Rahmen der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der PCS wurden im Placebo-Arm Zensierungen aufgrund von zwei oder mehr verpassten Visiten vor Verschlechterung oder Tod (d.h. je nach Zeitpunkt der letzten wahrgenommenen Visite mindestens 48 Wochen zwischen letzter	Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“. Für den psychischen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Responderanalyse über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Nachteil vor von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“.

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)
	verfügbarer Visite und Verschlechterung oder Tod) weitaus häufiger vorgenommen als im Osimertinib-Arm (Osimertinib: 8 (2,4%) Zensierungen; Placebo: 14 (4,1%) Zensierungen) [4]. Diese Zensierungen sind jedoch methodisch notwendig, um unklare Gesundheitszustände nicht in die Auswertung einbeziehen zu müssen. Dies bedeutet allerdings für die Analyse der PCS, dass im Placebo-Arm für deutlich mehr Patientinnen und Patienten keine Daten über einen relativ langen Zeitraum zur Lebensqualität zur Verfügung stehen, um eine Verschlechterung dahingehend möglichst zeitgenau festzustellen. Außerdem wurden im Placebo-Arm fast doppelt so viele Zensierungen dieser Art vorgenommen, wie Ereignisse einer Verschlechterung in der Analyse berücksichtigt werden konnten (14 (4,1%) Zensierungen vs. 8 (2,3%) Ereignisse). Dieses Missverhältnis findet sich im Osimertinib-Arm in gegenteiliger Form wieder (8 (2,4%) Zensierungen vs. 19 (5,6%) Ereignisse) [4]. Vor diesem Hintergrund kann nicht von einem „geringen“, d.h. vernachlässigbarem Anteil in beiden Studienarmen gesprochen werden. Dieser Umstand führt in der Konsequenz zu einer potenziellen Verzerrung zuungunsten von Osimertinib. Aufgrund dieser unterschiedlichen Verhältnisse ist die Aussagekraft dieser Analyse zur Bewertung der Lebensqualität aus Sicht von AstraZeneca so stark limitiert, dass sie weder für die Gesamtpopulation noch die Subgruppen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>	

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)
	Zur Ableitung des Zusatznutzens von Osimertinib gegenüber Placebo werden für den Endpunkt SF-36 die Analysen zur mittleren Veränderung im Vergleich zur Baseline herangezogen. Diese zeigen, dass die gute Lebensqualität, die die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer zu Beginn der Studie aufwiesen, im Verlauf der Studie in beiden Behandlungsarmen aufrechterhalten werden konnte. Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ist der Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber <i>beobachtendem Abwarten</i> nicht belegt.	

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. 5, Z. 30ff	Eignung der Patientenpopulation der Studie ADAURA für Fragestellung 2 <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>„Insgesamt bleibt auf Basis der vorliegenden Angaben unklar, ob die Patientenpopulation der Studie ADAURA vollständig der Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung zugeordnet werden kann, oder ob auch ein relevanter Anteil Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die für eine adjuvante Chemotherapie geeignet gewesen wären, diese aber nicht erhalten haben, und damit der Fragestellung 1 zuzuordnen wären. Diese Unsicherheit führt jedoch nicht zum Ausschluss der Studie. Es wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse der Studie Aussagen zum Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung möglich sind. Die beschriebenen Unklarheiten fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein.“</i>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Limitationen der Studie ADAURA</u> Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext bestehen Unsicherheiten. Es bleibt unklar, ob die Patientenpopulation der Studie ADAURA vollständig der Patientengruppe b) der vorliegenden Nutzenbewertung zugeordnet werden kann, oder ob unter den 40% der Studienpatientinnen und – patienten ohne vorherige adjuvante Therapie auch ein relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurde, der für eine adjuvante Chemotherapie geeignet gewesen wäre, diese aber nicht erhalten hat, damit der Patientengruppe a) zuzuordnen und im Kontrollarm potentiell untertherapiert wäre. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurde durch die Prüferin bzw. den Prüfer vor der Randomisierung entschieden, ob die Patientinnen und Patienten eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten sollten. Aus den eingereichten Unterlagen geht allerdings nicht hinreichend hervor, nach welchen Kriterien diese Entscheidung getroffen wurde. Gemäß den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien wird eine adjuvante Chemotherapie nach vollständiger Tumoresektion für Patientinnen und Patienten in den Krankheitsstadien II und IIIA mit einem guten Allgemeinzustand und ohne relevante Komorbiditäten regelhaft empfohlen. In die ADAURA-Studie wurden ausschließlich

<u>Position AstraZeneca:</u> AstraZeneca stimmt mit dem IQWiG überein, dass die Ergebnisse der ADAURA-Studie grundsätzlich für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet sind. AstraZeneca ist ferner der Ansicht, dass die Patientenpopulation der ADAURA-Studie vollumfänglich der Fragestellung 2 zuzuordnen ist. Die Herabstufung der Aussagesicherheit aufgrund unvollständiger Informationen über die Entscheidungskriterien für oder gegen eine vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie ist nicht sachgerecht und wird deshalb im Folgenden adressiert. Die adjuvante platinbasierte Chemotherapie ist und war bereits zum Zeitpunkt des Einschlusses in die ADAURA-Studie die weltweit anerkannte und in sämtlichen Leitlinien empfohlene Standardtherapie für Patientinnen und Patienten nach vollständiger Tumorresektion in den adjuvanten Stadien IB-IIIa. Sowohl das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [13, 14], die European Society for Medical Oncology (ESMO) [15-17], die American Society of Clinical Oncology (ASCO) [18, 19] als auch weitere europäische Leitlinien wie die Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [20] und die deutschen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [21, 22] und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [23, 24] gaben zum Zeitpunkt des Patienteneinschlusses, sowie auch heute, eine klare Empfehlung für die adjuvante platinbasierte Chemotherapie. Lediglich die Patientinnen und Patienten im Stadium IB (TNM Edition 7) nehmen in der adjuvanten Behandlungssituation eine Sonderrolle ein, da für sie die Wirksamkeit einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie im Hinblick auf eine Verlängerung der (tumorfreien) Überlebenszeit unklar ist. Laut S3-Leitlinie der	Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand eingeschlossen (WHO-PS 0-1). In der Studie ADAURA wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, deren Krankheitsstadium basierend auf der UICC Klassifikation nach der 7. Edition bestimmt wurde. Aufgrund der aktuell geltenden UICC Klassifikation nach der 8. Edition ergeben sich Unterschiede in der Stadieneinteilung, insbesondere für Patientinnen und Patienten aus den vorherigen Stadien IB und IIIa. Entsprechend der Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren verändert sich durch den Klassifikationswechsel die Grundlage für die Empfehlungen zur adjuvanten Therapie, insbesondere für Patientinnen und Patienten aus den vorherigen Stadien IB und IIIa. Daraus ergibt sich aus Sicht der klinischen Experten eine komplexe Situation, die eine Übertragbarkeit aus klinischen Studien erschwert. Die Zulassung der EMA beruht auf den Studienergebnissen der Studie ADAURA. Der Studieneinschluss erfolgte auf Basis der UICC Klassifikation nach der 7. Edition. Die vorliegende Bewertung der Studienergebnisse der Studie ADAURA basiert ebenfalls auf der UICC Klassifikation nach der 7. Edition, weshalb sich die Angaben im Beschluss zum Tumorstadium in den Patientengruppen auf die UICC Klassifikation nach der 7. Edition beziehen. Unter Berücksichtigung der aktuell gültigen UICC Klassifikation nach der 8. Edition, auf der aktuelle Leitlinienempfehlungen basieren, sowie den oben stehenden Ausführungen der klinischen Experten behält sich der G-BA vor, in zukünftigen Bewertungen auf die UICC Klassifikation nach der 8. Edition abzustellen bzw. die Darlegung von diesbezüglichen Unterschieden im Dossier für die Nutzenbewertung einzufordern.
---	--

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)
	AWMF soll unter Berücksichtigung von Alter, Komorbidität und Komplikationen der vorangegangenen Operationen patientenindividuell entschieden werden, ob eine Chemotherapie indiziert ist [23]. Die Prüferin bzw. der Prüfer ist durch ihre bzw. seine Ausbildung und klinische Erfahrung in der Lage, die Entscheidung für eine bestimmte Therapie bzw. den Studieneinschluss im Sinne der Patientinnen und Patienten zu treffen. Bei der Zulassungsstudie ADAURA wurde vor Einschluss durch die Prüferinnen und Prüfer bei allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern entsprechend der patientenindividuellen Charakteristika die leitliniengerechte Vorbehandlung sichergestellt. Dies ist dem Einschlusskriterium Nummer 8 („Vollständige Erholung von Operation und post-operativer Standardtherapie (falls geeignet) zum Zeitpunkt der Randomisierung“) zu entnehmen. Ein Einschluss in die Studie stellte somit die einzig verbleibende Behandlungsoption unter Einbezug der patientenindividuellen Präferenzen dar. Dies entspricht den Grundsätzen der Guten klinischen Praxis (GCP). Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) geht von einer korrekten Durchführung der ADAURA-Studie einschließlich der verabreichten Vortherapien aus und akzeptiert Placebo als geeignete Vergleichstherapie für das geplante Patientenkollektiv, da zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses keine weiteren Behandlungsmöglichkeiten für diese Patientinnen und Patienten existierten [25].	

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)
	Entgegen der Einschätzung des IQWiG wird kein Anhaltspunkt dafür gesehen, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten der ADAURA-Studie für eine adjuvante Chemotherapie geeignet gewesen wäre, diese aber nicht erhalten hat, und damit der Fragestellung 1 zuzuordnen wäre. Dass den Patientinnen und Patienten eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie zum Zeitpunkt des Einschlusses in die ADAURA-Studie trotz Eignung vorenthalten wurde und stattdessen das Risiko einer Behandlung mit Placebo in Kauf genommen wurde, ist nicht plausibel. Vielmehr gab es für die Prüferinnen und Prüfer aufgrund mehrerer negativer Studienergebnisse [6, 26] Grund zur Annahme, dass EGFR-TKIs in der adjuvanten Therapie keine überlegene Wirksamkeit gegenüber adjuvanter platinbasierter Chemotherapie aufweisen und somit existierte kein Anreiz, einen EGFR-TKI anstelle adjuvanter platinbasierter Chemotherapie zu geben. Eine retrospektive Beobachtungsstudie aus dem Jahr 2018 beschreibt die Behandlungsprotokolle für NSCLC-Patientinnen und -Patienten im Stadium IB-IIIa nach Tumoresektion, die in Deutschland, Frankreich und im Vereinigten Königreich Anwendung fanden. In Deutschland unterzogen sich demnach 51,9% der untersuchten Patientinnen und Patienten einer adjuvanten platinbasierten Therapie [11]. Dies stimmt mit den Baseline-Charakteristika der ADAURA-Studie überein, in der 60,1% der Patientenpopulation eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhielt [3]. Auf das jeweilige Stadium bezogen erhielten in der retrospektiven	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.									
	Beobachtungsstudie 17,1% der Patientinnen und Patienten in Stadium IB, 59,6% der Patientinnen und Patienten in Stadium IIA, 60,9% der Patientinnen und Patienten in Stadium IIB und 66,7% der Patientinnen und Patienten in Stadium IIIA eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie [11]. In einer Interimsanalyse des CRISP-Registers aus dem Jahr 2020 werden für deutsche NSCLC-Patientinnen und -Patienten in den Stadien IIA-IIIa (TNM Edition 8) nach Tumorresektion ähnliche Anteile berichtet [10]. In der ADAURA-Studie sind die Anteile der Patientinnen und Patienten mit 25,2% für Stadium IB, mit 69,8% für Stadium IIA, mit 69,0% für Stadium IIB und mit 81,2% für Stadium IIIA vergleichbar mit den Ergebnissen aus dem deutschen Versorgungsalltag [3, 10] (Tabelle 1). <i>Tabelle 1: Prozentualer Anteil an NSCLC-Patientinnen und -Patienten mit adjuvanter platinbasierter Chemotherapie</i> <table><tr><th>Stadium</th><th>Chouaid et al. 2018 [%] (N=287)</th><th>CRISP 2020 [%] (N=243)^a</th><th>ADAURA [%] (N=682)</th></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	Stadium	Chouaid et al. 2018 [%] (N=287)	CRISP 2020 [%] (N=243) ^a	ADAURA [%] (N=682)					
Stadium	Chouaid et al. 2018 [%] (N=287)	CRISP 2020 [%] (N=243) ^a	ADAURA [%] (N=682)							

Stadien übergreifend	51,9	-	60,1
IB	17,1	-	25,2
IIA	59,6	79,3	69,8
IIB	60,9	82,6	69,0
IIIA	66,7	69,7	81,2
Quelle: [3, 10, 11] a: Patientinnen und Patienten mit Operation (OP) sowie OP gefolgt von adjuvanter platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 7) Laut der RWE-Studie von Chouaid et al. existiert im Versorgungsalltag offenbar ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten, die in der adjuvanten Behandlung keine Chemotherapie erhalten (Stadium IB: ca. 80%, Stadium II-IIIa: ca. 30-40%) [11]. In der Studie von Chouaid et al. wurden zudem mehrere unterschiedliche Gründe angeführt, weshalb keine adjuvante platinbasierte Chemotherapie verabreicht wurde. Neben den körperlichen Gründen wie reduzierter Allgemeinzustand und Komorbiditäten wurde auch der ausdrückliche Patientenwunsch zu 12,6% als Grund angegeben. Es ist vor diesem Hintergrund anzunehmen, dass es insgesamt schwierig ist, eine objektive Eignung für eine solche Therapie nach der OP für diese Nutzenbewertung zu definieren. Daher ist davon auszugehen, dass auch für den Anteil der ADAURA-Patientenpopulation, welcher keine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten hat, diverse patientenspezifische Faktoren ausschlaggebend waren, die zur Ablehnung einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie führten.			

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)
	Da die Therapieentscheidung für oder gegen eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie vor Studieneinschluss gefällt worden ist, ist davon auszugehen, dass eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie für die Prüferin oder den Prüfer keine Therapieoption mehr darstellte und Patientinnen und Patienten somit nach den Grundsätzen der GCP in die ADAURA-Studie eingeschlossen werden konnten. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Da die Entscheidung der Prüferin oder des Prüfers für oder gegen eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie vor Studieneinschluss gemäß den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin gefällt werden musste, ist sichergestellt, dass das <i>beobachtende Abwarten</i> (bzw. Placebo) zum Studieneinschluss für die Patientinnen und Patienten die einzige verfügbare Behandlungsoption darstellte und somit eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie für die Patientinnen und Patienten nicht infrage kam. Dies ist zudem durch eine retrospektive Beobachtungsstudie im NSCLC aus dem deutschen Versorgungsalltag gestützt, die zu der ADAURA-Studie vergleichbare Anteile an Patientinnen und Patienten mit oder ohne vorherige Chemotherapie zeigt. Damit sind die Patientinnen und Patienten aus der ADAURA-Studie	

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)
	vollumfänglich der Fragestellung 2 zuzuordnen und aufgrund der hohen Aussagesicherheit der Studienergebnisse ist ein Hinweis auf den Zusatznutzen abzuleiten.	

S. 52, Z. 33ff	Relevanz der Fragestellung 1 in der Versorgungsrealität <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>„Die Annahme des pU, dass alle Patientinnen und Patienten mit einer Eignung für eine adjuvante Chemotherapie diese erhalten, und die daraus resultierende Zuweisung der gesamten GKV-Zielpopulation zu der Fragestellung 2, ist nicht nachvollziehbar. Gemäß Fachinformation kann Osimertinib unabhängig davon verabreicht werden, ob für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine adjuvante Chemotherapie infrage kommt oder nicht [3], sodass Osimertinib grundsätzlich auch für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 infrage kommt.“</i> <u>Position AstraZeneca:</u> Aus Sicht von AstraZeneca kommen in der Versorgungsrealität die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 mit der zVT <i>systemische antineoplastische Therapie nach ärztlicher Maßgabe</i> nicht für eine Therapie mit Osimertinib infrage. Die Fragestellung 1 der IQWiG-Nutzenbewertung untersucht den Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zur <i>systemischen antineoplastischen Therapie nach ärztlicher Maßgabe</i> bei Patientinnen und Patienten, die für eine adjuvante Chemotherapie infrage kommen. Für diesen Vergleich existiert derzeit keine wissenschaftliche Evidenz. Folglich wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind, diese weiterhin als Standardtherapie gemäß der Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie in der adjuvanten Behandlung erhalten werden [23]. Der Zulassungstext von Osimertinib verweist darüber hinaus explizit auf den Abschnitt 5.1 der Fachinformation und somit auf den Einsatz von Osimertinib in der ADAURA-Studie [9]. Es ist	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Limitationen der Studie ADAURA</u> Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext bestehen Unsicherheiten. Es bleibt unklar, ob die Patientenpopulation der Studie ADAURA vollständig der Patientengruppe b) der vorliegenden Nutzenbewertung zugeordnet werden kann, oder ob unter den 40% der Studienpatientinnen und –patienten ohne vorherige adjuvante Therapie auch ein relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurde, der für eine adjuvante Chemotherapie geeignet gewesen wäre, diese aber nicht erhalten hat, damit der Patientengruppe a) zuzuordnen und im Kontrollarm potentiell untertherapiert wäre. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurde durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt vor der Randomisierung entschieden, ob die Patientinnen und Patienten eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten sollten. Aus den eingereichten Unterlagen geht allerdings nicht hinreichend hervor, nach welchen Kriterien diese Entscheidung getroffen wurde. Gemäß den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien wird eine adjuvante Chemotherapie nach vollständiger Tumoresektion für Patientinnen und Patienten in den Krankheitsstadien II und IIIA mit einem guten Allgemeinzustand und ohne relevante Komorbiditäten regelhaft empfohlen. In die ADAURA-Studie wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand eingeschlossen (WHO-PS 0-1). In der Studie ADAURA wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, deren Krankheitsstadium basierend auf der UICC Klassifikation nach der 7. Edition bestimmt wurde. Aufgrund der aktuell geltenden UICC Klassifikation nach der 8. Edition ergeben sich
---------------------------	---	--

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)
	lediglich für den Vergleich von Osimertinib gegenüber dem <i>beobachtenden Abwarten</i> Evidenz verfügbar, die sich auf Patientinnen und Patienten bezieht, für die bereits eine adjuvante Standardchemotherapie durchgeführt worden ist oder die für diese nicht geeignet waren. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aufgrund der Empfehlungen der Leitlinien und der Tatsache, dass bisher keine vergleichende Evidenz von Osimertinib gegenüber adjuvanter platinbasierter Chemotherapie vorliegt, werden in der Versorgungsrealität keine Patientinnen und Patienten mit Osimertinib anstatt adjuvanter platinbasierter Chemotherapie gemäß Fragestellung 1 behandelt.	Unterschiede in der Stadieneinteilung, insbesondere für Patientinnen und Patienten aus den vorherigen Stadien IB und IIIA. Entsprechend der Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren verändert sich durch den Klassifikationswechsel die Grundlage für die Empfehlungen zur adjuvanten Therapie, insbesondere für Patientinnen und Patienten aus den vorherigen Stadien IB und IIIA. Daraus ergibt sich aus Sicht der klinischen Experten eine komplexe Situation, die eine Übertragbarkeit aus klinischen Studien erschwert. Die Zulassung der EMA beruht auf den Studienergebnissen der Studie ADAURA. Der Studieneinschluss erfolgte auf Basis der UICC Klassifikation nach der 7. Edition. Die vorliegende Bewertung der Studienergebnisse der Studie ADAURA basiert ebenfalls auf der UICC Klassifikation nach der 7. Edition, weshalb sich die Angaben im Beschluss zum Tumorstadium in den Patientengruppen auf die UICC Klassifikation nach der 7. Edition beziehen. Unter Berücksichtigung der aktuell gültigen UICC Klassifikation nach der 8. Edition, auf der aktuelle Leitlinienempfehlungen basieren, sowie den oben stehenden Ausführungen der klinischen Experten behält sich der G-BA vor, in zukünftigen Bewertungen auf die UICC Klassifikation nach der 8. Edition abzustellen bzw. die Darlegung von diesbezüglichen Unterschieden im Dossier für die Nutzenbewertung einzufordern.

S. 38 Z. 36f	Berechnung der Ereigniszeitanalysen für Subgruppen <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>„Die Ereigniszeitanalysen des pU beruhen auf einer Log-Rank-Teststatistik. Die Berechnung der dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle ist jedoch nicht nachvollziehbar.“</i> <u>Position AstraZeneca:</u> Die Berechnung des HR mit p-Wert und 95%-KI erfolgte mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells einschließlich einer Interaktion aus Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung. Bindungen wurden mit der Efron-Methode korrigiert und das 95%-KI aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet. Die Profile-Likelihood-Schätzung ist in dieser Analyse nicht zwingendermaßen symmetrisch, da die Ober- und Untergrenzen durch separate iterative Berechnungen ermittelt werden (d.h. nicht durch +/- Vielfache des Standardfehlers). Darüber hinaus ist die Anzahl an Ereignissen in den Analysen teilweise so gering, dass ein breites Intervall mit hoher Obergrenze resultiert. Aus Sicht von AstraZeneca stellt die angewandte Statistik eine valide Methode zur Berechnung des HR mit p-Wert und 95%-KI dar [27]. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass durch das multiple statistische Testen statistisch signifikante Effektmodifikationen als Zufallsbefunde auftreten können.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
-----------------	--	--

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 1207. Osimertinib (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-218: Osimertinib zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). 2020.
3. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Osimertinib (AZD9291)-D5164C00001. A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Multi-centre, Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA). 2020.
4. AstraZeneca AB. Zusatzanalysen zur Studie ADAURA. 2021.
5. Huang Q, Li J, Sun Y, Wang R, Cheng X, Chen H. Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the Adjuvant Treatment for Operable Non-small Cell Lung Cancer by a Meta-Analysis. Chest. 2016;149(6):1384-92.
6. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, O'Brien ME, Spigel DR, Crinò L, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(34):4007-14.
7. Kenny PM, King MT, Viney RC, Boyer MJ, Pollicino CA, McLean JM, et al. Quality of life and survival in the 2 years after surgery for non-small-cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(2):233-41.
8. Lee Y-H, Hu C-C, Humphris G, Huang IC, You K-L, Jhang S-Y, et al. Screening for fear of cancer recurrence: Instrument validation and current status in early stage lung cancer patients. Journal of the Formosan Medical Association. 2020;119(6):1101-8.
9. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40mg/80mg Filmtabletten [Stand: Mai 2021]. 2021.
10. AIO-Studien-gGmbH. CRISP. Interim report. Satellite stage II/III. Database cut: 30.06.2020. 2020.
11. Chouaid C, Danson S, Andreas S, Siakpere O, Benjamin L, Ehness R, et al. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIA non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. Lung Cancer. 2018;124:310-6.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020. 2020.
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. 2016.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2021. 2021.
15. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28:iv1-iv21.
16. Remon J, Soria JC, Peters S, clinicalguidelines@esmo.org EGCEa. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2021.
17. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WE, Lim E, Senan S, Felip E, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24 Suppl 6:vi89-98.
18. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB, Azzoli CG, Ellis PM, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(25):2960-74.
19. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, Kris MG, Smith CA, Desch CE, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(34):5506-18.
20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer: diagnosis and management. 2019.
21. 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. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. 2015.
22. 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. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. 2021.

23. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0 - Februar 2018 - AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018.
24. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Pneumologie. 2010.
25. European Medicines Agency (EMA). CHMP group of variations including an extension of indication assessment report TAGRISSO. International non-proprietary name: osimertinib. Procedure No. EMEA/H/C/004124/II/0039/G. 2021.
26. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Shen Y, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. The Lancet Oncology. 2018;19(1):139-48.
27. Venzon DJ, Moolgavkar SH. A Method for Computing Profile-Likelihood-Based Confidence Intervals. Journal of the Royal Statistical Society, Series C. 1988;37:87-94.

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	20.Oktober.2021
Stellungnahme zu	Osimertinib/Tagrisso
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Angepasster Wortlaut der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dem Bericht des IQWiG ist zu entnehmen, dass in Fragestellung 1 für Patientinnen und Patienten in Stadium IB die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten oder eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe sowie für Patientinnen und Patienten in den Stadien II und IIIA eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt ist. In Abgleich mit vergangenen Verfahren anderer Indikationen (beispielsweise D-607 Niraparib: Ovarialkarzinom (1) sowie D-602 Bempedoinsäure/Ezetimib: primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie (2)) fällt auf, dass der Wortlaut der zweckmäßigen Vergleichstherapie von bislang "Therapie <u>nach Maßgabe des Arztes</u>" zu im vorliegenden Verfahren „[...] Arzneimitteltherapie <u>nach ärztlicher Maßgabe</u>" angepasst wurde. MSD geht davon aus, dass sich aufgrund dessen im Abgleich keine inhaltlichen Abweichungen ergeben. Dennoch führt der angepasste Wortlaut der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Fragen hinsichtlich seiner Definition. MSD wünscht sich daher vom G-BA und dem IQWiG Angaben zur Auslegung der Definition sowie insbesondere Erläuterungen zu potenziellen Abweichungen zwischen bisherigem und angepasstem Wortlaut der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf inhaltliche und formale Faktoren. Zudem fällt auf, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1 im Bericht des IQWiG nicht einheitlich benannt ist. Überwiegend wird hier der angepasste Wortlaut „[...]	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Zweckmäßige Vergleichstherapie a) <u>Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIA mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind.</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie: – Beobachtendes Abwarten (nur für Erwachsene im Stadium IB) oder – Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe b) <u>Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIA mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach</u>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet (siehe beispielsweise Tabelle 4, Tabelle 19 und Tabelle 22 sowie im Fließtext auf den Seiten 17 und 53). Inkonsistent dazu sind jedoch die Angaben in Tabelle 20 (Abschnitt 4.2; Seite 56), die die ursprüngliche Bezeichnung „[...] Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes“ beinhalten.	<u>vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind.</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie: – Beobachtendes Abwarten <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u> zu 1. Neben Osimertinib steht für die adjuvante Therapie des NSCLC Vinorelbin als zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung. zu 2. Für Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA kann die Strahlentherapie individuell in bestimmten Substadien eine therapeutische Option darstellen. Ein regelhafter Einsatz der Strahlentherapie im Stadium IIIA wird jedoch nicht empfohlen. zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor. zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Für Patientinnen und Patienten im Stadium II-IIIA des NSCLC nach kompletter Resektion empfehlen die aktuellen Leitlinien unter anderem eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie. Dies entspricht auch den Stellungnahmen der medizinischen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fachgesellschaften zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Empfehlungen beruhen auf hochwertiger Evidenz aus randomisierten Studien, die einen Überlebensvorteil für Patientinnen und Patienten mit Cisplatin-basierter Chemotherapie zeigen. Hinsichtlich des Stadiums IB sollte laut aktueller Leitlinien eine Indikation zur adjuvanten Chemotherapie individuell erfolgen, da die Wirksamkeit nicht abschließend geklärt ist. Daher kommt neben einer adjuvanten Chemotherapie in diesem Stadium auch das beobachtende Abwarten als eine Vergleichstherapie in Betracht. Als Komponenten für die adjuvante Chemotherapie auch niedrigerer Stadien werden in den Leitlinien die Wirkstoffe Cisplatin, Carboplatin, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed empfohlen, diese sind jedoch in der vorliegenden Therapiesituation nicht oder nur für fortgeschrittene Tumore zugelassen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und von den Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten medikamentösen Therapien. Aus der Evidenz leitet sich ab, dass primär Cisplatin eingesetzt werden soll und Carboplatin nur Patienten vorbehalten bleiben soll, die für Cisplatin nicht geeignet sind. Hinsichtlich des Kombinationspartners liegt die meiste Evidenz für Vinorelbin vor, aber auch Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed werden gleichrangig empfohlen. Die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet, insbesondere innerhalb des Stadiums IIIA, wird als sehr

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	heterogen eingeschätzt. Für Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA mit mediastinaler N2 Erkrankung kommt entsprechend der Empfehlungen der aktuellen Leitlinien individuell auch eine Therapiestrategie unter Berücksichtigung einer postoperativen Strahlentherapie oder einer neoadjuvanten (Radio-)Chemotherapie in Betracht. Im Ergebnis bestimmt der G-BA für Erwachsene im Stadium IB sowohl die systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe als auch das beobachtende Abwarten als eine gleichermaßen geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Erwachsene in den Stadien II und IIIA wird eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC gibt es nach einer adjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie (und im Einzelfall einer nachfolgenden Strahlentherapie) oder für Patientinnen und Patienten, die nicht für eine adjuvante Chemotherapie geeignet sind, keine Zulassung oder Empfehlung für eine (weitere) medikamentöse oder nicht-medikamentöse adjuvante Behandlung. Da die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als krankheitsfrei gelten, beschränken sich die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien auf die Nachsorge mit dem Ziel der frühzeitigen Diagnose von Rezidiven. Daher hat der G-BA für diese Patientengruppe „beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein. <u>Redaktionelle Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> In der ursprünglichen Fassung wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe a) wie folgt gefasst: „Für Erwachsene im Stadium IB: – Beobachtendes Abwarten <i>oder</i> – Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe Für Erwachsene in den Stadien II und IIIA: – Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe“ In der vorliegenden Fassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diesbezüglich lediglich eine vereinfachte Darstellung vorgenommen. Hieraus ergibt sich keine inhaltliche Änderung und die vorliegende Bewertung wird davon nicht berührt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

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:	

Literaturverzeichnis

- (1) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Niraparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-98 [online]. 2021 [Zugriff: 19.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4238/2cdc16f9946be55bf4773c857683fea2/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Niraparib_D-607.pdf.
- (2) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bempedoinsäure/Ezetimib (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-91 [online]. 2021 [Zugriff: 19.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4117/8d785c605c0cc7dff05b78fdcca3210c/2021-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bempedoinsaeure-Ezetimib-D-602.pdf.

5.3 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	15.10.2021
Stellungnahme zu	Osimertinib – Tagrisso® (2021-07-01-D-701)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.10.2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Osimertinib (Tagrisso®) im folgendem neuen bzw. noch nicht bewerteten Anwendungsgebiet: Tagrisso ist als Monotherapie angezeigt zur: • adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen. Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:		Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitutionsmutation (L858R) des EGFR, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie	Zusatznutzen nicht belegt	
Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitutionsmutation (L858R) des EGFR, nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist		
(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2021). Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von • epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen; • lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet (Europäische Arzneimittelagentur, 2021b)		

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sowie für den Wirkstoff Nintedanib die Marktzulassung in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie (Europäische Arzneimittelagentur, 2021c) erhalten. BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Osimertinib (Tagrisso®).	
1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen. Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater, auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich. Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen. Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern. Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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

Literaturverzeichnis

- [1]. Europäische Arzneimittelagentur. (2021a). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Osimertinib. Retrieved October 15, 2021, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_de.pdf
- [2]. Europäische Arzneimittelagentur. (2021b). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Afatinib. Retrieved October 15, 2021, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_de.pdf
- [3]. Europäische Arzneimittelagentur. (2021c). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Nintedanib. Retrieved October 15, 2021, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_de.pdf
- [4]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2021). IQWiG-Berichte - Nr. 1207 Osimertinib (NSCLC, adjuvant). Retrieved October 15, 2021, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4912/70161d5cdae19b43b5f22d8c9b28968f/2021-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib_D-701.pdf

5.4 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	<< 22.10.2021 >>
Stellungnahme zu	<< Osimertinib/Tagrisso >>
Stellungnahme von	<< Roche Pharma AG >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG leitet aufgrund des fehlenden statistischen Unterschieds für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab. Jedoch zeigen die Daten für das Gesamtüberleben der Subgruppe der Patient:innen mit NSCLC in den Stadien II-IIIa bereits einen statistisch signifikanten Vorteil für Osimertinib. Dieser OS-Vorteil sollte daher für die Patient:innen mit NSCLC im Stadium II-IIIa anerkannt und in der Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens gewürdigt werden. Der patientenrelevante Endpunkt DFS, für den sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Subgruppe der Patient:innen mit NSCLC in den Stadien II-IIIa ein statistisch signifikanter Vorteil für Osimertinib vorliegt, ist zudem ein Surrogatparameter für das Gesamtüberleben (1). In dieser Metaanalyse von mehr als 5000 Patienten konnte in der Adjuvanz eine gute Korrelation von DFS und OS gezeigt werden. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass sich der Vorteil des DFS auch bei den Patient:innen im Stadium I in einen relevanten OS Vorteil übersetzen wird. Dementsprechend sollte neben DFS auch das Gesamtüberleben als positiver Effekt in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens eingehen.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Osimertinib wie folgt bewertet: a) <u>Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind.</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Begründung: Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. In seinem Dossier berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die Patientenpopulation a) nicht und legt entsprechend auch keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. b) <u>Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution</u>

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>(L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind.</u> Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen <u>Gesamtbewertung / Fazit</u> Für die Nutzenbewertung von Osimertinib als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, liegen Ergebnisse der Studie ADAURA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die vorliegenden Ergebnisse keinen statistisch signifikanten Unterschied. Insgesamt liegt eine geringe Ereigniszahl vor. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. In den beiden Endpunkten „Rezidivrate“ und „krankheitsfreies Überleben“ zeigt sich

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib. Das Ausmaß des Effektes weist auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ hin. Allerdings werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt insbesondere vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der ADAURA-Studie sowie aufgrund der vorliegenden medianen Beobachtungszeit (im Interventionsarm 22,5 Monaten, im Vergleichsarm 18,7 Monaten) für eine sichere Quantifizierung des Ausmaßes der Verbesserung als nicht ausreichend erachtet. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels SF-36v2 ergeben sich für den körperlichen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ sowie für den psychischen Summenscore kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Somit liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ vor. Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei den spezifischen UE liegen negative Effekte von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ vor. In der Gesamtbetrachtung steht der positive Effekt auf die Rezidive relevanten Nachteilen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile in der Kategorie Nebenwirkungen und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet und stellen den positiven Effekt auf die Rezidive insgesamt nicht infrage. Das Ausmaß des Effektes auf die Rezidive weist auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ hin, das sich vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten jedoch nicht sicher quantifizieren lässt. In der Gesamtbewertung wird daher für Osimertinib als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber „Beobachtendem Abwarten“ festgestellt. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Phase-III-Studie ADAURA. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Nebenwirkungen wird als niedrig eingestuft.

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für den Endpunkt Rezidive wird aufgrund der Größe des gemessenen Effektes insgesamt mit hoher Sicherheit von einem Vorteil für Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten ausgegangen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

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:	

Literaturverzeichnis

1. Mauguen A, Pignon J-P, Burdett S, Domerg C, Fisher D, Paulus R et al. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *The Lancet Oncology* 2013; 14(7):619–26. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70158-X.

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

Datum	22.10.2021
Stellungnahme zu	Osimertinib (Tagrisso®) im NSCLC – Nutzenbewertung A21-86 gemäß § 35a SGB V; Verfahren 2001-07-01-D-701
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Seit dem 21.05.2021 ist Osimertinib (Tagrisso®) als Monotherapie zugelassen zur „adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1)“. [1] Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 01.10.2021 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [2] Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Osimertinib Stellung zu nehmen. Das Produkt Nivolumab (Opdivo®) ist zur Behandlung des NSCLC zugelassen [3], daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Osimertinib auch BMS.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Zusammenfassung: BMS begrüßt, dass in dieser Dossierbewertung, die sich auf eine adjuvante Behandlungssituation bezieht und somit auf eine potentiell kurative Situation, die Vermeidung von Rezidiven als patientenrelevant erachtet wurde. Aus Sicht von BMS stellt die Vermeidung von Rezidiven ein essenzielles Therapieziel in einer kurativen Therapiesituation dar.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Folgenden wird unter „spezifischen Aspekten“ auf einen weiteren Punkt der Dossierbewertung des IQWiG im Detail eingegangen: 1) Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
IQWiG Bericht S. 33 f.	1) Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Anmerkung: Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität leitet das IQWiG in seiner Bewertung auf Basis der Zeit bis zur ersten Verschlechterung beim körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36 in der Studie ADAURA einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Osimertinib bei Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium II und IIIA ab. Die zugrundeliegende Vorgehensweise des IQWiG ist jedoch aus Sicht von BMS nicht angemessen. In seinem Dossier legt der Hersteller für den SF-36 zwei verschiedene Auswertungen vor: einerseits eine Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM; andererseits eine Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung, wobei die Verschlechterung per Definition zum nachfolgenden Zeitpunkt bestätigt werden musste. Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung zeigt insgesamt einen statistisch signifikanten Nachteil für Osimertinib. Jedoch	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> <i>SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore</i> Die Lebensqualität wurde mittels SF-36v2 erhoben. Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer neben Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36v2 jeweils auch Responderanalysen über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Gemäß Studienplanung entspricht die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der prädefinierten Operationalisierung für den SF 36v2. Zensurierungen aufgrund fehlender Werte zu Baseline oder zu Folgevisiten erfolgten basierend auf den vorgelegten Angaben in beiden Studienarmen jeweils nur für einen geringen Anteil der Patientinnen und Patienten.

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)
	weist diese Analyse, wie im Dossier des pU nachvollziehbar dargelegt, eine Verzerrung zuungunsten von Osimertinib auf. Zusätzlich zu den vom pU genannten Verzerrungsaspekten ist auch zu berücksichtigen, dass die Aussagekraft der Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung auch durch die insgesamt geringe Anzahl an Ereignissen (von insgesamt 682 Patienten zeigten nur 27 eine Verschlechterung) sowie Unsicherheiten bzgl. möglicher Effektunterschiede zwischen Subgruppen infrage gestellt wird. In der vorliegenden Situation ist davon auszugehen, dass die MMRM-Analyse verlässlichere Ergebnisse liefert. Hier zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Überdies zeigen sich bei der MMRM-Analyse keine Inkonsistenzen zwischen Subgruppen. Zwar identifiziert auch das IQWiG in seinem Bericht die Verzerrung der Zeit bis zur Verschlechterung zu Ungunsten von Osimertinib. Anders als der pU stützt sich das IQWiG in seiner Bewertung trotzdem ausschließlich auf diese für Osimertinib nachteilige Operationalisierung, ohne die Ergebnisse der MMRM-Analyse einzubeziehen. Eine Begründung für die bevorzugte Verwendung der einseitig verzerrten Analyse nennt das IQWiG nicht. Vorgeschlagene Änderung:	Die Responderanalysen über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für den körperlichen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Responderanalyse über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“. Für den psychischen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Responderanalyse über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Nachteil vor von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36 sind die Ergebnisse der vorgelegten MMRM-Analyse in der vorliegenden Situation als verlässlicher anzusehen und sollten daher bevorzugt herangezogen werden.	

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Tagrisso® Filmtabletten [online]. 05.2021. [Aufgerufen am 08.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020981>.
2. IQWiG. Osimertinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Aufgerufen am 13.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4912/70161d5cdae19b43b5f22d8c9b28968f/2021-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib_D-701.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb (BMS). Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 08.2021. [Aufgerufen am 13.10.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022541>.

5.6 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	21.10.2021
Stellungnahme zu	Osimertinib (Tagrisso)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Oktober 2021 eine Nutzenbewertung zu Osimertinib (Tagrisso) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht. Osimertinib ist im neuen Anwendungsgebiet als Monotherapie angezeigt zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA nach (A) Patienten ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie und (B) Patienten nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind. Für (A) legt der G-BA das beobachtende Abwarten oder eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes je nach Stadium fest. Für (B) legt der G-BA das beobachtende Abwarten fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für (A) einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da hierfür keine Daten vorgelegt wurden. Für (B) attestiert das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Bewertung ergibt sich aus einer Gesamtabwägung des sehr großen Vorteils bei Rezidiven und der negativen Effekte bei Nebenwirkungen. Der Hersteller beansprucht im Dossier insg. einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG während der Corona-Pandemie / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fair-ness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharma-zeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen. Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offen-kundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begrün-dung zu	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	
Progressionsfreies Überleben ist als patientenrelevanter Endpunkt zu akzeptieren Für das progressionsfreie Überleben (PFS) liegen nach Angaben des Herstellers im Dossier große signifikante Vorteile vor. Das IQWiG schließt den Endpunkt PFS aus seiner Bewertung aus, weil PFS im institutseigenen Verständnis nicht patientenrelevant sei. Be-gründet wird dies damit, dass die Beurteilung der Progression auf Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von den Patienten wahrgenommenen Symptomatik geschehe. Mit der gleichen Begründung wird der Endpunkt PFS bislang auch vom G-BA in seiner bisherigen Bewertungspraxis nicht akzeptiert. Jedoch bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen im G-BA. Diese unterschiedlichen Auffassungen werden bei der Beurteilung der Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht jedoch im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen, in den der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), die medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit (A-GO, DGHO, ESMO, ASCO) sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B. Cochrane Collaboration). Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-Ergebnissen stellt damit offenkundig einen Sonder-weg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht damit folglich auch dem	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung „nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ erfolgen soll. Nach Auffassung des vfa ist damit der praktizierte Ausschluss des Endpunktes PFS nicht sachgerecht.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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 der DGHO, DGP, AIO

Datum	22. Oktober 2021
Stellungnahme zu	Osimertinib (Tagrisso®)
Stellungnahme von	DGHO, DGP, AIO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
1. Zusammenfassung Mit Osimertinib (Tagrisso®) wird der erste gezielt wirkende Tyrosinkinase-Inhibitor in der adjuvanten Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Patient*innen mit Nachweis aktivierender <i>EGFR</i> Mutationen bewertet. Osimertinib ist zugelassen zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patient*innen mit NSCLC im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 (<i>del19</i>) oder als Substitutionsmutation im Exon 21 (<i>L858R</i>) aufweisen. Der G-BA hat formal zwei Subgruppen gebildet und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Subgruppen / Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnisse</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnisse</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen / Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnisse	Zusatznutzen	Ergebnisse							Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subgruppen / Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnisse	Zusatznutzen	Ergebnisse																		

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie	Stadium IB Beobachtendes Abwarten <u>oder</u> eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes Stadien II und IIIA eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-	
nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie, oder bei Kontraindikationen	Beobachtendes Abwarten	erheblich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt	
Unsere Anmerkungen sind: - Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem aktuellen Standard. - Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten von ADAURA, einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie zur adjuvanten Therapie bei NSCLC-Patient*innen mit Nachweis der EGFR-Mutationen del19 und L858R nach vollständiger Tumorektomie in den Stadien IB-IIIa. - Osimertinib führte gegenüber Placebo zur einer Verlängerung der krankheitsfreien Überlebenszeit in allen Stadien und zur Verlängerung der krankheitsfreien Überlebenszeit in den Stadien II-IIIa. Es ist für die Interpretation und die klinische Anwendung relevant, dass die Studie mit den Stadienkriterien nach TNM 7 durchgeführt und analysiert wurde, dass aber seit 2017 die TNM-Version 8 gültig ist. Dies führt u.a. zu einer anderen Einteilung des Stadium IB. In der ADAURA-Studie wurden Patient*innen nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie eingeschlossen. Die adjuvante Chemotherapie war aber nicht Voraussetzung für den Einschluss in die Studie.						

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Osimertinib relativ niedrig und entspricht den bisherigen Erfahrungen. - Die Lebensqualität wurde durch Osimertinib nicht beeinflusst. - Patient*innen mit anderen aktivierenden <i>EGFR</i>-Mutationen waren nicht in aufgenommen. - In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Osimertinib in der Erstlinientherapie den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)).	
2. Einleitung Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wurde für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für Männer bei 70 Jahren. Die Mortalität und die Rezidivhäufigkeit ist im operablen Stadium deutlich vom Stadium abhängig. Die Mortalität ist bei Patient*innen mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei der Krebssterblichkeit liegt das Lungenkarzinom bei Männern an erster, bei Frauen an zweiter Stelle.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden des Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Die Therapie des fortgeschrittenen, metastasierten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) hat sich in den letzten Jahren durch die Verfügbarkeit gezielter Arzneimittel vollständig verändert [2, 3]. Der Einsatz dieser	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Arzneimittel beim lokal begrenzten NSCLC ist Gegenstand zahlreicher Studien. Die bisherige Therapiestruktur ist in Abbildung 1 dargestellt. Abbildung 1: Therapiestruktur für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) [2]	

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

120

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zahlreiche randomisierte Studien wurden in den vergangenen 35 Jahren zur Verbesserung der Überlebensraten nach vollständiger Tumorresektion durchgeführt. Einschlusskriterien, Zusammensetzung der Kollektive, Therapieschemata und Nachbeobachtungszeiten variieren [4-6]. Aus den Ergebnissen der einzelnen Studien, aus Metaanalysen und aus Subgruppenanalysen können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden: • Adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie führt zu einer signifikanten Steigerung der 5-Jahresüberlebensraten bei Patient*innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom der Stadien II – III nach einer R0 Resektion. Die adjuvante Chemotherapie im ehemaligen Stadium IB (UICC7) mit Tumoren >4 cm ist eine fakultative Empfehlung • Der Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie ist nicht auf bestimmte Altersgruppen beschränkt. Es liegen jedoch keine ausreichenden Daten für Patient*innen >75 Jahre vor. • Die adjuvante Chemotherapie sollte 4–8 Wochen nach der Operation beginnen. Ein Nutzen ergibt sich auch für einen späteren Beginn bis zu 4 Monate postoperativ, wenn bspw. aufgrund notwendiger Rekonvaleszenz nicht früher begonnen werden kann. • Die adjuvante Chemotherapie sollte aus einer Cisplatin-haltigen Kombination bestehen. Der Wert von Carboplatin ist nur in einer Studie bei Patient*innen im Stadium IB (Tumore >4 cm) belegt. • Die meisten Daten liegen für die Kombination von Cisplatin und Vinorelbin vor, gegeben über 4 Behandlungskurse. Abhängig von Komorbidität, Nebenwirkungen und Zulassungsstatus können andere Cisplatin-haltige Kombinationen gewählt werden, z. B. mit Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin oder Pemetrexed.	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Die Kombination der Chemotherapie mit einem Anti-Angiogenese-Inhibitor führt nicht zur Verlängerung der Überlebenszeit bzw. einer Erhöhung der Überlebensrate. - Daten zum Wert von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der adjuvanten Systemtherapie liegen mit Ausnahme von Durvalumab bei der Radiochemotherapie und Atezolizumab nach adjuvanter postoperativer Chemotherapie bisher nicht vor. Der Wert einer konsolidierenden Durvalumab-Therapie (Pacific) und der adjuvanten Atezolizumab-Therapie (Impower 010) ist für Patient*innen mit Treibermutationen nicht belegt. Die Empfehlungen für die adjuvante, systemische Therapie nach vollständiger Tumorresektion gelten für die gesamte Gruppe der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome, ohne Differenzierung nach Histologie. Bei mediastinalem Lymphknotenbefall kann die zusätzliche Strahlentherapie das Risiko eines Lokalrezidivs senken. Auf der Basis der Lung Art Studie wurde der Stellenwert der adjuvante Strahlentherapie in Frage gestellt, die Studie ist aber noch nicht voll publiziert. In der Versorgungsrealität erhalten nur etwa 50 bis 60% der Patient*innen nach einer R0 Resektion eine adjuvante Chemotherapie, in den DKG-zertifizierten Lungenkrebszentren erhalten nur 35% der Patient*innen eine adjuvante, Cisplatin-haltige Chemotherapie. Gründe hierzu sind vielschichtig und beziehen sich im Wesentlichen auf die Komorbiditäten, insbesondere auch nach der Lungenresektion. Der Wert einer adjuvanten Systemtherapie mit molekular-zielgerichteten bzw. immunologisch aktiven bzw. antiangiogenen Arzneimitteln war bisher nicht gesichert. Studien aus dem asiatischen Raum und Metaanalysen geben Hinweise auf eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens durch den Einsatz von TKI der ersten Generation (Gefitinib, Erlotinib) in der adjuvanten Situation [7]. Allerdings führte die adjuvante Therapie bisher nicht zu einer Erhöhung der langfristigen Überlebensrate über 2 Jahre hinaus. Die größte prospektiv randomisierte Studie, die in der Indikation durchgeführt wurde (CTONG 1104 im Stadium II und IIA) zeigte einen Vorteil im krankheitsfreien Überleben (HR 0,67), aber im Langzeit-Follow-up keinen Überlebensvorteil nach 5 Jahren (HR 0,92) [8]. Eine zweite Studie der Japaner (IMPACT WJOG6410L), die Gefitinib (1. Generations-TKI) vs. Cisplatin und Vinorelbin bei 232 Patient*innen nach Resektion verglich, konnte mit einer medianen	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
Nachbeobachtung von 70,1 Monaten keinen DFS oder OS Vorteil nachweisen. Die Rate an Patient*innen, die bei Progress im Chemotherapie-Arm eine TKI Therapie erhielten, betrug 93% (58/62). Osimertinib ist ein oraler EGFR TKI der dritten Generation. Zuerst wurde er zugelassen wegen seiner hohen Wirksamkeit bei Patient*innen mit einer Mutation T790M, dann auch für die Erstlinientherapie fortgeschrittener Tumore mit anderen <i>EGFR</i>-Mutationen. Jetzt wurden die Daten der ADAURA-Studie zum Einsatz von Osimertinib in der adjuvanten Therapie publiziert, siehe Tabelle 2. Tabelle 2: Randomisierte Studien zu gezielten Inhibitoren bei Patient*innen mit aktivierenden EGFR-Mutationen in der Erstlinientherapie <table> <tr> <th>Studienname / Erstautor / Jahr</th><th>Patient*innen</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>PFÜ² (HR³)</th><th>ÜLZ⁴ (HR³)</th></tr> <tr> <td rowspan="2">Wu, 2021 [9]</td><td>Stadium IB-IIIA <i>del19</i> oder <i>L858R</i></td><td>Placebo</td><td>Osimertinib</td><td>682</td><td>27,5 vs n.e.^{5, 7} 0,20⁶ p < 0,0001</td><td>48,2 vs n.e.⁷ 0,48⁵ p = 0,0553</td></tr> <tr> <td>Stadium II-IIIA</td><td>Placebo</td><td>Osimertinib</td><td>470</td><td></td><td>n.e. vs n.e. 0,40⁵ p = 0,0244</td></tr> </table> ¹ N - Anzahl Patient*innen; ² PFÜ – progressionsfreies Überleben, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁷ n. e. - nicht erreicht;						Studienname / Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)	Wu, 2021 [9]	Stadium IB-IIIA <i>del19</i> oder <i>L858R</i>	Placebo	Osimertinib	682	27,5 vs n.e. ^{5, 7} 0,20 ⁶ p < 0,0001	48,2 vs n.e. ⁷ 0,48 ⁵ p = 0,0553	Stadium II-IIIA	Placebo	Osimertinib	470		n.e. vs n.e. 0,40 ⁵ p = 0,0244	
Studienname / Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)																				
Wu, 2021 [9]	Stadium IB-IIIA <i>del19</i> oder <i>L858R</i>	Placebo	Osimertinib	682	27,5 vs n.e. ^{5, 7} 0,20 ⁶ p < 0,0001	48,2 vs n.e. ⁷ 0,48 ⁵ p = 0,0553																				
	Stadium II-IIIA	Placebo	Osimertinib	470		n.e. vs n.e. 0,40 ⁵ p = 0,0244																				

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auf der Basis der vorliegenden Daten wurde Osimertinib im Jahr 2020 von der U. S. Food and Drug Administration (FDA) und im 2021 für die Europäische Union (EU) in dieser Indikation zugelassen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Osimertinib 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patient*innen mit NSCLC Stadien IB-IIIa nach radikaler Tumorresektion und mit Nachweis typischer, aktivierender <i>EGFR</i>-Mutationen ist: - nach adjuvante Chemotherapie, danach abwartendes Verhalten und Nachsorge - bei Kontraindikation gegen adjuvante Chemotherapie: abwartendes Verhalten und Nachsorge	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Zweckmäßige Vergleichstherapie a) <u>Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind.</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie: – Beobachtendes Abwarten (nur für Erwachsene im Stadium IB)

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

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)
		<i>oder</i> – Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe b) <u>Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIA mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind.</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie: – Beobachtendes Abwarten

		<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:</u> zu 1. Neben Osimertinib steht für die adjuvante Therapie des NSCLC Vinorelbin als zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung. zu 2. Für Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA kann die Strahlentherapie individuell in bestimmten Substadien eine therapeutische Option darstellen. Ein regelhafter Einsatz der Strahlentherapie im Stadium IIIA wird jedoch nicht empfohlen. zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor. zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Für Patientinnen und Patienten im Stadium II-III A des NSCLC nach kompletter Resektion empfehlen die aktuellen Leitlinien unter anderem eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie. Dies entspricht auch den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Empfehlungen beruhen auf hochwertiger
--	--	--

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

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)
		Evidenz aus randomisierten Studien, die einen Überlebensvorteil für Patientinnen und Patienten mit Cisplatin-basierter Chemotherapie zeigen. Hinsichtlich des Stadiums IB sollte laut aktueller Leitlinien eine Indikation zur adjuvanten Chemotherapie individuell erfolgen, da die Wirksamkeit nicht abschließend geklärt ist. Daher kommt neben einer adjuvanten Chemotherapie in diesem Stadium auch das beobachtende Abwarten als eine Vergleichstherapie in Betracht. Als Komponenten für die adjuvante Chemotherapie auch niedrigerer Stadien werden in den Leitlinien die Wirkstoffe Cisplatin, Carboplatin, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed empfohlen, diese sind jedoch in der vorliegenden Therapiesituation nicht oder nur für fortgeschrittene Tumore zugelassen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und von den

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

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)
		Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten medikamentösen Therapien. Aus der Evidenz leitet sich ab, dass primär Cisplatin eingesetzt werden soll und Carboplatin nur Patienten vorbehalten bleiben soll, die für Cisplatin nicht geeignet sind. Hinsichtlich des Kombinationspartners liegt die meiste Evidenz für Vinorelbin vor, aber auch Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed werden gleichrangig empfohlen. Die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet, insbesondere innerhalb des Stadiums IIIA, wird als sehr heterogen eingeschätzt. Für Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA mit mediastinaler N2 Erkrankung kommt entsprechend der Empfehlungen der aktuellen Leitlinien individuell auch eine Therapiestrategie unter Berücksichtigung einer postoperativen Strahlentherapie oder einer neoadjuvanten (Radio-)Chemotherapie in Betracht.

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

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)
		Im Ergebnis bestimmt der G-BA für Erwachsene im Stadium IB sowohl die systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe als auch das beobachtende Abwarten als eine gleichermaßen geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Erwachsene in den Stadien II und IIIA wird eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC gibt es nach einer adjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie (und im Einzelfall einer nachfolgenden Strahlentherapie) oder für Patientinnen und Patienten, die nicht für eine adjuvante Chemotherapie geeignet sind, keine Zulassung oder Empfehlung für eine (weitere) medikamentöse oder nicht-medikamentöse adjuvante Behandlung. Da

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als krankheitsfrei gelten, beschränken sich die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien auf die Nachsorge mit dem Ziel der frühzeitigen Diagnose von Rezidiven. Daher hat der G-BA für diese Patientengruppe „beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein. <u>Redaktionelle Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> In der ursprünglichen Fassung wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe a) wie folgt gefasst:

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

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)
		„Für Erwachsene im Stadium IB: – Beobachtendes Abwarten oder – Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe Für Erwachsene in den Stadien II und IIIA: – Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe“ In der vorliegenden Fassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diesbezüglich lediglich eine vereinfachte Darstellung vorgenommen. Hieraus ergibt sich keine inhaltliche Änderung und die vorliegende Bewertung wird davon nicht berührt.
	4. 2. Studien Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist ADAURA, eine internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie. Besondere Charakteristika der Patient*innen sind: - Stadium IB 31,7%	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

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)															
	<table border="0"> <tr> <td>A.</td><td>IIA</td><td>25,8%</td></tr> <tr> <td>B.</td><td>IIB</td><td>8,1%</td></tr> <tr> <td>C.</td><td>IIIA</td><td>34,5%</td></tr> <tr> <td>- Adjuvante Chemotherapie</td><td>ja</td><td>60%</td></tr> <tr> <td>D.</td><td>nein</td><td>40%</td></tr> </table> Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].	A.	IIA	25,8%	B.	IIB	8,1%	C.	IIIA	34,5%	- Adjuvante Chemotherapie	ja	60%	D.	nein	40%	
A.	IIA	25,8%															
B.	IIB	8,1%															
C.	IIIA	34,5%															
- Adjuvante Chemotherapie	ja	60%															
D.	nein	40%															
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit / Krankheitsfreies Überleben Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Studienparameter bei Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC. Zum Zeitpunkt der Auswertung war die Gesamtüberlebenszeit im Osimertinib-Arm signifikant bei Patient*innen im Stadium II-IIIa verlängert, nicht in der Gesamtpopulation mit Einschluss der Patient*innen im Stadium IB. Insgesamt sind die Überlebensraten nicht reif. Die krankheitsfreie Überlebenszeit war der primäre Endpunkt von ADAURA. Hier zeigte sich in der Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Verlängerung von Osimertinib gegenüber Placebo. Der Effekt war mit einer Reduktion von 88% für das Risiko des Auftretens eines Rezidivs im Stadium IIIa sehr hoch, ebenso im Stadium II mit 0,17.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben war in der Studie ADAURA operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.															

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

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)
	Ein sehr deutlicher Unterschied zugunsten von Osimertinib fand sich bei den ZNS-Rezidiven (HR 0,18) [9].	Insgesamt liegt eine geringe Ereigniszahl vor.
	4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik in einer bereits potentiell kurativen Situation ein wichtiger Endpunkt bei Patient*innen mit NSCLC, allerdings werden Nebenwirkungen in der kurativen Situation anders gewichtet als in der palliativen Situation.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Morbidität</u> <i>Rezidive</i> Der Endpunkt wird dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben und umfasst die Ereignisse lokales / regionäres Rezidiv, Fernrezidiv mit ZNS-Rezidiven und Tod aus jeglichem Grund Die Rezidivrate ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach vollständiger Tumorsektion bis zum vorliegenden Datenschnitt ein Rezidiv erleiden oder versterben. Als Ereignis gilt

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

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)
		das erste Auftreten eines lokoregionären Rezidivs, eines Fernrezidivs oder des Todes. Das krankheitsfreie Überleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Rezidiv der Erkrankung oder Tod (jedweder Ursache beim Ausbleiben eines Rezidivs). In beiden Endpunkten (Rezidivraten und krankheitsfreies Überleben) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib. Das Ausmaß des Effektes weist auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ hin. Die vorliegenden Daten aus der Studie ADAURA basieren auf einem Datenschnitt, der nach Empfehlung eines unabhängigen Datenüberwachungskomitees der geplanten primären Analyse (247 Ereignisse im krankheitsfreien Überleben in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium II-

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

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)
		IIIA) vorgezogen worden war. Die damit erzielte mediane Beobachtungszeit (im Interventionsarm 22,5 Monaten, im Vergleichsarm 18,7 Monaten) wird aus Sicht des G-BA als nicht ausreichend lang angesehen, um den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs nach Primärdiagnose hinreichend abzubilden. So haben sich auch klinische Experten im Stellungnahmeverfahren dahingehend geäußert, dass ein längerer Beobachtungszeitraum notwendig wäre, um beurteilen zu können, inwieweit der Effekt langfristig erhalten bleibt und Rezidive verhindert werden. <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> <i>SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore</i> Die Lebensqualität wurde mittels SF-36v2 erhoben. Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer neben Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen für den körperlichen und den

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

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)
		psychischen Summenscore des SF-36v2 jeweils auch Responderanalysen über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Gemäß Studienplanung entspricht die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der prädefinierten Operationalisierung für den SF 36v2. Zensierungen aufgrund fehlender Werte zu Baseline oder zu Folgevisiten erfolgten basierend auf den vorgelegten Angaben in beiden Studienarmen jeweils nur für einen geringen Anteil der Patientinnen und Patienten. Die Responderanalysen über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für den körperlichen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Responderanalyse über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

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)
		von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“. Für den psychischen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Responderanalyse über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Nachteil vor von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“.
	4. 3. 2. 1. Nebenwirkungen Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in der Zulassungsstudie bei 20% der Patient*innen unter Osimertinib versus 13% unter Placebo auf. Nebenwirkungen aller Schweregrade, die unter Osimertinib häufiger auftraten, waren vor allem Diarrhoe (46%), Paronychie (25%), Xerodermie (23%), Pruritus (19%), Husten (18%) und Stomatitis (18%). Bei 10 Patient*innen (3%) wurde eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) dokumentiert. Hierbei	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Nebenwirkungen</u> Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen der Endpunkte zu Nebenwirkungen vom Zeitpunkt der ersten Dosis der

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

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)
	handelte es sich überwiegend um asiatische Patient*innen, die ein höheres Risiko als kaukasische Patient*innen für eine ILD aufweisen. Der Abbau von Osimertinib erfolgt hauptsächlich über die Enzyme CYP3A4 und CYP3A5. Die gleichzeitige Behandlung mit Osimertinib und Induktoren von CYP3A4 kann die systemische Verfügbarkeit von Osimertinib und somit die Wirksamkeit beeinflussen, https://www.onkopedia.com/de/drug-assessment/guidelines/osimertinib-tagrisso-r/@@guideline/html/index.html.	Studienbehandlung bis 28 Tage nach der letzten Dosis vor. <i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i> In der Studie ADAURA traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse wurden nur ergänzend dargestellt. <i>Schwerwiegende UE (SUE)</i> Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE</i> Für die Endpunkte schwere UE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“.

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<i>Spezifische UE</i> <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)</i> Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“. <i>weitere spezifische UE</i> Für die spezifischen UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE) (darin enthalten die UE Diarrhö, Mundulzeration, Stomatitis), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UE), Paronychie (UE) und Appetit vermindert (UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“.

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

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)
		Zusammenfassend lässt sich wegen mehrerer negative Effekte bei schweren UE (CTCAE-Grad $\geq$ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei spezifischen UE ein Nachteil für die Behandlung mit Osimertinib feststellen.
	4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des Fragebogens SF-36 erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> <i>SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore</i> Die Lebensqualität wurde mittels SF-36v2 erhoben. Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer neben Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36v2 jeweils auch Responderanalysen über die Zeit bis zur bestätigten

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

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)
		Verschlechterung vor. Gemäß Studienplanung entspricht die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der prädefinierten Operationalisierung für den SF 36v2. Zensierungen aufgrund fehlender Werte zu Baseline oder zu Folgevisiten erfolgten basierend auf den vorgelegten Angaben in beiden Studienarmen jeweils nur für einen geringen Anteil der Patientinnen und Patienten. Die Responderanalysen über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für den körperlichen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Responderanalyse über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“.

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

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)
		Für den psychischen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Responderanalyse über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Nachteil vor von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht ist ausführlich. Der Bewertungsvorschlag bei Patient*innen nach adjuvanter Chemotherapie bzw. bei Patient*innen ohne Chemotherapie aufgrund von Kontraindikationen ist inhaltlich weitgehend nachvollziehbar. Der Bericht wurde mit einem medizinischen Experten, aber ohne Beteiligung von Patient*innen erstellt.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

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)
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patient*innen-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Osimertinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [10, 11]. ESMO-MCBS v1.1 Osimertinib Erstlinientherapie: A	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	6. Ausmaß des Zusatznutzens Der Wert einer adjuvanten Systemtherapie mit molekular-zielgerichteten bzw. immunologisch aktiven bzw. antiangiogenen Arzneimitteln war bisher nicht gesichert. In der metastasierten Situation stehen für Patient*innen mit aktivierenden <i>EGFR</i>-Mutationen TKI der ersten Generation (Erlotinib, Gefitinib), der zweiten Generation (Afatinib, Dacomitinib) und der dritten Generation (Osimertinib) zur Verfügung [1-4]. TKI sind wirksamer als platinhaltige Chemotherapie und mit weniger Nebenwirkungen belastet. Entscheidend für die Wirksamkeit sind der TKI selbst und die Art der Mutation. Osimertinib ist der wirksamste TKI bei Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC und Nachweis TKI-sensitiver <i>EGFR</i>-Mutationen. Jetzt wurden die Daten der ADAURA-Studie publiziert und für Zulassung bzw. Nutzenbewertung vorgelegt. Bei NSCLC-Patient*innen mit den <i>EGFR</i>-Mutationen	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Osimertinib wie folgt bewertet: a) <u>Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach</u>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

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)
	<i>del19</i> oder <i>L858R</i> im Stadium II – IIIA führt die adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre zu einer Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens. Offene Fragen sind: <u>Endpunkte</u> Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war das krankheitsfreie Überleben. Hier zeigte sich ein sehr deutlicher Vorteil zugunsten des Osimertinib-Arms. Die Gesamtüberlebenszeit war „nur“ bei den Stadien II-IIIa signifikant verlängert, allerdings ist hier die Problematik der zwischenzeitlich durchgeführten Änderung der Stadiumskriterien zu berücksichtigen. Auch sind längere Nachbeobachtungszeiten wahrscheinlich erforderlich. Hier ist anzuführen, dass die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nach potentiell kurativer Operation eine klare Stadienabhängigkeit aufweist. Von hoher klinischer Relevanz ist der positive Einfluss auf das Auftreten der ZNS-Metastasen, da diese mit besonders belastender Symptomatik für die Patient*innen assoziiert sind. <u>Therapiedauer</u> Die Therapiedauer war auf 3 Jahre festgelegt. Die Kaplan-Meier-Kurven suggerieren, dass der Effekt von Osimertinib sich vor allem in den ersten 24 Monaten manifestiert. Eine Reduktion der	<u>vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind.</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Begründung: Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. In seinem Dossier berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die Patientenpopulation a) nicht und legt entsprechend auch keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. b) <u>Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach</u>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

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)
	Therapiedauer würde die Compliance erhöhen und das Risiko von Langzeitnebenwirkungen reduzieren. <u>Wirksamkeit bei anderen EGFR-Mutationen</u> Die Zulassungsstudie war auf die Mutationen <i>del19</i> und <i>L858R</i> begrenzt. Die EMA hat entschieden, auch die Erstlinienzulassung auf Patient*innen mit <i>del19</i> und Mutation <i>L858R</i> zu begrenzen. Wir unterstützen diese Entscheidung nicht. Uns erscheint ein Analogieschluss zum Einsatz von Osimertinib auch bei Patient*innen mit anderen, sensitiven Mutationen gerechtfertigt. Hierzu gehören: - <i>G719X</i> Mutation - <i>L861Q</i> Mutation - <i>S768I</i> Mutation - <i>A763_Y764insFQEA</i> Mutation - <i>Exon19</i> Insertionen - <i>Exon 18</i> Insertionen und Deletionen (indels) <u>Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie</u>	<u>vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind.</u> Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen <u>Gesamtbewertung / Fazit</u> Für die Nutzenbewertung von Osimertinib als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, liegen Ergebnisse der Studie ADAURA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die adjuvante Chemotherapie ist wirksam, aber aufgrund der vor allem mit Cisplatin assoziierten Nebenwirkungen nicht bei allen Patient*innen einsetzbar. Die Subgruppen-Analyse zeigen einen signifikanten Einfluss von Osimertinib sowohl bei Patient*innen mit und ohne vorherige adjuvante Chemotherapie. Erforderlich sind jetzt Daten weiterer randomisierter Studien, auch bei Patient*innen mit anderen, aktivierenden <i>EGFR</i>-Mutationen.	Nebenwirkungen im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die vorliegenden Ergebnisse keinen statistisch signifikanten Unterschied. Insgesamt liegt eine geringe Ereigniszahl vor. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. In den beiden Endpunkten „Rezidivrate“ und „krankheitsfreies Überleben“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib. Das Ausmaß des Effektes weist auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ hin. Allerdings werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt insbesondere vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der ADAURA-Studie sowie aufgrund der vorliegenden medianen Beobachtungszeit (im Interventionsarm 22,5 Monaten, im Vergleichsarm 18,7 Monaten) für

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

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)
		eine sichere Quantifizierung des Ausmaßes der Verbesserung als nicht ausreichend erachtet. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels SF-36v2 ergeben sich für den körperlichen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ sowie für den psychischen Summenscore kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Somit liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ vor. Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei den spezifischen UE liegen

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

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)
		negative Effekte von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ vor. In der Gesamtbetrachtung steht der positive Effekt auf die Rezidive relevanten Nachteilen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile in der Kategorie Nebenwirkungen und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet und stellen den positiven Effekt auf die Rezidive insgesamt nicht infrage. Das Ausmaß des Effektes auf die Rezidive weist auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ hin, das sich vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten jedoch nicht sicher quantifizieren lässt. In der Gesamtbewertung wird daher für Osimertinib als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit nicht-kleinzelligem

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

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)
		Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIA mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber „Beobachtendem Abwarten“ festgestellt. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Phase-III-Studie ADAURA. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Nebenwirkungen wird als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Rezidive wird aufgrund der Größe des gemessenen Effektes insgesamt mit hoher

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

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)
		Sicherheit von einem Vorteil für Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten ausgegangen. Für den Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels SF-36v2, wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Hinweis abgeleitet.

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2021. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
4. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Lancet 375:1267-1277, 2010. PMID: 20338627
5. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al.: Cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer. Subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. J Thorac Oncol 5:220-228, 2010. PMID: 20027124
6. Burdett S, Stewart L, Rydzewska L: Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007, Issue 3. DOI: [10.1002/14651858.CD006157.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006157.pub2)
7. Cheng H, Li XJ, Wang XJ et al.: A meta-analysis of adjuvant EGFR-TKIs for patients with resected non-small cell lung cancer. Lung Cancer 137:7-13, 2019. DOI: [10.1016/j.lungcan.2019.08.002](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.08.002)
8. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM et al.: Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 19:139-148, 2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30729-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30729-5)
9. Wu YL, Tsuboi M, He J et al.: Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 383:1711-1723, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2027071](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071)
10. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
11. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Osimertinib

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. November 2021
von 11.00 Uhr bis 12.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Specht

Frau Fimm

Herr PD Dr. Schmid-Bindert

Herr Couybes

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

Frau Dr. Mark

Frau Hecker

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Emser

Frau Schepers

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

Frau Dr. Berning

Frau Dr. Janke

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

Frau Dr. Wünsch

Frau Ehrhart

Angemeldete Teilnehmende für die **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP):**

Herr Prof. Dr. Grohé

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir machen mit der mündlichen Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren Osimertinib weiter, hier konkret in der Indikation adjuvante Behandlung des NSCLC, Stadium IB-IIIa mit EGFR-Mutation. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. September dieses Jahres, zu der Stellungnahmen eingereicht haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der AIO, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, MSD Sharp & Dohme GmbH, Roche Pharma AG, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.

Wir müssen zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen, und das vor diesem Hintergrund entsprechend dokumentiert werden muss. Ich muss Sie deshalb auch nachher in der Diskussion und in der Frage-und-Antwort-Runde darum bitten, jeweils Ihren Namen zu nennen, wenn Sie das Wort ergreifen, damit das entsprechend protokolliert werden kann. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca GmbH müssten anwesend sein zum einen Frau Specht, Frau Fimm, Herr Dr. Schmid-Bindert und Herr Couybes, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft Herr Privatdozent Dr. Eberhardt, für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Herr Professor Grohé, für die DGHO Herr Professor Wörmann, für MSD Frau Dr. Mark und Frau Hecker, für Boehringer Frau Dr. Emser und Frau Schepers, für Roche Pharma Frau Berning und Frau Janke, für BMS Frau Wünsch – Frau Wünsch fehlt oder hört uns nicht – und Frau Ehrhart für BMS und Herr Dr. Rasch für den vfa. – Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des IQWiG oder sonstige Dinge, die ihm wichtig sind, zu adressieren. Danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Wer möchte das für Astra machen? – Frau Specht, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Guten Morgen noch mal von meiner Seite an alle hier Anwesenden. Ich freue mich, dass wir heute zu Osimertinib in der adjuvanten Behandlungssituation Stellung nehmen können. Bevor wir tiefer in die Thematik einsteigen, sei noch einmal das Team vorgestellt, mit dem ich heute hier bin. Das sind zum einen Frau Fimm und Herr Privatdozent Dr. Schmid-Bindert aus dem Bereich Medizin von AstraZeneca, und Herr Couybes und ich repräsentieren den Bereich Marktzugang und Erstattung. Wie Sie bereits wissen, ist Osimertinib schon seit mehreren Jahren zur Behandlung des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms, abgekürzt NSCLC, bei EGFR-mutierten Patienten zugelassen. Aber wie schon erwähnt, sprechen wir heute über die adjuvante Behandlung des NSCLC. Hier haben wir mit Osimertinib erstmalig eine zielgerichtete Therapie in der Adjuvanz zur Verfügung, was tatsächlich ein sehr wichtiger Meilenstein ist, weil wir in dieser Situation seit mehr als zehn Jahren keine Therapiefortschritte gesehen haben.

Ich möchte im Weiteren gerne auf folgende Themenkomplexe eingehen: Als Erstes auf die Behandlungssituation als solche und den bisherigen Behandlungspfad und auch, wie sich Osimertinib dort einordnet, und als Zweites auf die ADAURA, die hier relevante Studie an sich und die Ergebnisse und in diesem Zusammenhang zwei Aspekte, die für die Nutzenbewertung relevant sind. Zum einen ist es die Bildung der Teilpopulation und zum anderen die Auswertung der Lebensqualität.

Jetzt zum ersten Themenblock, Erkrankung und Behandlungssituation: Nach wie vor ist das Lungenkarzinom die häufigste Krebserkrankung in Deutschland und auch die häufigste krebssbedingte Todesursache. In der Situation, über die wir heute sprechen, und zwar die Patientinnen und Patienten im Stadium IB bis IIIA, sieht das etwas anders aus. Diese Patientinnen und Patienten haben eine günstigere Prognose und die Chancen, geheilt zu werden. Das wichtigste Therapieziel in dieser Therapiesituation ist die Aufrechterhaltung der Chance auf Heilung durch die langfristige Vermeidung von Rezidiven. Um das zu erreichen, wird zunächst einmal bei Patienten und Patientinnen eine komplette Tumoresektion angestrebt. Nach dieser kompletten Tumoresektion empfehlen die Leitlinien ganz klar eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie. Diese Empfehlung gilt für die meisten Patienten, ausgenommen sind Patienten und Patientinnen im Stadium IB, die einen Tumor < 4 cm haben. Natürlich gibt es auch Patienten und Patientinnen, die per se nicht für eine Chemotherapie geeignet sind. Das sind zum Beispiel Patienten, die einen schlechteren Allgemeinzustand haben oder Komorbiditäten aufweisen -- das heißt wir sprechen in dieser Situation im deutschen Versorgungsalltag über circa die Hälfte aller Patienten und Patientinnen, die in dieser Behandlungssituation mit adjuvanter platinbasierter Chemotherapie behandelt werden.

Trotz der kurativen Aussicht des frühen NSCLC und der zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten mit adjuvanter Chemotherapie ist der Anteil an Patienten und Patientinnen, die in Folgejahren Rezidive erleiden, doch relativ hoch. Wir sprechen im Stadium IB von circa 45 Prozent der Patienten und Patientinnen, die in den Folgejahren ein Rezidiv erleiden, beim Stadium IIIA sind es sogar drei Viertel aller Betroffenen. Für die Betroffenen ist so ein Rezidiv sehr einschneidend. Sie gehen dann in die palliative Therapiesituation über, wo die Heilung nicht mehr möglich ist. Deshalb sind die Rezidive in der vorliegenden Situation ganz klar von hoher Patientenrelevanz. Die eben genannten Rezidivwahrscheinlichkeiten machen zudem deutlich, dass hier weiterhin ein therapeutischer Bedarf und Handlungsbedarf bestehen, dass in Ergänzung der adjuvanten Chemotherapien weitere adjuvante Therapiemöglichkeiten notwendig sind.

Jetzt kommen wir zu dem zweiten Themenblock, der ADAURA-Studie, die genau diese Situation untersucht hat. Es wurden Patienten und Patientinnen eingeschlossen, für die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses keine weitere systemische Therapie mehr infrage kam. Das heißt, die Patienten und Patientinnen haben bereits eine adjuvante Chemotherapie bekommen oder waren für diese nicht geeignet. Dieses Patientenkollektiv war somit nach damaligem Standard leitlinienkonform behandelt, und um dieses Verständnis ergänzt Osimertinib als zielgerichtete Therapie den bestehenden Behandlungspfad, ohne dabei die adjuvante Chemotherapie zu ersetzen.

Wenn wir das Ganze jetzt aus der Nutzenbewertungsperspektive betrachten, so entspricht das Patientenkollektiv der ADAURA-Studie der Fragestellung 2, die in der Nutzenbewertung gebildet wurde, und zwar, inwiefern der Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten besteht, und zwar bei Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie bekommen haben oder für diese nicht geeignet sind. Im Umkehrschluss bedeutet das aber auch – und gerade weil der Standard, also die adjuvante Chemotherapie, damals wie heute nach wie vor besteht –, dass sich die Behandlung mit Osimertinib anstelle von adjuvanter Chemotherapie in der Versorgung gar nicht wiederfindet. Das heißt, dass die Fragestellung 1, die in der Nutzenbewertung adressiert wurde, und zwar der Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zur adjuvanten Chemotherapie, eher theoretischer Natur ist.

Ich komme jetzt zu den eigentlichen Ergebnissen der ADAURA-Studie. Als Erstes sind die Rezidive zu nennen. Wir haben in der ADAURA-Studie unter Osimertinib eine Risikoreduktion von 76 Prozent für das Auftreten der Rezidive gesehen. Das muss man sich einmal bildlich vorstellen: Nach 24 Monaten waren unter Osimertinib 89 Prozent der Patienten und Patientinnen noch rezidivfrei. Im Placeboarm waren das nur noch 52 Prozent. Die weiteren

Wirksamkeitsendpunkte, TFST, TSST, PFS, die wir dargestellt haben, unterstreichen diesen Wirksamkeitsvorteil und die lang anhaltende Wirkung von Osimertinib.

Wenn Sie mir erlauben, würde ich diese Ergebnisse gerne einordnen. Wir haben hier ein relatives Risiko von 0,24. Ein Wirksamkeitsvorteil dieses Ausmaßes war in der Behandlung des adjuvanten NSCLC bisher nicht vorstellbar. Auch, wenn wir andere adjuvante Therapien bei anderen soliden Tumoren betrachten, haben wir einen Wirksamkeitsvorteil in einem solchen Ausmaß noch nicht gesehen, und das Ganze vor dem Hintergrund einer Erkrankung, die im fortgeschrittenen Stadium nach wie vor leider ein sehr geringes Fünfjahresüberleben aufweist.

Wenn wir uns das Nebenwirkungsprofil von Osimertinib in der Adjuvanz anschauen, das wir in der ADAURA-Studie gesehen haben, dann entspricht es dem Nebenwirkungsprofil, das wir aus früheren Studien und aus dem metastasierten Setting kennen und auch dem, das wir bereits aus der Praxis kennen. Die aufgetretenen Nebenwirkungen sind mit den heutigen therapeutischen Möglichkeiten im klinischen Alltag gut adressierbar, sodass eine langfristige Unterbrechung der Osimertinib-Therapie nicht notwendig ist.

Jetzt komme ich zur Auswertung der Lebensqualität. Wir haben in der ADAURA-Studie die Lebensqualität anhand des Fragebogens SF-36 gemessen. Dieser Fragebogen misst die körperliche und die psychische Gesundheit der Patienten und Patientinnen. Wir haben in der Studie über den gesamten Beobachtungszeitraum eine sehr hohe Rücklaufquote mit mindestens 84 Prozent gesehen. Wenn wir uns die Mittelwertdifferenzen anschauen, das heißt die MMRM-Analyse, so sehen wir zwischen den Studienarmen keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen Osimertinib und Placebo. Das heißt, die Lebensqualität war in beiden Studienarmen gleichbleibend hoch. Das ist aus unserer Sicht eine robuste Analyse, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

Das IQWiG hat in seiner Bewertung auf die Responderanalysen abgestellt. Diese Analysen betrachten die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung. Das heißt, hier ist vor allem wichtig, dass eine kontinuierliche Erfassung der Lebensqualität vorhanden ist. Wir haben in der ADAURA-Studie aber die Situation, dass einige Patienten und Patientinnen aufgrund von zwei oder mehreren verpassten Visiten zensiert werden mussten. Der Anteil dieser Zensierungen ist absolut gesehen sehr gering. Allerdings haben wir auch einen sehr geringen Anteil an Patienten und Patientinnen, die sich überhaupt verschlechtert haben, sodass der Anteil der Zensierungen im Vergleich zu dem Anteil der Verschlechterungen doch relativ gesehen hoch ist. Aus unserer Sicht ist somit die Responderanalyse mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet, sodass diese nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen ist.

Wenn wir das Gesagte zusammenfassend betrachten, haben wir mit Osimertinib eine zielgerichtete Therapie zur Ergänzung der bestehenden Standardtherapien im adjuvanten Setting des NSCLC in der kurativen Situation. Basierend auf den vorgelegten Vorteilen – hier sind insbesondere die großen Vorteile im Hinblick auf die Rezidive zu nennen – und unter Berücksichtigung der gleichbleibenden Lebensqualität und des Nebenwirkungsprofils leiten wir hier einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab – und das für die gesamte versorgungsrelevante Patientenpopulation. Das entspricht der Teilpopulation 2 der Nutzenbewertung. – Ich bedanke mich ganz herzlich für Ihre Aufmerksamkeit und wir stehen für Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht, für diese einleitende Betrachtung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmens. Ich würde zu Beginn gern zwei Fragen an die Kliniker stellen, die direkt an das anknüpfen, was Sie ausgeführt haben, Frau Specht. Sie haben zum einen gesagt, Sie haben das mit etwa der Hälfte der Patienten in der konkreten Behandlungssituation quantifiziert, die in den Genuss einer adjuvanten Chemotherapie kommen. Meine erste Frage an die Kliniker: Wie hoch schätzen Sie den Anteil an Patientinnen und Patienten in der klinischen Versorgung ein, die – das sage ich

ausdrücklich – trotz Eignung für eine adjuvante Chemotherapie eine solche nicht erhalten? Und daran anknüpfend: Welche Kriterien werden für die Empfehlung einer adjuvanten Chemotherapie in der Praxis herangezogen?

Die zweite Frage bezieht sich auf die von Frau Specht erwähnte Rezidivwahrscheinlichkeit, die stadienabhängig ist. In der Stellungnahme ist darauf hingewiesen worden, dass das Risiko eines Rezidivs selbstverständlich stadienabhängig sei. Im vorliegenden Anwendungsgebiet haben wir – das ist auch gesagt worden – verschiedene Stadien, die von der Zulassung umfasst sind. Insofern würde ich gerne von Ihnen Erläuterungen dazu bekommen, inwieweit das Stadium der Erkrankung bei der Therapieentscheidung für oder gegen Osimertinib eine Rolle spielt. Das sind, glaube ich, zwei Dinge, die zu Beginn adressiert werden sollten. Wer von den Klinikern kann oder möchte dazu etwas sagen? Können tun sie es alle. Ich sehe eine Wortmeldung von Herrn Professor Grohé, der sich als Erster gemeldet hat, dann würde ich Herrn Eberhardt bitten und danach vielleicht Herrn Wörmann noch ergänzend. – Herr Professor Grohé, bitte.

Herr Prof. Dr. Grohé (DGP): Die von Frau Specht erwähnten Zahlen zur Häufigkeit der durchgeführten adjuvanten Therapie in den Stadien, die durch die Empfehlung der S3-Leitlinie dokumentiert sind, sind, wie gesagt, relativ niedrig. Die liegt in den Dokumenten der Deutschen Krebsgesellschaft von den zertifizierten Lungenkrebszentren wirklich um die 50 bis 60 Prozent im Rahmen der Indikation bei den Patienten, denen wir das empfehlen, und sie variiert auch in Abhängigkeit von der Stadiensituation. Bei kleineren Stadien ist die Datenlage noch schlechter als bei Stadien im Bereich IIIA. Die durchgehende Verbesserung der Struktur durch zertifizierte Lungenkrebszentren hat es zu einer Verbesserung gebracht, aber wir erleben aufgrund der zunehmenden Alterspyramide, die wir beim Lungenkrebs sehen, zunehmend ältere Patienten, dass die Indikation und die Empfehlung stattfinden, wir aber trotz alledem keine Zahlen erreichen, die im Vergleich zu anderen soliden Onkologieentitäten zufriedenstellend sind. Sie dümpeln bei 50, 60 Prozent. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Grohé. Das hat mich in der Vorbereitung ein wenig schockiert, muss ich wirklich sagen. – Aber, Herr Eberhardt, liegt das auch nach Ihrer Wahrnehmung und Ihren Daten, die Sie kennen, so etwa in diesem Score?

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Die Situation ist eigentlich so, wie Herr Grohé das dargestellt hat, wobei man sagen muss, wir haben schon einen Lerneffekt gehabt. Man muss vielleicht historisch sagen: 2004 ist die erste Publikation der REAL-Studie zur adjuvanten Chemotherapie herausgekommen, und 2008 dann die große Metaanalyse, die LACE-Metaanalyse. Danach sind die Kollegen auch in Deutschland dazu übergegangen, adjuvante Chemotherapie zu machen. Dann ist es tatsächlich so – das können wir an diesen Daten von den zertifizierten Lungenkrebszentren relativ schön nachvollziehen –, dass der Anteil am Anfang bei 35, 40 Prozent lag, er ist aber mittlerweile angestiegen.

Wir selbst haben in unserer Registerstudie in dem CRISP-Register auch Stadium II und IIIA involviert. Da ist es momentan in dem aktuellen Update so, dass doch 79 Prozent der Patienten im Stadium II die adjuvante Therapie bekommen. Da sind tatsächlich Lerneffekte, die wir mittlerweile auch abfragen können. Im Stadium IIIA liegt dies bei 53 Prozent, aber da vielleicht eher, weil im Stadium IIIA die große Kompetition da ist, dass man die Patienten primär einer definitiven Chemostrahlentherapie oder einem multimodalen Therapiekonzept mit Induktionstherapie zuführt. Ich würde sagen: Die Zahlen sind etwas angestiegen, aber nicht optimal. Man muss berücksichtigen – das hat Herr Grohé gesagt –, dass die Patienten doch älter sind und viele Komorbiditäten haben.

Ich meine, es ist mit den Patienten gemeinsam zu entscheiden: Machen wir jetzt doch eine adjuvante Chemotherapie, oder entscheidet sich der Patient dagegen, entscheidet sich der Therapeut aufgrund der Komorbiditäten dagegen? Das ist eine sehr schwierige Entscheidung, die in der Tumorkonferenz auch nur halb getroffen werden kann, sage ich

jetzt mal ganz offen, weil man den Patienten selber noch mit dazu nehmen muss. Da sitzt natürlich nicht der Patient, das heißt, da ist das Aufklärungsgespräch sehr wichtig. Also, es ist tatsächlich so: Der Anteil ist angestiegen, aber es ist schwierig, jetzt a priori festzulegen, was mit dieser Gruppe ist, die man sozusagen nicht adjuvant chemotherapieren kann, oder welches die Gruppe ist, die zwar adjuvant chemotherapiert werden sollte, aber dann aufgrund irgendwelcher Komorbiditäten doch nicht behandelt wird, oder weil der Patient hinterher doch abspringt. Das, was das IQWiG mit diesen zwei Gruppen aufgemacht hat, ich glaube, das ist in der Praxis sehr schwierig zu evaluieren. Darauf ist Herr Grohé auch eingegangen. – Danke.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, ich habe drei kurze Ergänzungen. Der erste Punkt, glaube ich, Herr Hecken, ist das, was Sie gerade gesagt haben. Sie sprachen vom Genuss der adjuvanten Therapie. Wer kommt in den Genuss der Therapie? Das wird von den Patienten nicht immer als ein solcher wahrgenommen. Da es eine platinhaltige Therapie ist, ist das durchaus ein Quantensprung gegenüber einer Therapie mit Osimertinib als Tabletten Therapie. Insofern macht es einen Unterschied, das Kollektiv ist eben ein anderes.

Der Punkt, den Sie dann angesprochen hatten, war: Was machen die Stadien für einen Unterschied? Da haben wir ein kleines Problem, weil die in der Studie aufgenommenen Patienten mit einem Tumor über 4 cm als Stadium IB klassifiziert wurden und nach der neuen Klassifikation jetzt Stadium II sind. Das heißt, wir haben dort einen Stadienshift, wir haben mehr Patienten im Stadium II, als in der Studie klassifiziert waren, weil die als höheres Risiko gelten. Ich sage es nur vorsichtig, das macht es für Sie nicht einfacher; ist aber leider die Realität. Die größeren Patienten, die früher IB waren, haben eine schlechtere Prognose und qualifizieren jetzt auch für eine adjuvante Therapie.

Ganz kurz vielleicht noch zu unserer Historie: Ich persönlich war am Anfang etwas kritisch, als ich die Daten der Studien gesehen habe. Der Hintergrund ist der, dass die Vorgängerpräparate Gefitinib und Erlotinib in mehreren adjuvanten Studien getestet worden waren, vor allem im asiatischen Raum, und keine langfristige Verbesserung der Prognose gebracht haben. Die Schlussfolgerung scheint hier zum einen zu sein, offensichtlich ist es wichtig, ein wirklich potentes Präparat einzusetzen, und da ist Osimertinib etwas wirksamer als die anderen. Der Punkt ist auch, dass hier relativ viele Patienten aus dem europäischen Raum mit drin waren, sodass die Daten auf unseren Kontext wohl wirklich übertragbar sind.

Wenn Sie mir noch eine kleine Zusatzbemerkung erlauben: Ich glaube, es wäre wichtig, zu sehen, ob nach ein paar Jahren der Effekt derselbe ist, weil wir unter uns auch kritisch diskutieren, ob wir Rezidive verhindern oder das Auftreten von Rezidiven verzögern. So, wie es jetzt aussieht, sind die Hazard Ratios phantastisch. Ich glaube, man kann das den Patienten nicht mehr vorenthalten. Kein Rezidiv zu bekommen, hat einen sehr hohen Wert. Ich glaube, hier würde es sinnvoll sein, nach ein paar Jahren die Daten noch mal anzuschauen, um zu sehen, ob sich dieser Effekt langfristig etabliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi vom IQWiG und dann Herrn Hastedt vom GKV-SV. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich hätte eine Frage oder besser eine Bemerkung, die an diesen Themenkomplex anknüpft. Die Frage ist, ob wir hier nicht eine andere Situation haben. Sie haben die Zahlen genannt, die stimmen dann auch relativ ähnlich mit denen überein, die wir in der Studie sehen, Anteil der Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie bekommen. Nur ist es hier so, dass die Patienten gegebenenfalls in Aussicht einer zielgerichteten – Sie haben es gerade gesagt, Herr Wörmann – Tabletten Therapie sind, einer chemotherapiefreien Therapie sozusagen. Die Frage ist, ob bezogen auf diese Studie alle Patienten, die keine Chemotherapie bekommen haben, solche waren, die dafür definitiv nicht geeignet waren. Die Studie gab es eigentlich nicht her. Die Einschlusskriterien haben

das einfach nicht festgelegt, ob die Patienten dafür geeignet waren oder nicht. In den Einschlusskriterien steht allein der Ausdruck „falls anwendbar“. Das heißt, wenn es so war, dann sollte das und das passieren. Aber da stand mit keinem Wort, dass die Patienten auf gar keinen Fall geeignet sein sollten. Es wäre die Frage, ob man das in diesem Zusammenhang berücksichtigen müsste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann und dann Herr Professor Grohé.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte es nur für die Kliniker beantworten. Wir sind seit einigen Jahren sehr davon überzeugt, dass die adjuvante Therapie eine langfristige Verbesserung der Überlebensrate gebracht hat, auch noch anders, was ich eben so vorsichtig angedeutet habe, die Frage der Verzögerung oder wirklich Verhinderung. Die adjuvante Therapie in der großen Metaanalyse die wir, glaube ich, sehr glaubwürdig zuletzt von Duyar hatten, ist so, dass es in der Tat mehr Langzeitüberlebende gibt und wir sehr viele Anstrengungen gemacht haben, die Patienten wirklich zu identifizieren, die das zu bekommen haben. Herr Eberhardt hat gesagt, welche Anstrengungen wir Kliniker gemacht und diese Rate bei ihm im CRISP-Register auf 79 Prozent hochgebracht haben. Mein Eindruck ist, dass kein Arzt in einer randomisierten Studie gegen Placebo einem Patienten nicht geraten hätte, die Platintherapie als Erstes zu nehmen und die Chance, die er dann hat, den Spatz in die Hand zu nehmen, ehe er die Taube auf dem Dach in der Studie noch erprobt. Das ist mein Eindruck.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Herr Professor Grohé, Sie hatten sich gemeldet und dann Herr Dr. Eberhardt.

Herr Prof. Dr. Grohé (DGP): Herr Vervölgyi, vielleicht noch einmal zurück zu den Ein- und Ausschlusskriterien in dieser Studie: Grundsätzlich bieten wir allen Patienten, die dafür infrage kommen, aufgrund ihres Gesamtgesundheitszustandes eine adjuvante Therapie an. Das Gleiche gilt auch für diese Studie. Das unterscheidet die Studie nicht von unserem Vorgehen im Konzept. Grundsätzlich wird die Entscheidung nicht getroffen: Ein- und Ausschlusskriterien für eine Studie in der Adjuvanz, bevor der Patient in der klassischen Tumorkonferenz vorgestellt wird nach erfolgter Operation, postoperativ 6 Wochen innerhalb des Zeitfensters, das wir nutzen können, um eine adjuvante Therapie anbieten zu können. In diesem Tumorprotokoll wird hinterlegt, ob ein Patient eine adjuvante Therapie als Angebot bekommen hat, und danach entscheiden wir unabhängig von dieser Tumorkonferenz, ob der Patient ein Einschluss- oder Ausschlusskriterium für eine Studie hat. Das sind zwei komplett autonome Vorgänge, und allen Patienten wurde die adjuvante Therapie angeboten. Das mündet genau das heraus, was Herr Eberhardt gesagt hat: Sie bieten allen Patienten das potenzielle Konzept einer Adjuvanz an, aber nicht alle Patienten nehmen das Angebot unabhängig von der platinhaltigen Doublette an. Das sind zwei autonome unabhängige Prozesse, die zur Qualitätssicherung in unseren Zentren dienen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Grohé. – Herr Eberhardt ergänzend oder ist alles gesagt?

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Es ist eigentlich alles gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Vervölgyi, Nachfrage?

Herr Dr. Vervölgyi: Nein, vielen Dank, das reicht mir so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hastedt, GKV-SV.

Herr Dr. Hastedt: Guten Morgen! Wir haben auch eine ganze Reihe Fragen zu dem Fall. Ich bleibe vielleicht kurz bei der Eignung für die platinbasierte Vortherapie, weil das, glaube ich, ein ganz wichtiger Punkt ist. Ich wollte fragen, ob ich das richtig verstanden habe. Sie haben gesagt, Sie gehen davon aus, dass in dieser Studie fast allen Patienten eine adjuvante platinbasierte Therapie angeboten wurde, und trotzdem haben 40 Prozent der Patienten

keine platinbasierte Therapie bekommen. Die Patienten in der Studie waren außerdem noch jünger als im Versorgungsalltag, Anfang 60, und hatten alle einen ECOG-Performancestatus von 0 bis 1, also einen sehr guten körperlichen Allgemeinzustand. Ist es also in der Studie, wenn die Patienten keine Platinvorthherapie bekommen haben, primär auf den Patientenwunsch zurückzuführen? Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte darauf antworten? – Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich glaube, der Patientenwunsch ist ein sehr wesentlicher Faktor. Ich sage das jetzt einmal etwas kritisch, auch meinen Kollegen gegenüber, nicht denen, die hier dabei sind, aber insgesamt in der Breite der Aufklärung: Wenn man über eine adjuvante Chemotherapie aufklärt, wird man die Daten der Metaanalyse vorstellen. Da ist der Benefit 5 Prozent nach fünf Jahren sozusagen Verbesserung des Langzeitüberlebens. Das stimmt insofern nur, weil das hier eine große Metaanalyse ist, die viele Patienten zusammen amalgamiert hat, auch aus unterschiedlichen Teilen der Welt. Die alten Studien sind von 1998 an gemacht worden; das muss man auch dazu sagen. Da war die Möglichkeit, zum Beispiel das Cisplatin zu applizieren, eine deutlich schlechtere, als sie heute ist. Unter Bedingungen wie in Nordamerika zum Beispiel war der Benefit 15 Prozent, also 15 Prozent Verbesserung nach fünf Jahren. Das ist eben eine sehr selektive Beurteilung der Patienten im kanadischen Gesundheitssystem. Also, da gibt es einen Unterschied.

Je nachdem, wie man das aufklärt, reagieren auch die Patienten. Wenn man das knallhart macht, werden mehr ablehnen. Wenn man es, sagen wir einmal, ein wenig empathisch macht und dem Patienten irgendwie klarmacht, dass wir wissen, wie Herr Wörmann das sagte, dass das Langzeitüberleben in der Situation auch von dem Cisplatin abhängt, dann werden es mehr machen. Wenn man heute dem Patienten darstellen kann, dass man, wenn man das Platin splittet oder sehr viel mehr Möglichkeiten hat, supportiv zu arbeiten, dann haben die Patienten eine viel bessere Möglichkeit, diese Therapie für diese vier Zyklen zu ertragen. Wenn man denen klarmacht, dass das sozusagen das Licht am Ende des Tunnels ist, nach vier Zyklen ist Schluss, zumindest mit der Chemotherapie, dann sind es schon wieder viel mehr, die mitmachen. Aber es ist auch ein wenig der Frage geschuldet, wie erfahren die Kollegen sind. Die Zentren, die an Studien teilnehmen, sind meistens sogar etwas mehr erfahren. – Danke.

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

Herr Prof. Dr. Grohé (DGP): Das ist eine ganz wichtige Frage, die Sie stellen. Einerseits gibt es das, was wir gerade berichtet haben, der Versorgungsalltag her, dass wir sagen: Viele Patienten lehnen grundsätzlich eine adjuvante Therapie ab. Aber es gibt relativ gute Daten zu dieser Studie. 60 Prozent der Patienten haben eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Es gibt auch Unterschiede, das ist richtig. Die jüngeren Patienten haben häufiger Chemotherapie erhalten, und es haben auch mehr Patienten in den höheren Stadien Chemotherapie erhalten. Zudem gibt es einen Unterschied in der Rekrutierungswahrscheinlichkeit, je nachdem, ob ich ein ostasiatischer Patient bin oder ein europäischer. Das ist das, was Herr Eberhardt sagte: Es ist das, was wir anbieten können, auch basierend auf der Tatsache, dass wir vielen Patienten eine adjuvante Therapie anbieten wollen, aber, wie Herr Wörmann ausgeführt hat, Patienten vor dem Wort „Platin“ zurückschrecken. Also, die Versorgungsrealität, die wir versuchen, abzubilden, zu optimieren, dass 100 Prozent der Patienten, die infrage kommen, eine adjuvante Therapie bekommen, ist meiner Meinung nach erheblich dadurch beeinflusst, dass wir bis heute platinhaltige Doubletten bis zu vier Zyklen anbieten, und davor schrecken viele Patienten zurück. Aber, das ist relativ gut dokumentiert, letztlich ist es eine 2 : 1-Einteilung: adjuvante Therapie mit Platin versus TKI alleine in der Studie bei insgesamt 680 Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Grohé. – Herr Wörmann, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, eigentlich nur dahin gehend, dass wir als Experten selbstverständlich AstraZeneca nicht aus der Verantwortung nehmen wollen, die Zahlen zu begründen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Specht (AstraZeneca): Habe ich richtig verstanden, dass wir auch das Wort ergreifen dürfen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Sie dürfen immer das Wort ergreifen. Ich bitte sogar darum. Die Kliniker sind wichtig, und wenn sie adressiert werden, ist es okay. Aber hier geht es auch ganz klar an Sie. – Herr Hastedt, Sie hatten die Frage gestellt, ob das hier die Versorgungsrealität so widerspiegelt. Deshalb wäre es ganz hübsch, wenn Sie etwas sagen wollen. – Herr Schmid-Bindert, bitte.

Herr Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Das würde ich übernehmen. Vielen Dank. – Es wurde schon sehr viel darüber gesagt, und wir haben die Gründe nicht dokumentiert. Das heißt, wir müssen uns darauf verlassen, dass der Arzt in good clinical practice die Therapieentscheidung der adjuvanten Chemotherapie entsprechend getroffen hat. Wenn man sich die Real-World-Daten noch mal anschaut: Wir haben im Stadium IIIA in der ADAURA-Studie über 80 Prozent der Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie bekommen haben, und im Stadium II 70 Prozent. Das sind relativ hohe Werte, wenn man sie mit Real-World-Daten vergleicht. Von daher können wir eigentlich nur mit der Plausibilität argumentieren, dass wir sagen, die Zahlen in unserer Studie sind eher höher als in der Versorgungswirklichkeit, sodass, wenn man berücksichtigt, dass keine Performance-Status-II-Patienten drin waren, die Zahlen eigentlich sehr gut passen. Es gibt im Übrigen auch die RADIANT-Studie, die ein sehr vergleichbares Studiendesign hatte. Das war eine Studie mit Adjuvant Erlotinib, mit adjuvanter Chemotherapie, gefolgt von TKI versus Placebo. Hier war die Rate der adjuvanten Chemotherapie 52 Prozent – nur zum Vergleich, nur als Größenordnung, damit Sie sehen, dass das realistische Zahlen sind. – Vielen Dank.

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

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank für diese Erläuterung dazu. – Ich habe jetzt mitgenommen, dass man hier tatsächlich davon ausgehen muss, dass der Patientenwunsch bei den Therapieentscheidungen eine große Rolle gespielt hat. Vielleicht von meiner Seite noch der kurze Hinweis dazu: Die Versorgungsrealität hier abzubilden, ist wichtig, aber grundsätzlich dann bezogen auf beide Fragestellungen, die der G-BA gestellt hat. Bei der Patientengruppe 2, für die der pU die ADAURA-Studie als relevant ansieht, ging es nur um die platinungeeigneten Patientinnen und Patienten.

Ich hätte aber noch weitere Fragen und würde gerne an einen Kommentar anknüpfen, den Herr Wörmann vorhin gemacht hat. Meine Frage an die Kliniker wäre: Wann sind in dem vorliegenden Anwendungsgebiet die Rezidive zu erwarten? Das heißt, wie viele Jahre dauert es, bis zum Beispiel 90 Prozent der Rezidive aufgetreten sind? Also sprich: Wie reif sind die vorliegenden Rezidivdaten eigentlich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eberhardt hat sich als Erster gemeldet.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Man sagt normalerweise, dass Sie Rezidive in den ersten drei Jahren sehen. Es gibt Ausnahmefälle für die zerebrale Metastasierung, dass man die nach bis zu vier Jahren sieht. Die alten Martini-Kriterien sagen sogar, dass, wenn man einen Tumorbefund drei Jahre nach dem Ersttumor hat, also nach einer kompletten Resektion des Ersttumors, dann muss man davon ausgehen, dass es möglicherweise eher ein Zweittumor ist. Das hat sich heute etwas aufgeweicht, aber ich würde schon sagen, spätestens zwischen drei und vier Jahren sollte man entscheiden können, ob die Patienten noch ein Rezidiv bekommen, ja oder nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Grohé, Herr Wörmann, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Eberhardt hat recht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer hätte daran gezweifelt, Herr Wörmann?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber wenn Sie danach fragen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich wollte danach fragen. – Herr Grohé, auch Haken dran. Ja. – Dann Herr Hastedt, bitte. – Herr Jantschak, ich habe Sie gesehen, aber Herr Hastedt hat noch mehrere Fragen. Danach kommt Herr Jantschak von der KBV. – Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank. – Wir hätten tatsächlich noch einige Fragen. – Jetzt noch eine Bitte an den pharmazeutischen Unternehmer, weil wir gerade bei der Beobachtungsdauer sind: Könnten Sie uns bitte noch mal erklären, wie genau, warum und in Kenntnis welcher Daten es jetzt dazu gekommen ist, dass dieser ungeplante Interimsdatenschnitt hier etwa zwei Jahre vor dem geplanten Datenschnitt nachträglich und bei laufender Studie eingefügt wurde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Herr Schmidt-Bindert? – Frau Fimm.

Frau Fimm (AstraZeneca): Das ist richtig. Es wurde tatsächlich früher als erwartet entblindet bzw. ausgewertet. Das lag daran, dass die Daten bei einer Studie grundsätzlich von einem unabhängigen Komitee immer wieder monitoriert werden. Da wird immer geschaut, ob man die Studie wegen Sicherheitsproblemen vorzeitig abbrechen muss oder nicht. In dem Fall war es so, dass zu dem Zeitpunkt, als sich dieses unabhängige Komitee einmal die Sicherheitsdaten angeschaut hat, einen groben Überblick bekommen und bei einer Anfrage eines Kaplan-Meier-Plots bei den DFS-Raten gesehen hat, dass die Daten supergut aussehen und man deshalb vorzeitig entblinden muss, weil es ansonsten nicht mehr ethisch vertretbar wäre, die Studie weiterlaufen zu lassen, sodass diese Daten präsentiert und den Patienten früher zugutekommen können. Das war eigentlich der Grund. Es ist alles dokumentiert und mit den Behörden abgesprochen worden; von daher ist alles transparent gelaufen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Fimm. – Herr Eberhardt, Sie haben sich gemeldet.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich wollte nur ergänzen. Das ist im Grunde das Gleiche, was wir bei vielen Studien mit der Immuntherapie gesehen haben, dass praktisch manche von diesen – – Die ersten Zulassungsstudien zu Nivolumab sind nach der ersten Interimsanalyse vom Komitee sozusagen gestoppt worden, weil der Benefit so hoch war, dass man es eigentlich ethisch nicht mehr rechtfertigen konnte, die Patienten weiter zu randomisieren. Ich denke, das kann man in dem Fall aufgrund der Datenlage auch so sagen.

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

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank. – Ich hätte noch einen weiteren Punkt, den Herr Wörmann vorhin kurz angerissen hat. Es wäre die Bitte, uns zu erläutern, in welchem Verhältnis die Studienpopulation der ADAURA und die Zielpopulation aus dem Anwendungsgebiet bezüglich der Stadieneinteilung zueinander stehen. Die ADAURA hat nach UICC-Stadieneinteilung Version 7 eingeschlossen. Jetzt ist aber schon seit einem Jahr die Version 8 gültig. Da gab es eine Migration der Diagnosen, zum Beispiel von Stadium IIIA nach IIIB. Die DGHO verwendet in ihrer Leitlinie seit Anfang 2017 die Version VIII und hat in der schriftlichen Stellungnahme darauf hingewiesen und von einer Relevanz für die Interpretation und die klinische Anwendung gesprochen. Wie schätzen Sie die Diskrepanzen zwischen der Studienpopulation und der aktuellen Stadieneinteilung ein, und wurden irgendwelche Bemühungen unternommen, diese Diskrepanzen datentechnisch zu adressieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte darauf antworten? – Herr Dr. Schmidt-Bindert.

Herr Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Vielen Dank für diese wichtige Frage. Noch einmal zum Hintergrund: Die Studie initiierte 2014, und das Update der UICC TNM von 7 auf 8 ist 2017 passiert, also während der laufenden Studie. Man hat auch während der laufenden Studie ab diesem Zeitpunkt die UICC 8 erfasst, das heißt wir haben nur von einem Teil der Patienten die UICC 8. Die Verschiebungen würde ich als eher klein beschreiben. Im Stadium IB haben wir die Situation, dass vorher Tumoren von 3 bis 5 cm drin waren, und jetzt von 3 bis 4 cm, das heißt, die 4 bis 5 cm sind nach Stadium II gewandert. Das bedeutet aber trotzdem, dass alle Patienten in der ADAURA-Studie im Stadium IB bis Stadium IIIA nach UICC 8 behandelt wurden. Ich denke, das ist das Entscheidende. Wir hatten das im Oktober 2020 mit dem G-BA besprochen und uns geeinigt, dass die Nutzenbewertung auf Basis von UICC 7 stattfinden soll. Das haben wir dann auch gemacht.

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

Herr Dr. Hastedt: Danke. Dazu hätte ich eine Rückfrage. Sie haben gerade beschrieben, dass es am unteren Ende bei Stadium IB diesen Shift zu IIA gab und dass das trotzdem die Patienten im Anwendungsgebiet seien. Aber es ist doch so, dass ein relevanter Teil der Patienten eine Migration von Stadium IIIA nach IIIB gemacht hat und die eigentlich nicht mehr in dem zugelassenen Anwendungsgebiet sind. Können Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt-Bindert.

Herr Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Es ist korrekt, dass einige Patienten von IIIA in IIIB gewandert sind, abhängig von Stadium T3 N2. Die Zahl der Patienten kann ich jetzt leider nicht nennen, weil wir diese Auswertung, diese Subgruppenanalysen nach UICC 8 nicht gemacht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eberhardt, Sie hatten sich noch gemeldet.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich würde nur ergänzen wollen, dass diese T3/N2-Situation von der Art des N 2 abhängig gemacht wird. Das ist noch komplexer. Das heißt, die deutsche Versorgungsrealität ist an vielen thoraxchirurgischen Zentren so, dass Patienten, wenn sie T3/N2 einen Lymphknoten haben, primär operiert werden und adjuvante Chemotherapie bekommen. Das hat sich letztlich, muss man sagen, nicht geändert, sodass hier dieses Kollektiv, diese Patienten von IIIA nach IIIB, meiner Ansicht nach vernachlässigbar ist, und wie gesagt, Versorgungsrealität ist, dass die zumindest heute mit adjuvanter Chemotherapie behandelt werden. Ein anderes ist, dass die Patienten im Stadium IB der alten Klassifikation auch noch Patienten mit 3 bis 4 cm enthielten, also das alte IB, und das ist eben das neue IB geworden. Insofern hat Herr Schmid-Bindert recht, die waren in der Studie mit drin. Die würden wir aber heute nur in seltenen Fällen adjuvant chemotherapieren, weil die von der Risikokonstellation eher nicht in die Gruppe passen, der man adjuvante Chemotherapie geben würde. Auf der anderen Seite war es die erste große randomisierte Studie mit 1.800 Patienten. Die hatte diese Möglichkeit auch mit offen gelassen. Es ist schwierig mit dem Wechsel der Stagingklassifikation, auch dann mit den Übertragungsleistungen. Aber ich würde sagen: Der Punkt IIIA/IIIB ist eigentlich der geringste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Professor Grohé, Herr Wörmann, Ergänzungen? – Wir verstehen Sie nicht.

Herr Prof. Dr. Grohé (DGP): Entschuldigung, ich hatte ausgeschaltet. – Die Einlassungen sind wichtig, dass wir insgesamt in den Stadien durch die Reklassifizierung eine Dynamik sehen, um besser Patienten zu spezifizieren, die von einer bestimmten Therapie profitieren. Was wir mittlerweile aber auch gelernt haben, ist, dass zum Beispiel im Stadium III, der in dem Bereich tätig ist, zum Beispiel für Patienten mit Radiochemotherapie und anschließender Erhaltung mit einem immunonkologischen Präparat – – Wir wissen, dass Treibermutationen eine große Rolle spielen. Aber wir sind mittlerweile in eine Situation geraten, dass die Analyse von Treibermutationen auch in früheren Stadien für die Langzeitprognose unserer

Patienten eine große Rolle spielt. Das überlappt momentan zum Teil die Studienlage und auch die Verläufe der Rekrutierung dieser Studie, die in der Adaptation der neuen Klassifikation manchmal zwischen diese neue Stratifizierung geraten. Aber was wir gelernt haben: Die neue Klassifikation plus die detaillierte Treibermutationsanalyse führen zu einem insgesamt deutlich besseren Gesamtüberleben unserer Patienten. Deshalb machen wird das auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grohé. – Herr Wörmann, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich das ist das der finale Punkt, den Herr Eberhardt gemacht hat. Ich glaube, im unteren Stadium IB geht es eher Richtung IIA. Es ist eine kleine Gruppe mehr, von der wir überzeugt sind, dass die von adjuvanter Therapie profitieren. In den oberen Stadien Richtung IIIA, IIIB gibt es eine Gruppe, die wir nicht mehr initial mit Operationen und adjuvanter Therapie behandeln. Das heißt, hier geht eine kleine Gruppe raus. Wir können es Ihnen leider nicht einfacher machen, als wir es haben.

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

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank. – Wir haben tatsächlich eine Publikation gefunden, die von einem relativ großen Shift-Stadium von IIIA nach IIIB gesprochen hat, aber wir werden uns noch mal im Detail anschauen, welche Rolle das tatsächlich spielen muss.

Eine letzte Frage an den pharmazeutischen Unternehmer und die Kliniker: Sind die Stadien IIIA3 und IIIA4 auch vom Anwendungsgebiet umfasst, und waren die in der Studie drin? Welche Therapieempfehlung gibt es für diese Stadien, und weichen sie von den Empfehlungen für die üblichen Stadien ab?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte antworten? – Herr Schmid-Bindert.

Herr Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Ich kann einmal beginnen. – Wir haben in der Studie etwa 30 Prozent von Patienten, die ein N2-Stadium haben. Das wurde aber anhand des OP-Präparates festgelegt. Das ist eigentlich per Definition nicht IIIA4, sondern IIIA2 oder 3. Deshalb gehen wir eigentlich davon aus, weil die Therapieempfehlung für IIIA4 eher eine Induktionstherapie darstellt, dass nur bis IIIA3-Patienten in der Studie enthalten waren. Das sind etwa 30 Prozent IIIA1 bis 3.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Specht hat zustimmend genickt, nur damit wir das auch protokollieren. Möchten die Kliniker etwas ergänzen? Nein. Okay. – Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank. – Das war die letzte Frage. Also, sind prinzipiell die Stadien IIIA3 und IIIA4 vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst, waren aber nicht in dem Maße in der Studie repräsentiert. Das habe ich richtig verstanden, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Specht.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielleicht noch einmal für das Protokoll sozusagen: Das Anwendungsgebiet bezieht sich auf die Patienten nach Komplettresektion. Das ist das, was Herr Dr. Schmid-Bindert eben sagte. Wenn die Patienten in diesen genannten Stadien nicht komplett resektiert werden, dann sind sie weder in der Studie noch im Label.

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

Herr Dr. Hastedt: Okay. Vielen Dank. Das waren meine Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Fachgesellschaften. Wir haben sehr intensiv über die adjuvante Chemotherapie gesprochen, die vor der Behandlung, vor dem Osimertinib im Prinzip zum Tragen kommt und sich jetzt bei einigen Patienten die Frage

stellt, ob sie dafür geeignet gewesen wären, ja oder nein. Wahrscheinlich werden wir das abschließend nicht klären können. Meine Frage ist vor dem Hintergrund der möglichen Unsicherheiten, die sich daraus ergeben, auch zu der Stadienklassifikation: Was sagt uns das tatsächlich über die Studienergebnisse, über die Effektunterschiede, die wir in der Studie sehen? Das heißt, würden diese Unsicherheiten ausreichen, um die Unterschiede tatsächlich infrage zu stellen? Wie ist das Ergebnis der Studie vor dem Hintergrund der Unsicherheiten, die wir besprochen haben, einzuschätzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Jantschak. – Ich habe als Erstes Herrn Eberhardt, dann Herrn Wörmann, und danach würde ich Herrn Grohé das Wort geben.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Herr Jantschak, ich glaube, alle Kliniker haben doch relativ klar herausgearbeitet, dass die Population der Patienten, die in der Studie nicht chemotherapiert worden sind, ungefähr dem entspricht, was man mittlerweile als Versorgungsrealität in Deutschland haben muss. Eigentlich sind wir als Kliniker mit dieser Abbildung absolut zufrieden. Darauf hat Herr Grohé auch hingewiesen. Deshalb können wir von dieser Seite her die Ergebnisse nicht infrage stellen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Genau derselbe Punkt von meiner Seite: Es sind fast dramatische Effekte, die wir hier haben, auch was die Hazard Ratios angeht, über die Rezidivfreiheit. Die ESMO hat mit ihrer eigenen Skala für die Klinik den Grad A gegeben; das ist der höchste Grad bezüglich der Stärke der Empfehlung, der Stärke des Effektes; dem würden wir uns anschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Grohé.

Herr Prof. Dr. Grohé (DGP): Die Unsicherheit, die Sie angesprochen haben, sehen wir als klinische Kolleginnen und Kollegen nicht. Wir würden uns gerne aus einer Situation in eine moderne Medizin weiterentwickeln, die feststellt, dass das Medikament, das wir bisher als Standard gesehen haben, für unsere Population nicht mehr zeitgemäß ist und dass wir neue Therapieoptionen haben. Ich glaube, das ist das, was wir entwickeln wollen. Platin wird seit 1978 gegeben und hat sein Leben lang Toxizitätsprofile erzeugt, die viele Patienten abschrecken. Es ist an der Zeit, neue Wege zu gehen und neue therapeutische Konzepte für eine Gesamtpopulation zu entwickeln, die die Adjuvanz braucht. Ich will die Zahl vielleicht noch mal nennen: Über die Hälfte unserer Patienten bekommt im Beobachtungszeitraum innerhalb von drei Jahren ein Rezidiv. Das wollen wir nicht mehr, und das wollen wir versuchen, zu verwässern. Daher bestehen Möglichkeiten, neue Konzepte zu entwickeln. Ich denke, das ist das eine, Patienten etwas Zeitgemäßes anbieten zu können, wenn das entsprechende Label besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Grohé. – Herr Jantschak, Nachfrage, oder ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Danke, dass Sie den Punkt noch mal klar gesetzt haben. Das war noch mal wichtig.

Ich habe noch eine Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, und zwar zum Stellenwert der Bevacizumab-Kombination, die im Rahmen unserer zVT auch eine mögliche Option gewesen wäre. Welchen Stellenwert hat die Kombination Bevacizumab/Cisplatin/Pemetrexed in der Versorgung?

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

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Null! Zero.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grohé.

Herr Prof. Dr. Grohé (DGP): Dem kann ich mich nur anschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann? – Herr Wörmann ist draußen; aber wir haben jetzt zwei, zweimal null ist null. Okay. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Gibt es weitere Fragen? – Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Tut mir leid, dass ich jetzt doch noch eine Frage stellen würde. Die ist mir gerade bei den Ausführungen von Herrn Grohé gekommen. Können Sie noch mal sagen – ich glaube, der pharmazeutische Unternehmer hat das vorhin angesprochen –, in welcher Patientengruppe – – Der G-BA hat zwei Patientengruppen definiert. Die Zulassung spricht nicht von einer platinbasierten Vorthherapie im adjuvanten Stadium, sondern die EMA hat die Zulassung unabhängig ausgesprochen. Wo liegt aus Ihrer Sicht primär in der Versorgungspraxis die Relevanz für Osimertinib? Anstelle einer platinbasierten Therapie oder nach Platin?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grohé.

Herr Prof. Dr. Grohé (DGP): Ich beginne einmal, und Herr Eberhardt kann das sicherlich aufgrund seiner viel größeren Erfahrung besser ergänzen. Wir würden den Patienten, der uns gegenüber sitzt, immer versuchen, zu verstehen, welche Möglichkeit an Therapeutika wir ihm anbieten können. Nach diesem Gespräch entscheiden wir aufgrund der Gesamtumorlast, des gesamten ECOG-Status und seiner Konstellation, seines Krankheitsbildes, ob eine platinhaltige Doublette als initiale Therapie notwendig ist, um bestimmte therapeutische Konzepte zu optimieren. Davon machen wir es abhängig. Das ist patientenindividuell zu entscheiden, und es obliegt dem Gespräch zwischen Patienten, Angehörigen und dem entsprechenden Behandler.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Grohé. – Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich würde das nur ergänzen. Wir haben, das ist mehrmals betont worden, keine randomisierte Studie Osimertinib versus cisplatinhaltige Chemotherapie vorliegen. Insofern können wir jetzt nicht einfach hingehen und sagen: Ach ja, jetzt verzichten wir mal auf das Platin, weil das so toxisch ist, und reden dem Patienten ein, wir können jetzt das zwar teurere, aber schöne Osimertinib geben. Das ist momentan überhaupt nicht die Indikationssituation und auch nicht die Versorgungssituation. Es geht wirklich darum: Die adjuvante Chemotherapie sollte gegeben werden, wenn es machbar ist, wenn der Patient damit einverstanden ist, wenn die Kriterien vorliegen, wenn die Indikation da ist. Wenn das der Fall ist, dann kann man mit dem Patienten darüber reden, die Osimertinib-Therapie zu machen, die, wie wir festgestellt haben, doch einen beträchtlichen Benefit bringt. Aber es geht nicht darum, hinzugehen – – Es würde mich super ärgern, wenn die Kollegen hingehen und sagen: Na ja, jetzt haben wir das Osimertinib, jetzt brauchen wir die Chemo nicht mehr. Und auch Platin hin, Platin her: Das ist nicht die Versorgungssituation, und das ist auch nicht die Guideline.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Ich sehe dazu keine Anmerkungen. Herr Hastedt?

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank für die Erläuterungen. Uns hat sich diese Frage anhand des Wortlautes der Zulassung schon aufgedrängt; denn, wie gesagt, dort ist auf eine vorherige Platintherapie kein Bezug genommen worden. Aber vielen Dank für Ihre Erläuterung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich keine Wortmeldungen mehr. – Dann würde ich dem pU noch einmal das Wort geben, um aus seiner Sicht die letzte Stunde Revue passieren zu lassen. Frau Specht, machen Sie das wieder?

Frau Specht (AstraZeneca): Ich mache das sehr gerne. – Ich glaube, der Diskussion ist nicht mehr viel hinzuzufügen. Wir haben ausreichend über den Stellenwert der adjuvanten

Chemotherapie in der Versorgung gesprochen. Wir haben auch viel diskutiert, wie die ADAURA-Studie zu der Versorgung passt, auch die Stadieneinteilung. Vielen Dank noch einmal an alle für die Fragen und Kommentare. Aus unserer Sicht ist dem nichts mehr hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an den pU, der Rede und Antwort gestanden hat, aber auch an die drei Kliniker, die uns ein wenig in die Versorgungsrealität mitgenommen haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unserer Bewertung und in unserer Diskussion zu berücksichtigen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Für diejenigen, die uns verlassen, um sich für den Rest des Tages der Patientenversorgung oder sonstigen nützlichen Dingen zuzuwenden: Danke schön, dass Sie da waren. Den Rest der Truppe sehe ich dann in zwei Minuten zur nächsten Anhörung Cabozantinib wieder. Danke schön und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 12:00 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: 2020-B-218 Osimertinib

Stand: Oktober 2020

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

Osimertinib zur adjuvanten Behandlung des NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Für Patienten im Stadium II-III A mit mediastinaler N2 Erkrankung kommt eine mediastinale Strahlentherapie nach der adjuvanten CT in Betracht.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): • Carboplatin: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib L01EB04 TAGRISSO®	TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur: adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen
Vinorelbin L01CA04 Navelbine®	Zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium III oder IV) bei Patienten in gutem Allgemeinzustand.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-218 (Osimertinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 3. August 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	7
3.3 Systematische Reviews.....	10
3.4 Leitlinien.....	41
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	61
Referenzen	63

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DFS	Disease free survival
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	Non-small cell lung cancer
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PFS	Progression free survival
PORT	surgery plus radiotherapy
RCTs	randomized controlled trials
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).

Indikation für die Synopse: adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 21.09.2018 durchgeführt, die Folgerecherche am 24.07.2019 und 07.01.2020. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 2331 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 22 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2020 [7]

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use; in Kraft getreten am 01.08.2020.

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

1. Hinweise zur Anwendung von Carboplatin gemäß § 30 Abs. 1 a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) -Kombinationstherapie

b) Behandlungsziel: palliativ

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

- Cisplatin
- Docetaxel
- Etoposid
- Gemcitabin
- Ifosfamid
- Mitomycin
- Paclitaxel
- Pemetrexed
- Vindesin
- Vinorelbin
- Afatinib
- Alectinib
- Erlotinib
- Gefitinib
- Osimertinib
- Ceritinib
- Crizotinib
- Nintedanib

- Atezolizumab
- Bevacizumab
- Necitumumab
- Nivolumab
- Ramucirumab
- Pembrolizumab

d) Spezielle Patientengruppe: Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin in Frage kommen. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

- Monotherapie

3.2 Cochrane Reviews

Burdett S et al., 2016 [3].

Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer.

Fragestellung

To evaluate the effects of PORT on survival and recurrence in patients with completely resected NSCLC. To investigate whether predefined patient subgroups benefit more or less from PORT.

Methodik

Population:

- individuals with histologically confirmed NSCLC who had undergone a potentially curative resection

Intervention:

- surgery

Komparator:

- surgery plus radiotherapy (PORT)

Endpunkte:

- overall survival, recurrence-free survival, local-regional recurrence, distant recurrence-free survival

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE and CANCELIT searches (1965 to 8 July 2016)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

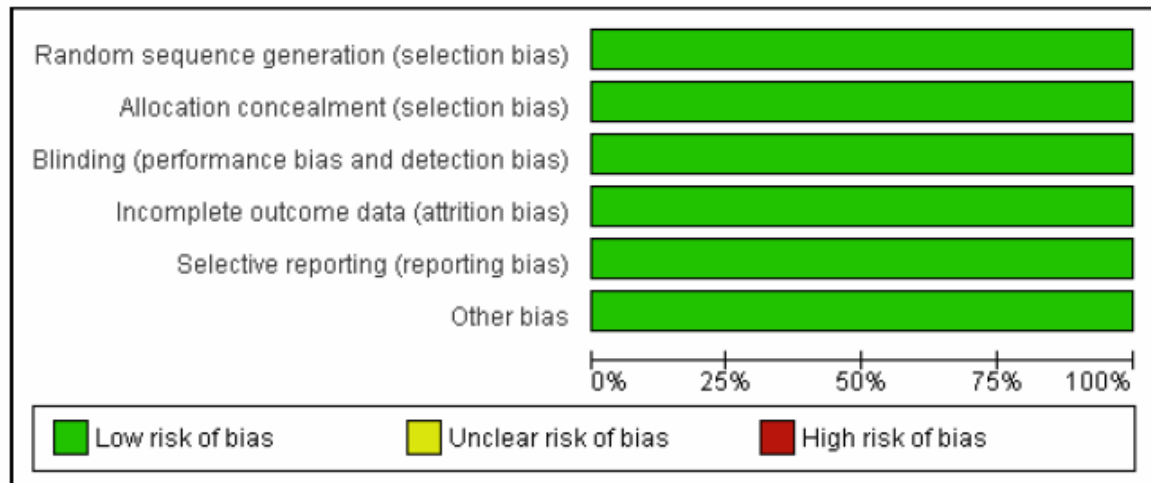
Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 trials and 2343 patients

Qualität der Studien:

Figure 1. Methodological quality graph: review authors' judgements about each methodological quality item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

- Survival:
 - o Survival data were available for all trials and included information from 2343 participants and 1511 deaths (777 PORT, 734 surgery alone). Although the confidence intervals (CIs) for individual trial results were wide, combined results showed a significant adverse effect of PORT on survival ($P = 0.001$), with a hazard ratio (HR) of 1.18 (95% CI 1.07 to 1.31), or an 18% relative increase in risk of death.
 - o This was equivalent to an absolute detriment of 5% at two years (95% CI 2% to 9%), reducing overall survival from 58% to 53%. Survival curves appeared to diverge at around four months and remained apart for the five years to which they could be drawn with reasonable reliability.
 - o There was some evidence of increased statistical heterogeneity between trials in the current update ($I^2 = 40\%$, $P = 0.08$), compared with the original 1998 meta-analysis. However, the random-effects result is similar (HR 1.17, 95% CI 1.02 to 1.34, $P = 0.02$), and heterogeneity appears largely driven by the Italian trial. A sensitivity analysis excluding this trial reduces heterogeneity ($I^2 = 31\%$, $P = 0.16$) and gives similar fixed-effect (HR 1.20, 95% CI 1.08 to 1.33, $P = 0.0005$) and random-effects results (HR 1.20, 95% CI 1.06 to 1.37, $P = 0.005$).
- Local recurrence-free survival:
 - o Data on local-regional recurrence were available from all trials. Analysis of local-regional recurrence-free survival, based on 1556 events (498 local-regional recurrences (200 on PORT, 298 on surgery alone) and 1058 deaths (593 on PORT, 465 on surgery alone)), gave a HR of 1.12 (95% CI 1.01 to 1.24), significantly in favour of surgery alone ($P = 0.03$).
 - o There was evidence of statistical heterogeneity between trials ($I^2 = 47\%$, $P = 0.04$), which was not apparent in the 1998 analysis ($I^2 = 29\%$, $P = 0.19$), and for this outcome, the random-effects result is less convincing (HR 1.10, 95% CI 0.95 to 1.27, $P = 0.19$) than the fixed-effect result. However, exclusion of the Italian trial again reduces heterogeneity to non-significant levels ($I^2 = 22\%$, $P = 0.23$), as well as giving similar fixed-effect (HR 1.15,

95% CI 1.04 to 1.27, $P = 0.008$) and random-effects estimates (HR 1.15, 95% CI 1.02 to 1.29, $P = 0.02$).

- o Results may suggest an increase in local-regional recurrence on the PORT arm, but the number of local-regional recurrences alone shows less local-regional recurrence on the PORT arm and more events when deaths without local-regional recurrence are included.
- Distant recurrence-free survival:
 - o All trials provided data on distant recurrence. Analysis of distant recurrence-free survival based on 1570 events (892 distant recurrences (438 on PORT, 454 on surgery alone) and 678 deaths (361 on PORT, 317 on surgery alone)) gave an HR of 1.13 (95% CI 1.02 to 1.24) in favour of surgery alone ($P = 0.02$).
 - o There was no evidence of gross statistical heterogeneity between trials ($I^2 = 31\%$, $P = 0.15$).
- Overall recurrence-free survival:
 - o A total of 1597 events were observed, 810 on PORT and 787 on surgery alone. Of these, 445 first events were deaths, 260 participants had local-regional recurrences and 654 had distant recurrences (238 participants had both local-regional and distant recurrences, of which 110 were recorded on the same date). The overall HR of 1.10 (95% CI 0.99 to 1.21) potentially suggests an adverse effect of PORT ($P = 0.07$).
 - o This 10% relative increase in risk of recurrence or death was equivalent to an absolute detriment of 3% at two years (95% CI 0% to 7%), reducing the recurrence-free survival rate from 48% to 45%.
 - o As with local-regional recurrence-free survival, there was some evidence of increased statistical heterogeneity between trials ($I^2 = 44\%$, $P = 0.06$) that was not present in the 1998 analysis ($I^2 = 26\%$, $P = 0.21$), and a random-effects analysis produces a less convincing result (HR 1.09, 95% CI 0.95 to 1.25, $P = 0.23$). However, a sensitivity analysis excluding the Italian trial not only reduces heterogeneity ($I^2 = 20\%$, $P = 0.26$) but also gives similar fixed-effect (HR 1.13, 95% CI 1.02 to 1.24, $P = 0.02$) and random-effects (HR 1.13, 95% CI 1.00 to 1.26, $P = 0.04$) results.

Fazit der Autoren

Although the radiotherapy used in most of the included trials is now considered suboptimal, this update still provides the best evidence that postoperative radiotherapy (PORT) has an adverse effect on survival. There is now less compelling evidence that the effect of PORT varies by stage, and in particular nodal status, but PORT should not be used routinely unless supporting evidence can be obtained from an ongoing trial of modern PORT techniques.

3.3 Systematische Reviews

Li R et al., 2019 [12].

Comparing the benefits of postoperative adjuvant chemotherapy vs. observation for stage IB non-small cell lung cancer: a meta-analysis.

Fragestellung

to compare the benefits of postoperative adjuvant chemotherapy vs. observation for stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Population:

- resected NSCLC patients; p-stage IB (T2N0M0) NSCLC

Intervention:

- adjuvant chemotherapy

Komparator:

- observation

Endpunkte:

- OS, DFS, local recurrence, distant metastasis

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane Library databases from the earliest publications to June 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- nine RCTs
- 1,645 patients who were assigned to the adjuvant chemotherapy (n=820) and observation (n=825) groups

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the included studies for the meta-analysis

The study of stage IB	Year	Accrual year	Country	Study design	Postoperative adjuvant chemotherapy	Size	Outcome	Journal
Butts <i>et al.</i> (9)	2010	1994–2001	Canada	RCT	Cisplatin (50 mg/m ²) d1, d8, 4 weeks; vinorelbine (25 mg/m ²), weekly 16 weeks	219	5-year OS	<i>Journal of Clinical Oncology</i>
Strauss <i>et al.</i> (10)	2008	1996–2003	USA	RCT	Paclitaxel (200 mg/m ²), carboplatin (AUC =6); every 3 weeks	344	5-year OS; 5-year DFS	<i>Journal of Clinical Oncology</i>
Douillard <i>et al.</i> (11)	2006	1994–2000	France	RCT	Vinorelbine (30 mg/m ²), cisplatin (100 mg/m ²); every 4 weeks	301	5-year OS	<i>Lancet Oncology</i>
Roselli <i>et al.</i> (12)	2006	1988–1994	Italy	RCT	Cisplatin (100 mg/m ²) d1, etoposide (120 mg/m ²) d1, 2, 3; every 4 weeks	140	5-year OS; 5-year DFS; local recurrence; distant metastasis	<i>International Journal of Cancer</i>
Park <i>et al.</i> (13)	2005	1989–1998	Korea	RCT	Mitomycin C (10 mg/m ²) d1, vinblastine (6 mg/m ²) d1, cisplatin (100 mg/m ²) d1–d5; every 3 weeks	97	5-year OS; 5-year DFS	<i>European Journal of Cardio-thoracic Surgery</i>
Nakagawa <i>et al.</i> (14)	2005	1992–1994	Japan	RCT	Uracil and tegafur 400 mg/d	111	5-year OS	<i>Annals of Oncology</i>
Kato <i>et al.</i> (15)	2004	1994–1997	Japan	RCT	Uracil and tegafur 250 mg twice a day	263	5-year OS; 5-year DFS	<i>The New England Journal of Medicine</i>
Waller <i>et al.</i> (16)	2004	1995–2001	UK	RCT	Cisplatin (50 mg/m ²), mitomycin (6 mg/m ²), ifosfamide (3 g/m ²); vinblastine (6 mg/m ²); cisplatin (50 mg/m ²), vindesine (3 mg/m ²), vinorelbine (30 mg/m ²); 3 weeks	103	5-year OS	<i>European Journal of Cardio-thoracic Surgery</i>
Mineo <i>et al.</i> (17)	2001	1988–1994	Italy	RCT	Cisplatin (CDDP) (100 mg/m ²) given on day 1 and etoposide (VP16) (120 mg/m ²) administered on days 1–3; every 4 weeks	66	5-year OS; 5-year DFS; local recurrence; distant metastasis	<i>European Journal of Cardio-thoracic Surgery</i>

RCT, randomized controlled trial.

Qualität der Studien:

Table 2 The risk of bias analysis of the included RCTs

Study	A	B	C	D	E	F	G	Grade
Butts <i>et al.</i> (9)	+	+	+	?	+	+	?	B
Strauss <i>et al.</i> (10)	+	+	+	?	+	+	–	B
Douillard <i>et al.</i> (11)	+	+	+	+	+	+	+	A
Roselli <i>et al.</i> (12)	+	+	+	+	+	+	?	A
Park <i>et al.</i> (13)	+	+	+	+	–	+	?	B
Nakagawa <i>et al.</i> (14)	+	+	+	?	+	+	?	B
Kato <i>et al.</i> (15)	+	+	+	+	–	+	?	B
Waller <i>et al.</i> (16)	+	+	+	+	+	?	?	B
Mineo <i>et al.</i> (17)	+	+	+	+	?	?	?	B

A, random sequence generation; B, allocation concealment; C, blinding of participants and personnel; D, blinding of outcome assessment; E, incomplete outcome data; F, selective reporting; G, other bias; +, low risk of bias; –, high risk of bias; ?, uncertain risk of bias. RCT, randomized controlled trial.

Studienergebnisse:

- No significance in the 5-year OS and 5-year DFS between the postoperative adjuvant chemotherapy and observation groups.
- However, there was a significant difference in local recurrence (RR =0.43; 95% CI: 0.23–0.80; P=0.007) and distant metastasis (RR =0.68; 95% CI: 0.48–0.97; P=0.03) between the two groups.

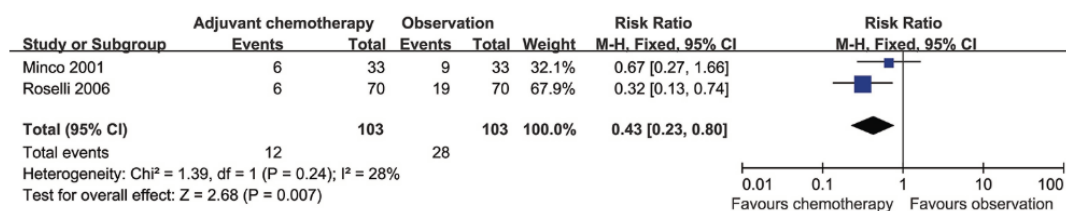


Figure 4 Forest plot of local recurrence associated with adjuvant chemotherapy compared with observation in stage IB NSCLC patients. NSCLC, non-small cell lung cancer.

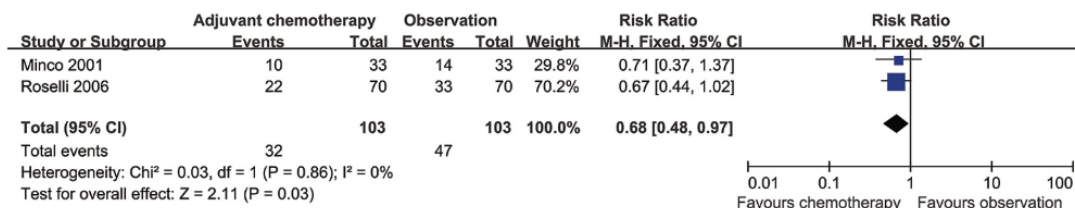


Figure 5 Forest plot of distant metastasis associated with adjuvant chemotherapy compared with observation in stage IB NSCLC patients. NSCLC, non-small cell lung cancer.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The 5-year OS and 5-year DFS of stage IB NSCLC patients were not improved by adjuvant chemotherapy. In addition, there was not enough evidence to show that adjuvant chemotherapy reduced the risks of local recurrence and distant metastasis after surgery, because these results might be influenced by sample size in the meta-analysis. In conclusion, adjuvant chemotherapy might not be recommended for stage IB NSCLC patients.

Cheng H et al., 2019 [6].

A meta-analysis of adjuvant EGFR-TKIs for patients with resected non-small cell lung cancer.

Fragestellung

to compare adjuvant EGFR-TKIs with a placebo or adjuvant chemotherapy among patients with resected non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Population:

- patients with resected NSCLC

Intervention:

- adjuvant EGFR-TKIs

Komparator:

- chemotherapy or a placebo

Endpunkte:

- DFS, OS, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Scopus, EMBASE; between January 1, 2010 and June 30, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Five RCTs / RCTs including three RCTs that compared adjuvant EGFR-TKIs with a placebo, and two RCTs that compared adjuvant EGFR-TKIs with chemotherapy

Charakteristika der Population:

Table 1
Baseline characteristics of included studies. *NA, not assessable.

Trials	Intervention	No.	AgeMedian	Stage (No.)	Adjuvant chemotherapy		Primary endpoint	EGFR mutation positive patients	Median follow up(year)	Median TKI treatment duration (month)
					Yes	No				
RADIANT [10]	erlotinib	N=623	62	IB to IIIA	315(50.6%)	308(49.4%)	DFS	N=102	3.9	11.9
Br.19 [11]	Placebo	N=350	62	IB to IIIA	200(57.1%)	150(42.9%)	DFS	N=59	4.7 (range, 0.1–6.3)	4.8
	gefitinib	N=251	66	IB to IIIA	43(17%)	208(83%)	OS and DFS	N=7		
Li [9]	placebo	N=252	67	IB to IIIA	44(17%)	208(83%)	OS and DFS	N=8	2.5 (range, 0.3–4.39)	6
	chemotherapy-gefitinib	N=30	59.5	IIIA N2	30	0	DFS	N=30		
Feng [8]	chemotherapy	N=30	54.6	IIIA N2	30	0	DFS	N=30	2	NA*(Range, 4–8)
	Chemotherapy-icotinib	N=21	57	IB to IIIA	21	0	DFS	21		
CTONG1104 [12]	chemotherapy	N=20	55	IB to IIIA	18	2	DFS	20	3.04(IQR 1.98–3.73)	21.9
	gefitinib	N=111	58	II–IIIA (N1–N2)	0	0	DFS	N=111		
EVAN [13]	Vinorelbine plus cisplatin	N=111	60	II–IIIA (N1–N2)	111	0	DFS	N=111	2.75(IQR1.48–3.59)	23.9(IQR20.7–24)
	erlotinib	N=51	59	IIIA	0	0	2 year DFS	N=51		
	Vinorelbine plus cisplatin	N=51	57	IIIA	51	0	2 year DFS	N=51		

Qualität der Studien:

- The study by Li et al. was not a double-blinded trial and had a moderate risk of bias (performance bias and detective bias). The other four included trials were well designed and were at a low risk of bias.

Studienergebnisse:

- For unselected intent-to treat patients who received adjuvant EGFR-TKIs versus a placebo, the hazard ratio (HR) of disease-free survival (DFS) was 0.88 (n.s.).
- For patients with an EGFR mutation, the DFS after adjuvant EGFR-TKIs was superior to that after a placebo, with a HR of 0.59 (95% CI: 0.40–0.88; P=0.009).
- For patients with an EGFR mutation, the DFS after EGFR-TKIs was greater than that after chemotherapy, with a HR of 0.42 (95% CI: 0.19–0.93; P=0.03).
- For patients with wild-type EGFR, the DFS of adjuvant EGFR-TKIs was similar to the placebo, with a RR of 1.00 (n.s.).
- Treatment with EGFR-TKIs resulted in more adverse events compared with the placebo, with a risk ratio (RR) of 2.72, (95% CI: 2.23–3.33; P < 0.00001), but fewer adverse events compared with chemotherapy, with an RR of 0.26 (95% CI: 0.18–0.38; P < 0.00001).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, patients with resected EGFR-mutant NSCLC treated with adjuvant EGFR-TKIs had an improved DFS compared with placebo or adjuvant chemotherapy. Adjuvant EGFR-TKIs were not effective among patients with wild type EGFR NSCLC. Treatment with adjuvant EGFR-TKIs resulted in more adverse events than the placebo but fewer adverse events compared with adjuvant chemotherapy. Ongoing studies are therefore needed to further confirm the possible benefits of adjuvant EGFR-TKI therapy in patients with NSCLC.

Kommentare zum Review

- inhomogeneous study design including patients with wild type EGFR, different stage, different treatment regimen and duration
- still many questions that need to be answered regarding treatment with EGFR-TKIs. For patients with EGFR mutations, which stage of lung cancer benefits most from adjuvant EGFR-TKIs after radical resection?

Liu T et al., 2019 [14].

The role of postoperative radiotherapy for completely resected pIIIA-N2 non-small cell lung cancer patients with different clinicopathological features: a systemic review and meta-analysis.

Fragestellung

to assess the effect of PORT in patients with pIIIA-N2 NSCLC on the basis of clinicopathological features.

MethodikPopulation:

- completely resected pIIIA-N2 NSCLC

Intervention/Komparator:

- surgical resection with or without PORT according to clinicopathological features

Endpunkte:

- OD, DFS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, PubMed Central (PMC), EMBASE, Web of Science, and Cochrane Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle–Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) was used to assess the quality of retrospective studies / Cochrane risk of bias tool for RCTs

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- one RCT and 12 retrospective studies were included in the meta-analysis

Charakteristika der Population:

Table 1. Baseline characteristics of included studies

First author/ Year	Country of origin	Time range	No. of patients (PORT/non-PORT)	Study language	Study design	POCT (PORT/non-PORT)	RT techniques	RT dose median(Gy)	Type of surgery	NOS score
Matsuguma/2008 [14]	Japan	1986–2003	45/46	English	RS	26.7%/13%	NR	50.4	Lob/Pne	6
Wei/2017 [15]	USA	2004–2013	1244/2090	English	RS	NA	NR	NR	Sub/Lob/Pne	7
Kou/2018 [16]	USA	2004–2013	1106/1843	English	RS	NA	NR	NR	NR	7
Wang/2017 [17]	USA	2004–2013	1198/2179	English	RS	NA	NR	NR	Lob/Pne	7
Du/2009 [18]	China	2000–2005	104/255	Chinese	RS	73.1%/51.4%	2D	NR	Lob/Pne	6
Xu/2018 [19]	China	2009–2012	89/157	English	RS	98.9%/57.3%	3D	50.4	Lob/Pne	7
Sun/2017 [20]	Korea	2009–2014	51/50	English	RCT	100%*/100%	3D	50	Lob/Bilo/Pne	-
Kim/2014 [21]	Korea	2000–2011	41/178	English	RS	100%/NA	2D+3D	54	Lob/Bilo/Pne	7
Hui/2014 [22]	China	2003–2005	96/125	English	RS	NA	2D+3D	60	Lob/Pne	7
Cao/2014 [23]	China	2008–2009	39/179	English	RS	100%/71.5%	3D	50.4	Lob/Bilo/Pne/Wed	7
Pang/2017 [24]	USA	2004–2011	9040/5419	English	RS	NA	NR	NR	Lob/Bilo/Pne/Wed	7
Sawyer/1997 [25]	USA	1987–1993	88/136	English	RS	NA	NR	50.4	Lob/Pne/Wed	6
Chen/2009 [26]	China	1987–2004	46/46	Chinese	RS	NA	NR	56	Lob/Pne	6

Abbreviations: PORT, postoperative radiotherapy; POCT, postoperative chemotherapy; RT, radiotherapy; NOS, Newcastle–Ottawa Quality Assessment Scale score; NR, not reported; 2D, two-dimensional radiotherapy; 3D, three-dimensional conformed radiotherapy; Lob, lobectomy; Pne, pneumonectomy; Sub, sublobectomy; Bilo, Bilobectomy; Wed, wedge resection; RCT, randomized controlled trial; RS, retrospective cohort study.

*, concurrent chemoradiotherapy.

Qualität der Studien:

- All of the retrospective studies demonstrated a score of ≥ 6 (Table 2). The quality of the included RCT was relatively high (Adequate sequence generation: yes; Allocation concealment: Incomplete outcome: unclear; Free of selective reports: yes)

Table 2. Quality assessment of twelve retrospective studies using the Newcastle–Ottawa scale.

First author/ year	Selection				Comparability		Outcome			Score
	Item1	Item2	Item3	Item4	Item5	Item6	Item7	Item8	Item9	
Matsuguma/2008[14]	※	※	※	※	※	-	-	※	-	6
Wei/2017[15]	※	※	※	※	※	-	※	※	-	7
Kou/2018[16]	※	※	※	※	※	-	※	※	-	7
Wang/2017[17]	※	※	※	※	※	-	※	※	-	7
Du/2009[18]	※	※	※	※	※	-	-	※	-	6
Xu/2018[19]	※	※	※	※	※	-	※	※	-	7
Kim/2014[21]	※	※	※	※	※	-	※	※	-	7
Hui/2014[22]	※	※	※	※	※	-	※	※	-	7
Cao/2014[23]	※	※	※	※	※	-	※	※	-	7
Pang/2017[24]	※	※	※	※	※	-	※	※	-	7
Sawyer/1997[25]	※	※	※	※	※	-	-	※	-	6
Chen/2009[26]	-	-	※	※	※	-	※	※	※	6

Abbreviations: -, zero point; ※, one point. Item 1: representativeness of the exposed cohort; Item 2: selection of the nonexposed cohort; Item 3: ascertainment of exposure; Item 4: demonstrating that the outcome of interest was not present at the start of the study; Item 5: comparability of cohorts on the basis of the design (study controls for the most important factor); Item 6: comparability of cohorts on the basis of the design (study controls for other additional factors); Item 7: assessment of outcome; Item 8: follow-up long enough for outcomes to occur; and Item 9: adequacy of follow-up of cohorts.

Studienergebnisse:

- PORT significantly improved both OS [HR = 0.85; 95% confidence interval (CI): 0.79–0.92] and DFS (HR = 0.57; 95% CI: 0.38–0.85) compared with non-PORT treatment in patients with multiple N2 metastases or multiple N2 station involvement.
- No significant difference in either OS or DFS was found between PORT and non-PORT groups for patients with single N2 station involvement.
- No significant differences in OS were observed between PORT and non-PORT groups for patients of different ages, sex, tumor sizes or pT stages, and histological types.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Evidences from the present meta-analysis supported a role for PORT in patients with completely resected pIIIA-N2 NSCLC having multiple N2 metastases and favored withholding PORT to patients with single N2 station involvement. Further prospective RCTs are needed to confirm the findings.

Kommentare zum Review

- almost all the available data were extracted from retrospective studies
- little trial on the effect of PORT in patients with pIIIA-N2 NSCLC on the basis of clinicopathological features.
- Siehe auch: Zhang H., et al. 2019 [20]

Tang, W. et al., 2019 [19].

EGFR inhibitors as adjuvant therapy for resected non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations.

Fragestellung

to evaluate the role of EGFR inhibitors as an adjuvant therapy for targeted patients.

Methodik

Population:

- completely resected patients with EGFR mutation-positive NSCLC

Intervention:

- adjuvant EGFR-TKIs

Komparator:

- adjuvant non-EGFR therapy

Endpunkte:

- DFS, OS, (serious) adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, ISI Web of Science, ScienceDirect, SpringerLink, The Cochrane library, AACR, and the Ovid databases as far back as they extend (k.A. zu genauem Zeitrahmen der Suche)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 studies that assigned 1152 patients

Charakteristika der Population:

Table 1
Characteristics of the eligible studies.

Trial	Phase	Period	Patients Number	Mutation Type	Pathologic Stage	Experimental Events	Control Events	Outcome
Goss 2013	III	Sept.2002-Apr.2005	15	Exon19 deletion and Exon21 Leu58Arg	IB-IIIa	TKIs(Gefitinib)	Placebo	No statistic DFS or OS benefit
Janjigian 2011	Retrospective	May.2002-Aug.2008	167	Exon19 n = 93(56%) Exon21 n = 74(44%)	I-III	TKIs(Erlotinib/Gefitinib) + Chemotherapy	Chemotherapy	DFS benefit but no OS benefit
Kelly 2015	III	Nov.2007-Jul.2010	161	Exon19 n = 89(55.3%) Exon21 n = 72(44.7%)	IB-IIIa	TKIs (Erlotinib) + Chemotherapy	Placebo	DFS benefit; OS data immature
Li 2014	II	Aug.2008-Sept.2011	60	Exon19 n = 20(33.3%) Exon21 n = 40(66.7%)	IIIA-N2	TKIs (Gefitinib) + Chemotherapy	Chemotherapy	DFS benefit but no OS benefit
Ly 2015	Retrospective	Sept.2004-May.2013	138	Exon18 n = 4(2.9%) Exon19 n = 58(42%) Exon21 n = 70(50.7%) Complex Mutation n = 6 (4%)	I-IIIa	TKIs(Erlotinib/Gefitinib/Icotinib)	Chemotherapy	DFS benefit but no OS benefit
Waterhouse 2012	II	Tus.2008-Jan.2012	106	Mutation type not mentioned	IB-IIIa	TKIs + Chemotherapy (docetaxel, bevacizumab, and erlotinib)	Chemotherapy	No statistic DFS or OS benefit
Xie 2018	Retrospective	Jan.2013-Mar.2017	104	Exon19 n = 58(55.8%) Exon21 n = 46(44.2%)	II-IIIa	TKIs (Gefitinib)	Chemotherapy	DFS benefit but no OS benefit
Yue 2017	II	Sept.2012-May.2015	102	Exon19 n = 58(56.8%) Exon21 n = 43(42.2%) Complex Mutation n = 1 (1%)	IIIA	TKIs (Gefitinib)	Chemotherapy (vinorelbine plus cisplatin)	DFS benefit; OS data immature
Zhong 2018	II	Sept.2011-Apr.2014	222	Exon19 n = 58(52%) Exon21 n = 53(48%)	II-IIIa	TKIs (Gefitinib)	Chemotherapy (Vinorelbine plus cisplatin)	DFS benefit; OS data immature
Feng 2015	II	Feb.2011-Dec.2012	39	Exon18 n = 1(3%) Exon19 n = 16(41%) Exon21 n = 22(56%)	IB-IIIa	TKIs (Icotinib) + Chemotherapy	Chemotherapy	No statistic DES or OS benefit
Tsuboi 2005	III	Oct.2002-Mar.2003	38	Mutation type not mentioned	I-IIIa	TKIs (Gefitinib)	Placebo	No survival data

Qualität der Studien:

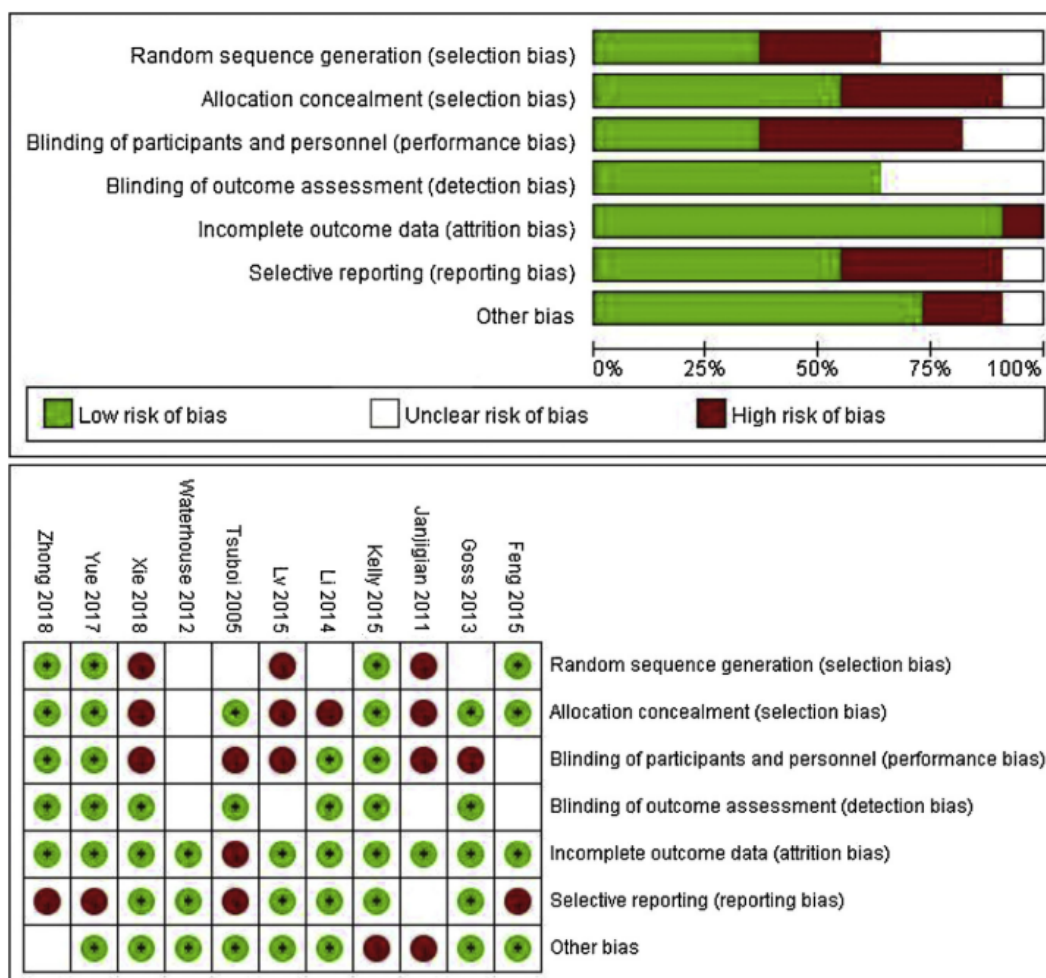


Fig. 6. The assessment of bias of included studies using the Cochrane Risk of Bias Assessment Tool.

Studienergebnisse:

- adjuvant treatment with EGFR-TKIs can prolong both the OS and DFS when compared to treatment without TKIs as an adjuvant therapy (OS: OR, 0.63; 95% CI, 0.46 to 0.87, $P=0.004$; heterogeneity $I^2=61\%$, $P=0.008$; DFS: OR, 0.56; 95% CI, 0.43 to 0.72, $P < 0.00001$; heterogeneity $I^2=37\%$, $P=0.10$).
- predefined subgroup analyses in this meta-analysis suggested a greater DFS with the mono EGFR-TKIs compared with chemotherapy, whereas the OS benefit failed to show a similar difference between the two arms ($p=0.30$).
- treatment with EGFR-TKIs plus chemotherapy was associated with a significantly longer DFS and OS compared to mono chemotherapy in patients with completely resected EGFR-mutant NSCLC (DFS: OR, 0.48; 95% CI, 0.34-0.68; $P < 0.0001$; heterogeneity $I^2=47\%$, $P=0.07$; OS: OR, 0.50; 95% CI, 0.31-0.78; $P=0.003$; heterogeneity $I^2=57\%$, $P=0.05$).
- less severe adverse events (SAEs) were observed in the TKIs group (OR, 0.22; 95% CI, 0.14 to 0.37, $P < 0.00001$; heterogeneity $I^2=22\%$, $P=0.28$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Adjuvant therapies are required to prevent disease recurrence and improve patient survival after surgery. Our results suggest a benefit in the DFS (and perhaps in the OS) when using adjuvant EGFR-TKIs, with or without the addition of chemotherapy, which indicates that adjuvant EGFR-TKIs could be a potential treatment option compared to adjuvant chemotherapy in completely resected patients with EGFR mutation positive NSCLC. It may not be curative, but adjuvant EGFR-TKIs do provide clinical benefit for most patients. Moreover, its safety and tolerability also make it an appealing treatment option for patients with resected EGFR-mutant NSCLC.

Kommentare zum Review

- there was a limited number of phase III studies available to be included in our study, so we included several phase II trials and retrospective studies as well, both of which increased the heterogeneity of this meta-analysis.
- OS benefit demonstrated in this meta-analysis appears to be mainly driven by two studies (Li et al. and Yue et al.), which enrolled only Stage III patients and represented a small scope of patients.
- number of studies available for comparison of mono EGFR-TKIs with chemotherapy was limited.

Raphael J et al., 2019 [18].

Adjuvant Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Resected Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Systematic Review and Meta-analysis.

Fragestellung

to perform a systematic review of the literature and meta-analysis of randomized controlled trials to assess the efficacy and safety of adjuvant EGFR TKIs in NSCLC.

Methodik

Population:

- patients aged 18 years or older with a stage IB to IIIA NSCLC (any histology), particularly patients harboring an EGFR activating mutation. All patients had to have their tumor completely resected before they received the TKI.

Intervention:

- adjuvant TKI

Komparator:

- no treatment, placebo or adjuvant chemotherapy

Endpunkte:

- DFS, OS, safety

Recherche/Suchzeitraum:

- from January 2000 till October 2017 without language restriction: Medline (OVID), and Embase

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 randomized trials and 1860 patients met the inclusion criteria and were included in this review. Among them, data of 599 patients with an activating EGFR mutation (ie, exon 19 deletion/exon 21 L858R) were included.

Charakteristika der Population:

TABLE 1. Characteristics of Included Trials

RCT Trial	Phase	TKI	D	Control	Stage	Primary Endpoint	N	EGFR-mutant	DFS Benefits
BR19	III	Gefitinib	2 y	Placebo	IB-IIIa	OS	503	15	No
RADIANT	III	Erlotinib	2 y	Placebo	IB-IIIa	DFS	973	161	No
P-C-G	II	Gefitinib	6 m	No trt	IIIa, N2	DFS	60	60	Yes
CKC-1102	II	Icotinib	4-8 m	No trt	IB-IIIa	DFS	39	39	No
CTONG-1104	III	Gefitinib	2 y	CT	II-IIIa	DFS	222	222	Yes
EVAN	II	Erlotinib	2 y	CT	IIIa	DFS	102	102	Yes

CT indicates computed tomography; D, duration of TKI; DFS, disease-free survival; EGFR, epidermal growth factor receptor; m, month; N, number; OS, overall survival; P-C-G, pemetrexed, carboplatin, and gefitinib trial; RCT, randomized controlled trial; TKI, tyrosine kinase inhibitor; trt, treatment.

Qualität der Studien:

- Overall, risk of bias was low, particularly in the random sequence generation and in the reporting of outcomes. Yet, the allocation concealment was not clearly stated in 4 studies and the blinding domain was not met in 4 studies. Furthermore, the OS data were reported in 4 studies so far.

Studienergebnisse:

- In patients harboring an EGFR mutation, adjuvant TKIs decreased the risk of disease recurrence by 48% (HR: 0.52, 95% confidence interval [CI]: 0.35-0.78), improved 2-year DFS (HR: 0.53, 95% CI: 0.43-0.66) but did not improve OS (HR: 0.64, 95% CI: 0.22-1.89).

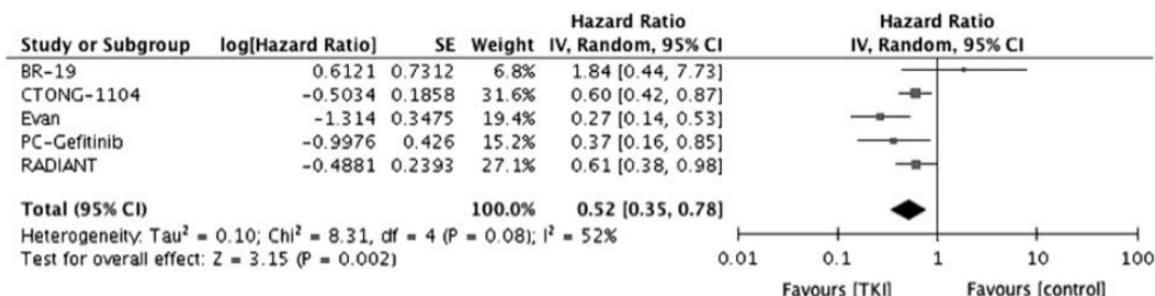


FIGURE 2. Forest plot for DFS in patients harboring an EGFR mutation. CI indicates confidence interval; DFS, disease-free survival; EGFR, epidermal growth factor receptor; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

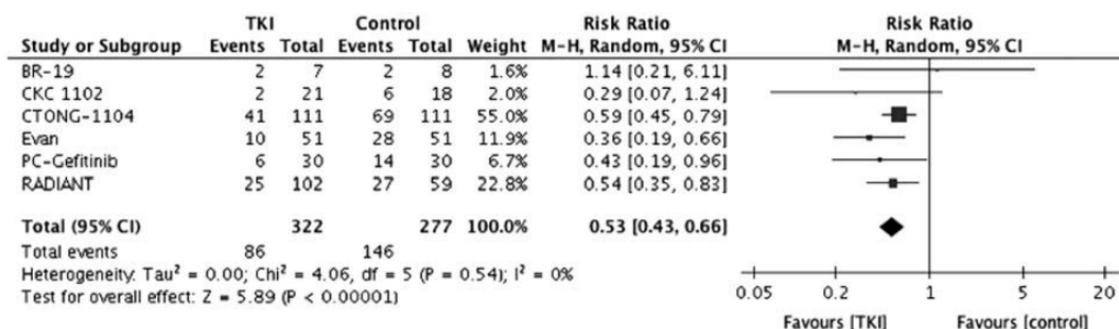


FIGURE 3. Forest plot for 2-year DFS in patients harboring an EGFR mutation. CI indicates confidence interval; EGFR, epidermal growth factor receptor; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

- The risk of developing $\geq$ grade 3 skin toxicity (OR: 6.07, 95% CI: 4.34-8.51) and diarrhea (OR: 4.05; 95% CI: 2.44-6.74) was increased.
 - In subgroup analyses, the DFS benefit was more pronounced in trials using TKIs over chemotherapy compared with trials using TKIs postchemotherapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Adjuvant TKIs appear to decrease the risk of recurrence in NSCLC patients harboring an EGFR mutation but do not improve OS. However, OS data are still immature and longer follow-up is needed for a definitive assessment of this outcome measure. There is currently not sufficient evidence (low level of evidence) to recommend routine use of adjuvant TKIs. Further results from ongoing well-designed trials will define the role of adjuvant TKI in NSCLC patients harboring an EGFR mutation and provide stronger conclusions.

Lu D et al., 2019 [15].

Differential effects of adjuvant EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with different stages of non-small-cell lung cancer after radical resection: an updated meta-analysis.

Fragestellung

to compare the beneficial effects of adjuvant tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy with those of traditional therapy on NSCLC patients, specifically on EGFR-mutant and stage II-IIIa patients, who might benefit most from such treatment.

Methodik

Population:

- patients diagnosed with pathological stage I–IIIA NSCLC suitable for adjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy

Intervention/Komparator:

- adjuvant EGFR-TKIs vs chemotherapy or placebo, or adjuvant combination of TKIs and chemotherapy vs chemotherapy alone

Endpunkte:

- DFS, OS

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, and the Cochrane Library without any restrictions on publication status/date

Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle–Ottawa scale / Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six randomized control trials and three retrospective cohort studies of 2,467 patients

Charakteristika der Population:

- The overall EGFR mutation rate was 48.62%

Qualität der Studien:

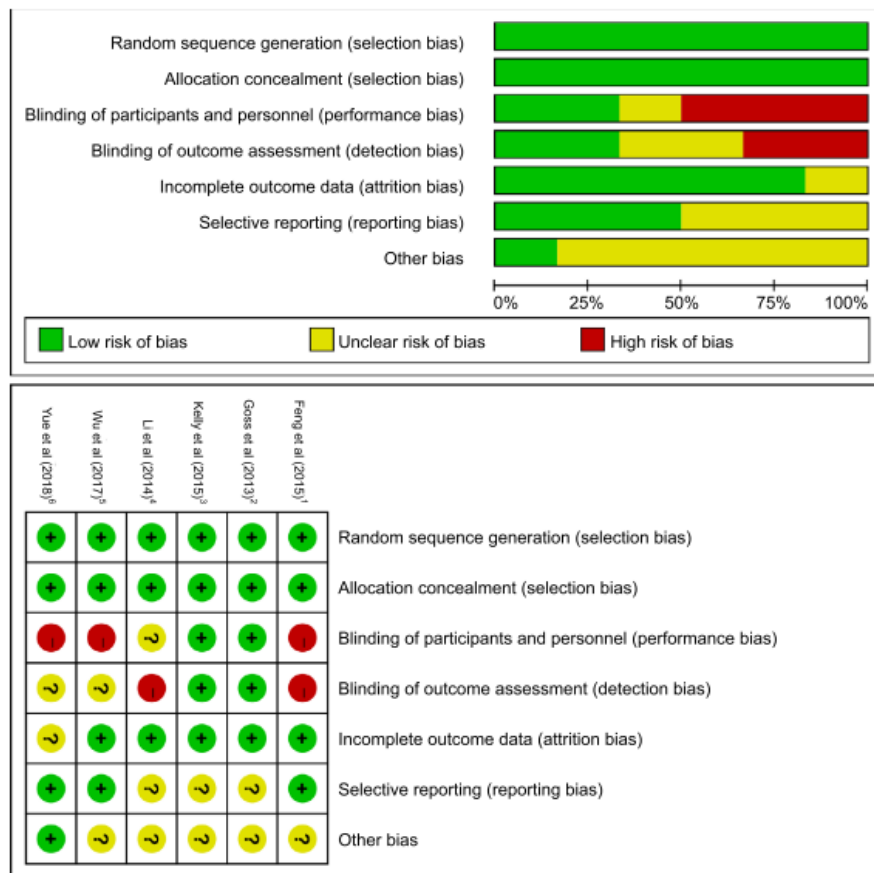


Figure S1 Risk-of-bias graph and summary for the included randomized control trials.

Table S1 Newcastle–Ottawa scale for [quality](#) assessment of non-randomized cohort studies

Study	Selection				Comparability	Exposure			Total score
	1	2	3	4	1	1	2	3	
D'Angelo et al (2012) ⁷	b	a	a	b	ab	a	a	A	8
Janjigian et al (2011) ⁸	b	a	a	a	ab	a	a	B	9
Lv et al (2015) ⁹	b	a	a	b	a	a	a	A	7

Studienergebnisse:

- DFS was significantly improved in all the patients (HR, 0.77; 95% CI, 0.68–0.88) and in the subgroup of EGFR-mutant patients (HR, 0.49; 95% CI, 0.40–0.61).
- The difference of 5-year OS in the subgroup of EGFR-mutant patients (HR, 0.48; 95% CI, 0.31–0.72) was statistically significant, while in all the patients (HR, 1.01; 95% CI, 0.85–1.19), the difference was not significant.

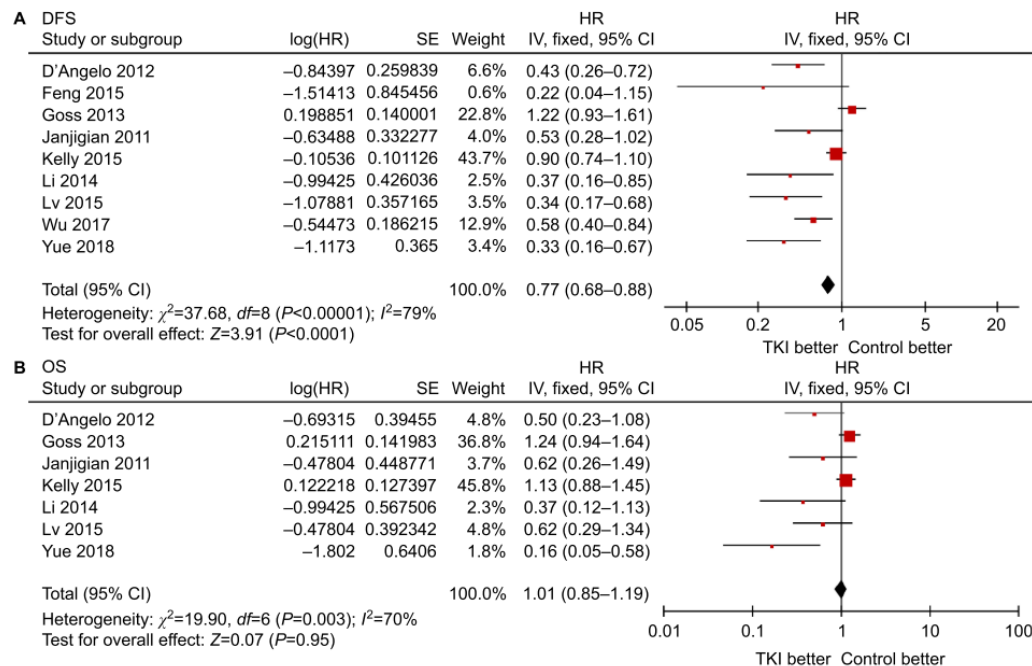


Figure 2 Forest plots of the HR of DFS (A) and OS (B) of adjuvant EGFR-TKI therapy vs control in patients with NSCLC after radical resection.
Abbreviations: DFS, disease-free survival; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

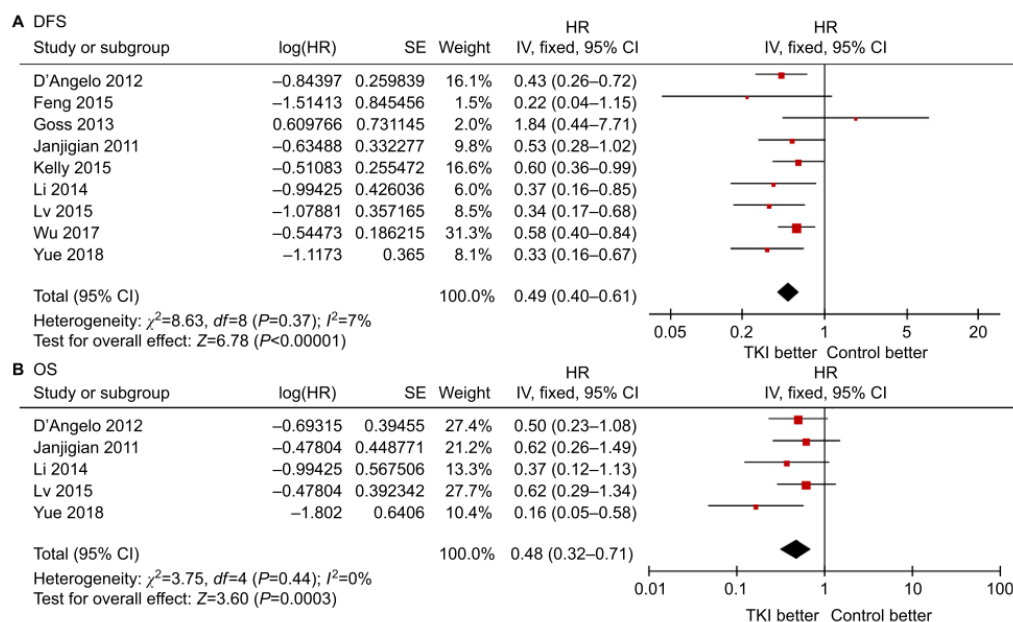


Figure 3 Forest plots of the HR of DFS (A) and OS (B) of adjuvant EGFR-TKI therapy vs control in patients with EGFR-mutant NSCLC after radical resection.
Abbreviations: DFS, disease-free survival; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

- In the subgroups of studies in which <50% of patients were in stage I (HR, 0.46; 95% CI, 0.35–0.60) and >30% of patients were in stage IIIA (HR, 0.46; 95% CI, 0.35–0.60), DFS was significantly improved, while in the subgroups of studies in which <30% of patients were in stage IIIA (HR, 0.90; 95% CI, 0.77–1.04) and >50% of patients were in stage I (HR, 0.90; 95% CI, 0.77–1.04), DFS was not significantly improved.

Table 2 Effects of adjuvant TKIs on DFS in relation to proportions of stage I and III NSCLC

Category	Studies divided into subgroups	HR [95% CI]
Stage I	>30 D'Angelo et al (2012) ²⁸ , Feng et al (2015) ¹⁸ , Goss et al (2013) (BR19) ¹⁴ , Janjigian et al (2011) ²⁹ , Kelly et al (2015) (RADIANT) ¹⁵ , Lv et al (2015) ¹⁹	0.85 [0.74–0.99]
	≤30 Li et al (2014) ²⁷ , Wu et al (2017) (ADJUVANT) ¹⁶ , Yue et al (2018) (EVAN) ¹⁷	0.49 [0.36–0.67]
	>40 D'Angelo et al (2012) ²⁸ , Feng et al (2015) ¹⁸ , Goss et al (2013) (BR19) ¹⁴ , Janjigian et al (2011) ²⁹ , Kelly et al (2015) (RADIANT) ¹⁵ , Lv et al (2015) ¹⁹	0.85 [0.74–0.99]
	≤40 Li et al (2014) ²⁷ , Wu et al (2017) (ADJUVANT) ¹⁶ , Yue et al (2018) (EVAN) ¹⁷	0.49 [0.36–0.67]
	>50 D'Angelo et al (2012) ²⁸ , Goss et al (2013) (BR19) ¹⁴ , Janjigian et al (2011) ²⁹ , Kelly et al (2015) (RADIANT) ¹⁵	0.90 [0.77–1.04]
	≤50 Wu et al (2017) (ADJUVANT) ¹⁶ , Feng et al (2015) ¹⁸ , Li et al (2014) ²⁷ , Lv et al (2015) ¹⁹ , Yue et al (2018) (EVAN) ¹⁷	0.46 [0.35–0.60]
	>30 Feng et al (2015) ¹⁸ , Li et al (2014) ²⁷ , Lv et al (2015) ¹⁹ , Wu et al (2017) (ADJUVANT) ¹⁶ , Yue et al (2018) (EVAN) ¹⁷	0.47 [0.36–0.60]
	≤30 D'Angelo et al (2012) ²⁸ , Goss et al (2013) (BR19) ¹⁴ , Janjigian et al (2011) ²⁹ , Kelly et al (2015) (RADIANT) ¹⁵	0.92 [0.79–1.07]
Stage III	>40 Li et al (2014) ²⁷ , Wu et al (2017) (ADJUVANT) ¹⁶ , Yue et al (2018) (EVAN) ¹⁷	0.49 [0.36–0.67]
	≤40 D'Angelo et al (2012) ²⁸ , Feng et al (2015) ¹⁸ , Goss et al (2013) (BR19) ¹⁴ , Kelly et al (2015) (RADIANT) ¹⁵ , Lv et al (2015) ¹⁹ , Janjigian et al (2011) ²⁹	0.85 [0.74–0.99]
	>50 Li et al (2014) ²⁷ , Wu et al (2017) (ADJUVANT) ¹⁶ , Yue et al (2018) (EVAN) ¹⁷	0.49 [0.36–0.67]
	≤50 D'Angelo et al (2012) ²⁸ , Feng et al (2015) ¹⁸ , Goss et al (2013) (BR19) ¹⁴ , Kelly et al (2015) (RADIANT) ¹⁵ , Lv et al (2015) ¹⁹ , Janjigian et al (2011) ²⁹	0.85 [0.74–0.99]
	>30 Feng et al (2015) ¹⁸ , Li et al (2014) ²⁷ , Lv et al (2015) ¹⁹ , Wu et al (2017) (ADJUVANT) ¹⁶ , Yue et al (2018) (EVAN) ¹⁷	0.47 [0.36–0.60]
	≤30 D'Angelo et al (2012) ²⁸ , Goss et al (2013) (BR19) ¹⁴ , Janjigian et al (2011) ²⁹ , Kelly et al (2015) (RADIANT) ¹⁵	0.92 [0.79–1.07]
	>40 Li et al (2014) ²⁷ , Wu et al (2017) (ADJUVANT) ¹⁶ , Yue et al (2018) (EVAN) ¹⁷	0.49 [0.36–0.67]
	≤40 D'Angelo et al (2012) ²⁸ , Feng et al (2015) ¹⁸ , Goss et al (2013) (BR19) ¹⁴ , Kelly et al (2015) (RADIANT) ¹⁵ , Lv et al (2015) ¹⁹ , Janjigian et al (2011) ²⁹	0.85 [0.74–0.99]

Abbreviations: DFS, disease-free survival; NSCLC, non-small-cell lung cancer; TKIs, tyrosine kinase inhibitors.

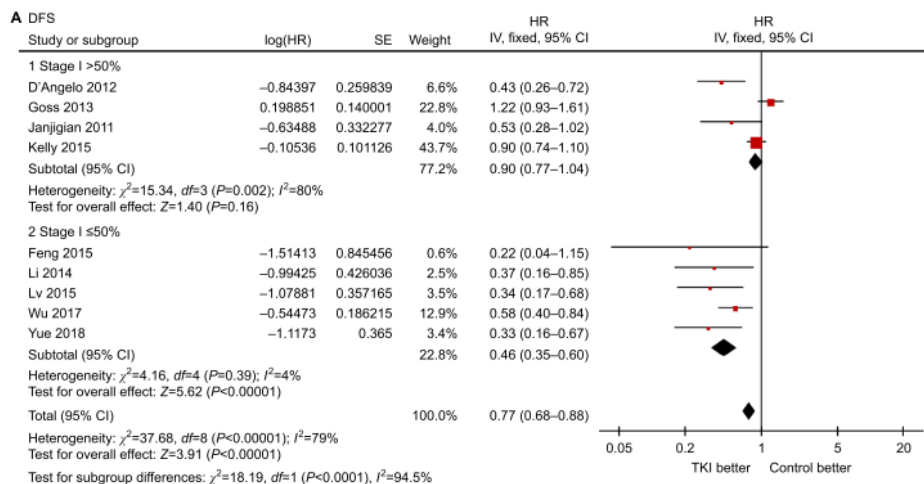
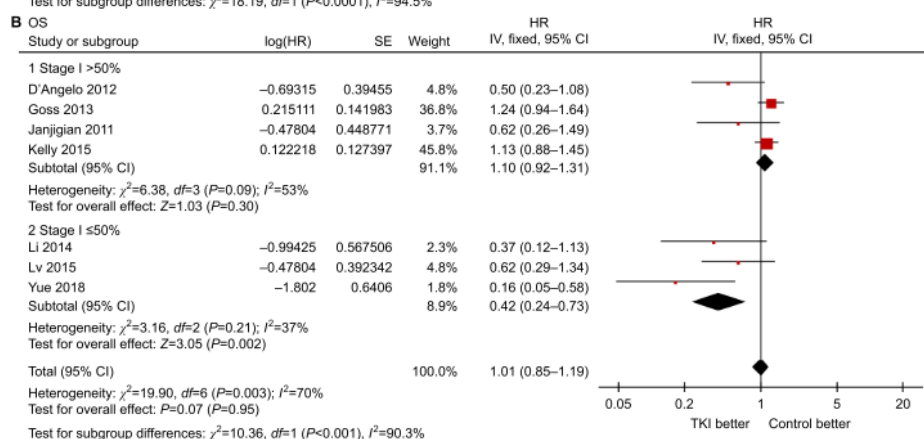
A DFS

B OS


Figure 4 Forest plots of the HR of DFS (A) and OS (B) of adjuvant EGFR-TKI therapy vs control in subgroups in which >50% and <50% of patients were diagnosed with stage I NSCLC after radical resection.

Abbreviations: DFS, disease-free survival; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

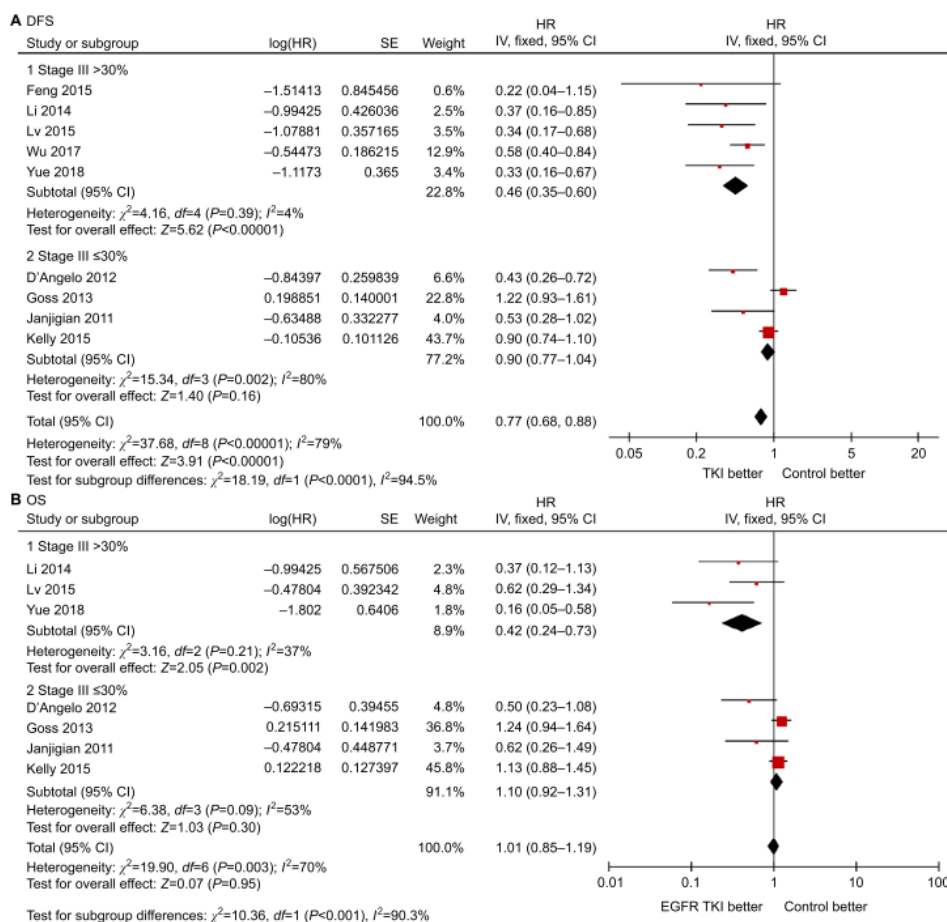


Figure 5 Forest plots of the HR of DFS (A) and OS (B) of adjuvant EGFR-TKI therapy vs control in subgroups in which >30% and <30% of patients were diagnosed with stage III NSCLC after radical resection.

Abbreviations: DFS, disease-free survival; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis indicated that postoperative adjuvant EGFR-TKI treatment may provide significant benefits in terms of DFS and OS in patients with EGFR-mutated NSCLC, especially those with regional lymph node metastasis (N1 and N2), but may not be beneficial in patients with stage I NSCLC.

Qie S et al., 2018 [17]

S-1 plus cisplatin with concurrent radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer: A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials

Fragestellung

to assess the efficacy and safety of S-1 plus cisplatin as concurrent chemoradiation (experimental group [EG]) compared with standard concurrent chemoradiation regimens (control group[CG]) in patients with local advanced non-small cell lung cancer

Methodik

Population:

- all patients were histologically or pathologically confirmed locally advanced non-small cell lung cancer stage III

Intervention/Komparator:

- S-1-based or S-1 monotherapy concurrent chemoradiation regimens versus standard concurrent chemoradiation regimens

Endpunkte:

- PFS, OS, 1,2,3-year OS, and grade 3 or 4 toxicities

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase and Pubmed databases between January, 1996 and February, 2018, and also searched the Cochrane Library databases

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 randomized control trials were included
- A total of 377 patients were included in the present meta-analysis, with 185 patients undergoing S-1-based or S-1 monotherapy concurrent regimens and 192 patients undergoing standard concurrent chemoradiation regimens

Charakteristika der Population:

Table 1					
The characteristics of the studies included.					
Trial	Patients enrolled	Gender M/F	PS	Interventions	
Shukuya. 2012	Arm A 39 Arm B 50	Arm A 34/5 Arm B 37/13	0–1	Arm A: S-1 (p.o.q.d.40 mg/m ² , on days 1–14), cisplatin (60mg/m ² , on day 1). Arm B: Vinorelbine (20 mg/m ² , on days 1 and 8), cisplatin (80mg/m ² , on day 1). The treatment cycles in both arms were repeated every 4 weeks for a maximum of four cycles concurrent with radiotherapy.	
Sugawara. 2013	Arm A 35 Arm B 31	Arm A 28/7 Arm B 26/5	0–1	Arm A: Cisplatin (80 mg/m ² on days 8 and 36), UFT (p.o. 400 mg/m ² , on days 1–14 and 29–42). Arm B: Vinorelbine (20 mg/m ²) on days 1, 8, 29, and 36 and cisplatin (80 mg/m ²) on days 1 and 29. The schedule of concurrent thoracic radiotherapy was 60Gy in 30 fractions.	
Seib. 2015	Arm A 55 Arm B 55	Arm A NG Arm B NG	0–1	Arm A: S-1 (40 mg/m ² /dose per oral, b.i.d, on days 1–14) and cisplatin (60 mg/m ² on day 1) repeated every 4 weeks). Arm B: vinorelbine (20mg/m ² on days 1, 8) and cisplatin (80 mg/m ² on day) repeated every 4 weeks. The schedule of concurrent thoracic radiotherapy was 60Gy in 30 fractions.	
Yao. 2015	Arm A 20 Arm B 20	Arm A 15/5 Arm A 14/6	0–1	Arm A: Cisplatin (60 mg/m ² on day1, every 4 weeks for 2 cycles), S-1 (p.o.b.i.d. 40 mg/m ² , on days1–14). Arm B: Cisplatin (60 mg/m ² on day1, every 4 weeks for 2 cycles). Both arms received radiotherapy concurrently	
Feng. 2016	Arm A 36 Arm B 36	Arm A 24/12 Arm A 21/15	0–1	Arm A: Cisplatin (60 mg/m ² on day1 followed by at 4-week intervals), S-1 (p.o.b.i.d. 40 mg/m ² , on days1–14). Arm B: Cisplatin (60 mg/m ² on day1 followed by at 4-week intervals). Both arms received radiotherapy concurrently	

Qualität der Studien:

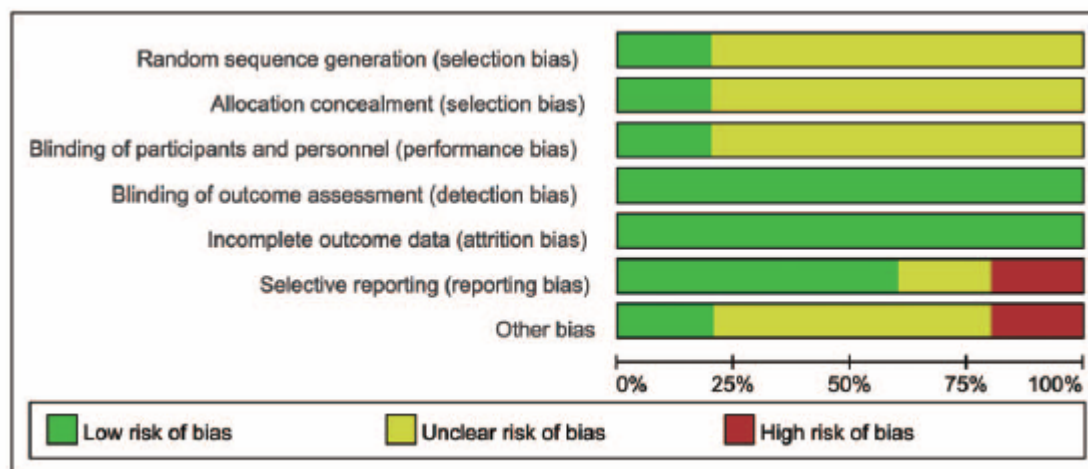


Figure 1. Risk of bias graph.

Studienergebnisse:

- Meta-analysis of the pooled data suggested that overall survival (OS), progressive free survival (PFS) and 1,2,3-year OS were not significantly different.
- The combination of S-1 and cisplatin had lower grade 3 or 4 leukocytopenia, neutropenia, (RR=0.54, 95% CI: 0.38–0.75, P=.0003; RR=0.23, 95% CI: 0.14–0.36, P<.00001, respectively).
- The rates of nausea, diarrhea, thrombocytopenia, pneumonitis, anorexia, anemia, febrile neutropenia were much the same in the 2 groups.

Anmerkung/Fazit der Autoren

No significant difference existed in OS, 1,2,3-year OS, and PFS. Compared with standard regimens, S-1plus cisplatin as concurrent chemoradiation is well tolerated with much lower grade 3 or 4 late toxicities in terms of leukocytopenia, and neutropenia

Kommentare zum Review

- Keine Angaben zu Metastasen

Zhao Y et al., 2019 [22]

The Optimal Treatment for Stage IIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis

Fragestellung

The optimal treatment for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer (NSCLC) is controversial. We aimed to address this important issue through a Bayesian network meta-analysis.

Methodik

Population:

- pathologically or clinically suspected stage IIIA-N2 NSCLC

Intervention/Komparator:

- multiple treatments including surgery, radiotherapy, chemotherapy, and their multiple combinations

Endpunkte:

- survival data as endpoints

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, MEDLINE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases / ublished before March 25, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Adopted Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

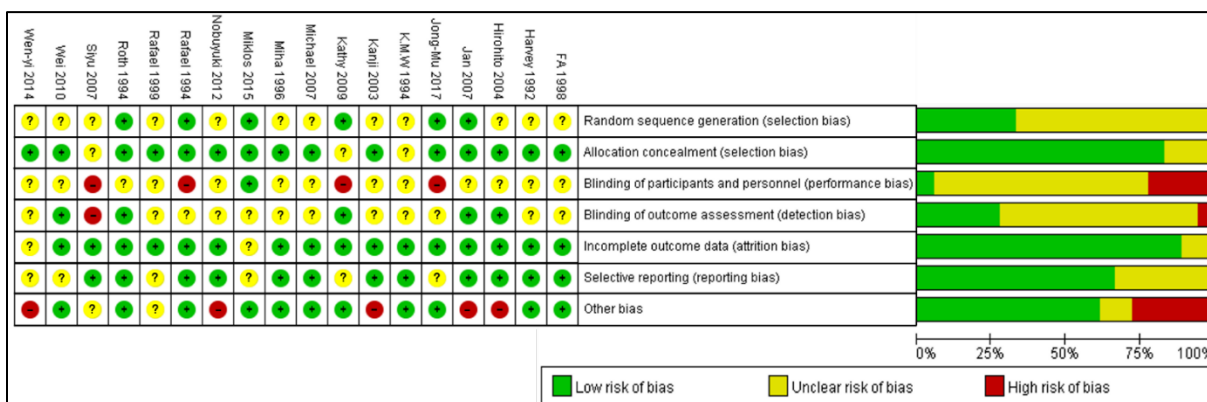
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 RCTs with a total of 2,158 patients randomized to receive 1 of the following 13 treatments: surgery alone (S), radiotherapy alone (R), surgery followed by adjuvant chemotherapy (SC), surgery followed by adjuvant radiotherapy (SR), neoadjuvant chemotherapy followed by surgery (CS), sequential chemoradiotherapy (CR), concurrent chemoradiotherapy (C_R), neoadjuvant sequential chemoradiotherapy followed by surgery (CRS), neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy followed by surgery (C_RS), neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant chemotherapy (CSC), neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant radiotherapy (CSR), surgery followed by adjuvant sequential chemoradiotherapy (SCR), and surgery followed by adjuvant concurrent chemoradiotherapy (SC_R).

Charakteristika der Population:

- Although 2 included studies recruited patients with stage IIIA but non-N2 NSCLC, N2 patients still accounted for more than 70% of the population of both studies.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

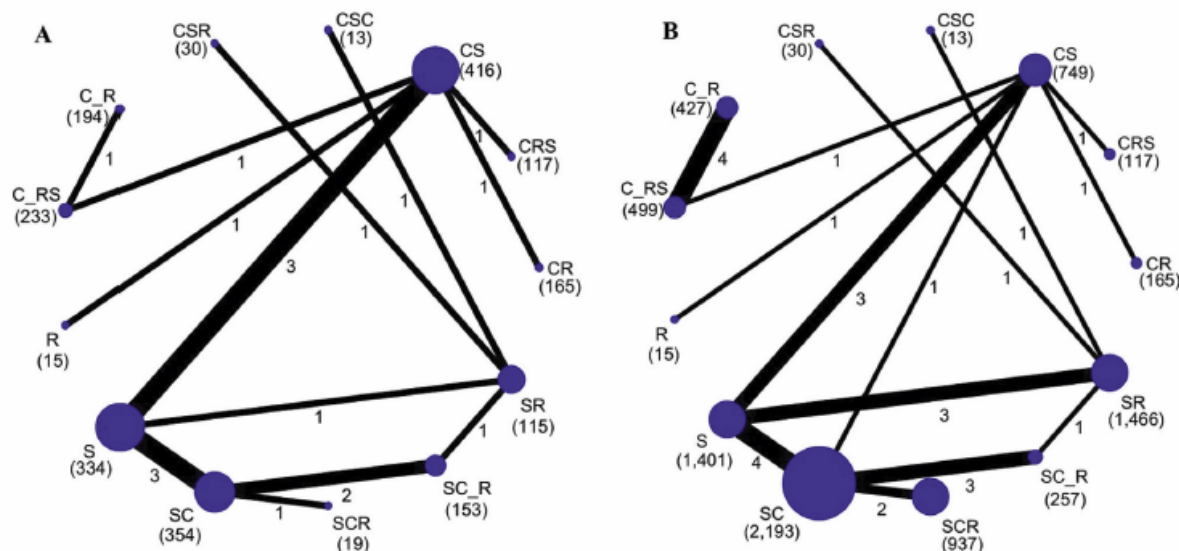


Fig 2. Network of comparisons established for (A) the original network meta-analysis and (B) first-sensitivity analysis. The first-sensitivity analysis additionally included nonrandomized controlled trials. Node size is proportional to the number of included patients (in parentheses). The width of the lines is proportional to the number of trials (beside the line) comparing the connected treatments. (C_R = concurrent chemoradiotherapy; C_RS = neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy + surgery; CR = sequential chemoradiotherapy; CRS = neoadjuvant sequential chemoradiotherapy + surgery; CS = neoadjuvant chemotherapy + surgery; CSC = neoadjuvant chemotherapy + surgery + adjuvant chemotherapy; CSR = neoadjuvant chemotherapy + surgery + adjuvant radiotherapy; R = radiotherapy alone; S = surgery alone; SC = surgery + adjuvant chemotherapy; SC_R = surgery + adjuvant concurrent chemoradiotherapy; SCR = surgery + adjuvant sequential chemoradiotherapy; SR = surgery + adjuvant radiotherapy.)

- In terms of overall survival, neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant chemotherapy or radiotherapy, which tended to be consistent (hazard ratio [HR] 1.14, 95% credible interval [CrI] 0.21 to 5.93), ranked superior to other treatments.
- Notably, neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant radiotherapy was significantly more effective in prolonging survival than surgery alone (HR 0.38, 95% CrI 0.18 to 0.81), surgery plus adjuvant radiotherapy (HR 0.51, 95% CrI 0.29 to 0.92) and potentially surgery plus adjuvant chemotherapy (HR 0.49, 95% CrI 0.23 to 1.05).
- Overall, with 29% as the highest possibility of causing the fewest treatment-related deaths, neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant chemotherapy or radiotherapy was the safest treatment option.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Although the debate on optimal treatment for stage IIIA-N2 NSCLC is certain to continue, this NMA indicates that CSR and CSC were preferentially recommended for teams with high efficacy-low risk profiles. Further investigation of CSR and CSC in the form of randomized trials is necessary. Through multidisciplinary consultation with thoracic and oncologic teams, resection of the primary tumors and metastatic lymph nodes in addition to reduction of recurrence and metastasis through other treatment regimens may be the keys to prolonging the survival of N2 disease.

Lei T et al., 2016 [9]

Adjuvant chemotherapy plus radiotherapy is superior to chemotherapy following surgical treatment of stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer

Fragestellung

to investigate the role of PORT in N2 NSCLC patients who received adjuvant chemotherapy after radical resection.

Methodik

Population:

- patients with locally advanced N2 stage cancer

Intervention/Komparator:

- surgery followed by chemoradiotherapy to surgery followed by chemotherapy alone

Endpunkte:

- OS and/or disease-free survival (DFS)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Medline databases (last search updated in March 2015)

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of the included randomized controlled trials (RCTs) was evaluated according to the PEDro scale. The quality of the included studies was evaluated according to the Methodological Index for Non-Randomized Studies. The Methodological Index for Non-Randomized Studies includes 12 items that are each scored as 0 (not reported), 1 (reported but inadequate), or 2 (reported and adequate).

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six studies met our criteria for analysis: two RCTs and four retrospective reviews

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the included studies

First author	Year	Study years	Country	Study design	Stage	Number of patients		DFS (HRs and 95% CIs)	OS (HRs and 95% CIs)	Sequencing of CT and RT	Quality assessment	
						Undergoing POCRT	Undergoing POCT				PEDro scale	MINORS
Robinson et al ¹³	2015	2006–2010	USA	Retrospective	IIIA (N2)	1,850	2,633	NA	0.89 (0.80–0.99)	Sequential	/	20
Shen et al ¹⁴	2014	2004–2009	People's Republic of China	RCT	IIIA (N2)	66	69	1.49 (1.01–2.20)	0.69 (0.46–1.04)	Concurrent	9	/
Kim et al ²⁵	2014	2000–2011	Korea	Retrospective	N2	38	178	0.75 (0.48–1.17)	1.50 (0.94–2.39)	Sequential	/	18
Zou et al ²⁸	2010	1998–2005	People's Republic of China	Retrospective	III (N2)	104	79	0.63 (0.46–0.86)	0.69 (0.50–0.96)	Sequential	/	19
Douillard et al ²⁷	2008	1998–2000	USA	Retrospective	N2	48	70	NA	0.93 (0.53–1.64)	Sequential	/	19
Perry et al ²⁴	2007	NA	France	RCT	IIIA (N2)	19	18	1.16 (0.37–3.65)	0.95 (0.33–2.74)	Sequential	8	/

Abbreviations: CI, confidence interval; CT, chemotherapy; DFS, disease-free survival; HR, hazard ratio; MINORS, Methodological Index for Non-Randomized Studies; NA, non-available; OS, overall survival; POCRT, postoperative chemoradiotherapy; POCT, postoperative chemotherapy; RCT, randomized controlled trial; RT, radiation therapy.

Qualität der Studien:

- Overall, the methodological quality of the two RCTs was good.
- Points were lost because the blinding of patients and investigators was not reported. The Methodological Index for Non-Randomized Studies scores of the other four non-RCTs ranged from 18 to 20 points and were deemed acceptable.

Studienergebnisse:

- Meta-analysis:

- o a greater OS benefit associated with POCRT versus POCT (HR =0.87, 95% CI: 0.79–0.96, P=0.006).
- o DFS was investigated in four studies, including two RCTs and two retrospective reviews. There was no significant difference in DFS between the two groups, as the combined HR for DFS. Significant heterogeneity ($\chi^2=12.08$, P=0.007, I²=75.2%) was observed between these four studies.
- Subgroup analyses:
 - o The subgroup analysis was performed on two RCTs (n=172 patients), which demonstrated that adding radiation did not benefit either OS or DFS with adequate homogeneity.
 - o In the four retrospective reviews, additional PORT significantly improved OS (HR =0.89, 95% CI: 0.81–0.98) with modest homogeneity ($\chi^2=7.18$, P=0.067, I²=58.2%). These four reviews did not report on how additional PORT affected DFS. The results of this pooled analysis demonstrated that the application of PORT in an adjuvant setting significantly improves DFS (HR =0.67, 95% CI: 0.52–0.86) with adequate homogeneity (I²=0.0%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, compared to adjuvant chemotherapy alone, adjuvant chemotherapy plus radiotherapy significantly improves OS but not DFS in N2 NSCLC patients. Due to the lack of studies and especially of RCTs on the use of POCRT in N2 NSCLC, the therapeutic benefit of this strategy remains unclear. Thus, large-scale, multicenter clinical trials are urgently needed.

Liu T et al., 2019 [13].

Comparative efficacy and safety for different chemotherapy regimens used concurrently with thoracic radiation for locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

to account for missing head-to-head data and multiple regimen comparisons. The study aimed to perform a network meta-analysis to estimate the relative efficacy and tolerability of different agents based concurrent chemotherapy regimens, attempting to identify the most preferable regimen used concurrently with thoracic radiation for locally advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- locally advanced NSCLC

Intervention/Komparator:

- different agents based concurrent chemotherapy regimens (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

- OS, PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, and major international scientific meetings were searched for the available studies published before October 31, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

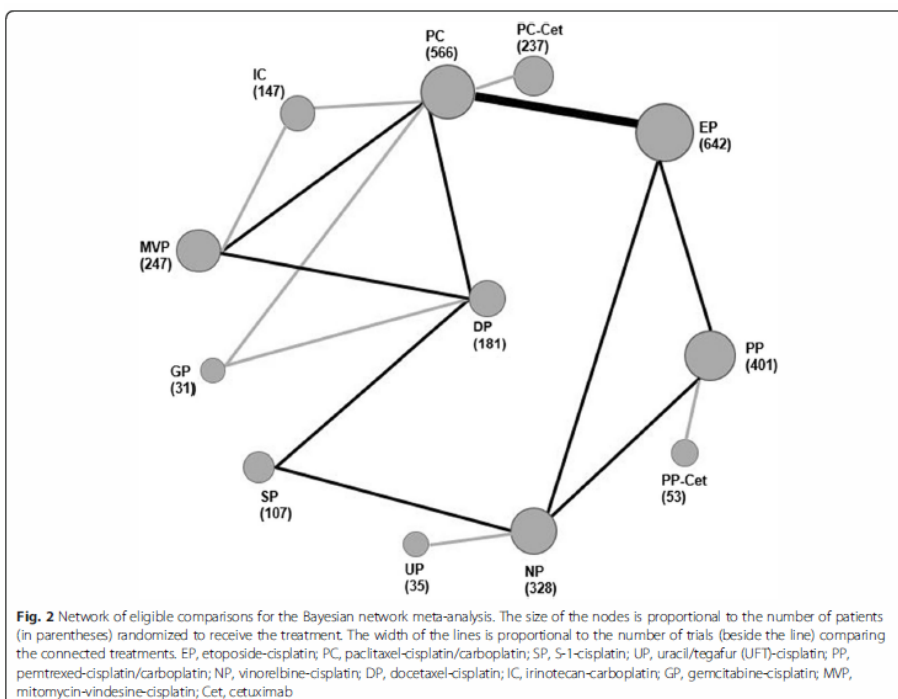
- 14 RCTs with 2975 patients randomized to receive the twelve categories of treatments were included in the meta-analysis
- The twelve treatments were EP, PC, pemetrexed-cisplatin/carboplatin (PP), S-1-cisplatin (SP), uracil/tegafur (UFT)-cisplatin (UP), vinorelbine-cisplatin (NP), gemcitabine-cisplatin (GP), docetaxel-cisplatin (DP), irinotecan-carboplatin (IC), mitomycin-vindesine-cisplatin (MVP), PC + cetuximab (PC-Cet), and PP + cetuximab (PP-Cet), respectively

Qualität der Studien:

- Seven trials were judged to be unclear risk of bias, as they had more than three domains indicating as unclear risk. The remaining trials were rated with a low risk of bias. No trial was judged to be high risk of bias.

Studienergebnisse:

- Conventional pairwise meta-analysis
 - o Direct comparison meta-analysis was feasible only for EP vs. PC. EP was more effective than PC in terms of OS (HR = 0.85, 95% CI: 0.77–0.94) and PFS (HR = 0.66, 95% CI: 0.47–0.95).
 - o No significant differences were observed in ORR and overall SAEs between the two arms. PC had a trend higher risk of causing grade ≥ 3 radiation pneumonitis (RP) than EP (OR = 0.48, 95% CI: 0.21–1.1; P = 0.08).
- Network meta-analysis



- o In term of OS, EP showed a trend significant advantage over PC (HR = 0.83, 95% CI: 0.65–1.0; P = 0.05). Other regimen comparisons did not produce statistically significant differences.
- o With regard to PFS and ORR, no significant differences were observed for all regimen comparisons.
- o As for overall SAEs and RP, MVP showed significantly higher risk of SAEs in comparison to each regimen except GP and PC-Cet. DP was more likely to cause SAEs than SP (OR = 0.51, 95% CI: 0.30–0.86) and UP (OR = 0.38, 95% CI: 0.15–0.96). NP resulted in a higher and a trend higher risk of SAEs than UP (OR = 0.47, 95% CI: 0.24–0.94) and SP (OR = 0.63, 95% CI: 0.38–1.0; P = 0.05), respectively. PC had a trend higher risk of grade ≥ 3 RP than PP (OR = 0.053, 95% CI: 0.00064–1.0; P = 0.05) and EP (OR = 0.19, 95% CI: 0.016–1.1; P = 0.06).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on efficacy and tolerability, SP is likely to be the most preferable regimen used concurrently with thoracic radiation for locally advanced NSCLC, followed by UP and PP. GP and PC-Cet appeared to be the worst and second-worst regimens for this population. Further direct head-to-head, well-designed, prospective studies are needed to confirm these findings.

Chen Y et al., 2018 [4]

Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis.

Fragestellung

updated meta-analysis by specifically including only randomized control trials of patients exclusively diagnosed with stage IIIA/N2 NSCLC, to ascertain whether addition of preoperative radiotherapy to chemotherapy would improve the survival outcome in these stage IIIA/N2 patients.

Methodik

Population:

- resectable stage IIIA (T1–3, N2, M0) non-small cell lung cancer patients

Intervention/Komparator:

- preoperative induction chemoradiotherapy with chemotherapy alone in the treatment

Endpunkte:

- tumor response, pathological complete response, mediastinal nodule downstaging, pathological complete response of mediastinal lymph node, progression free survival (PFS), and OS at 2, 4, and 6 years

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane Library databases up to July 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- three RCTs were finally included in our meta-analysis
- 334 patients, where 157 underwent induction chemotherapy and 177 underwent induction chemoradiotherapy

Charakteristika der Population:

Table 1 Summary of three randomized controlled trials included in the meta-analysis

Study	Publication year	Stage	CT regimen	CRT regimen	Number of patients		Median survival	
					CT	CRT	CT	CRT
Girard et al.	2010	cN2 IIIA	GC	VP or PC + Con RT(46Gy)	14	32	24.2	–
Katakami et al.	2012	pN2 IIIA	DC	DC + Con RT(40Gy)	28	28	29.9	39.6
Pless et al.	2015	pN2 IIIA	DP	DP + Seq RT(44Gy)	115	117	26.2	31.7

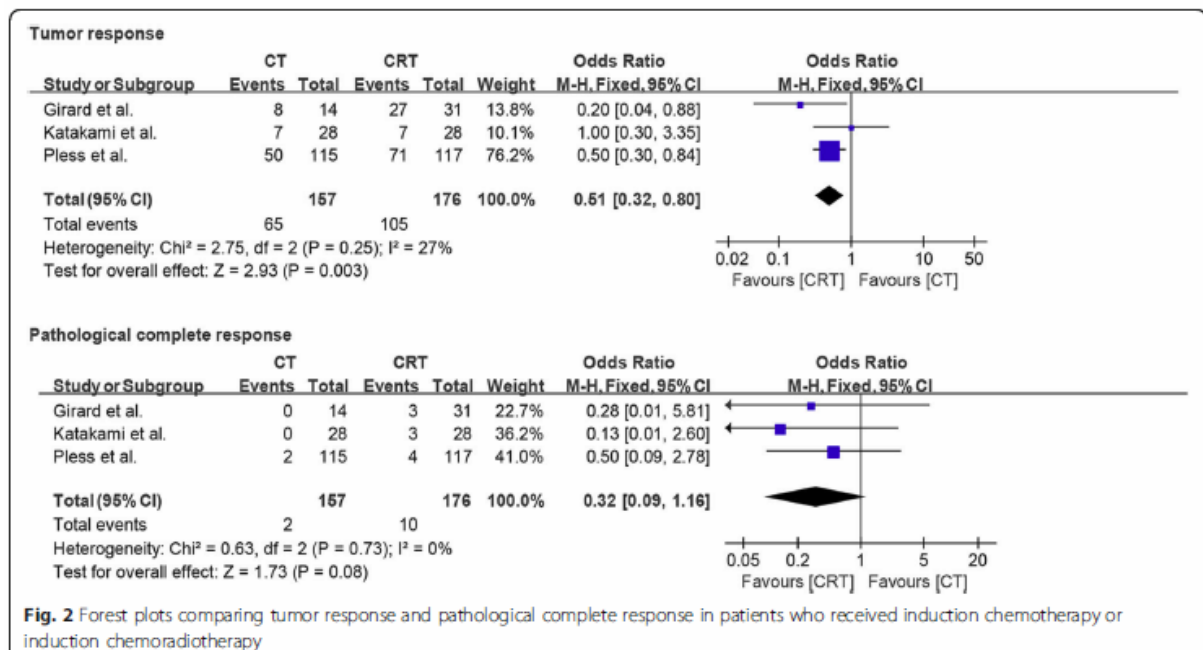
Abbreviations: GC gemcitabine + cisplatin, DP docetaxel + dislatin, DC docetaxel + carboplatin, VP vinorelbine + cisplatin, PC paclitaxel + carboplatin, Seq RT sequential radiochemotherapy, Con RT concomitant radiochemotherapy

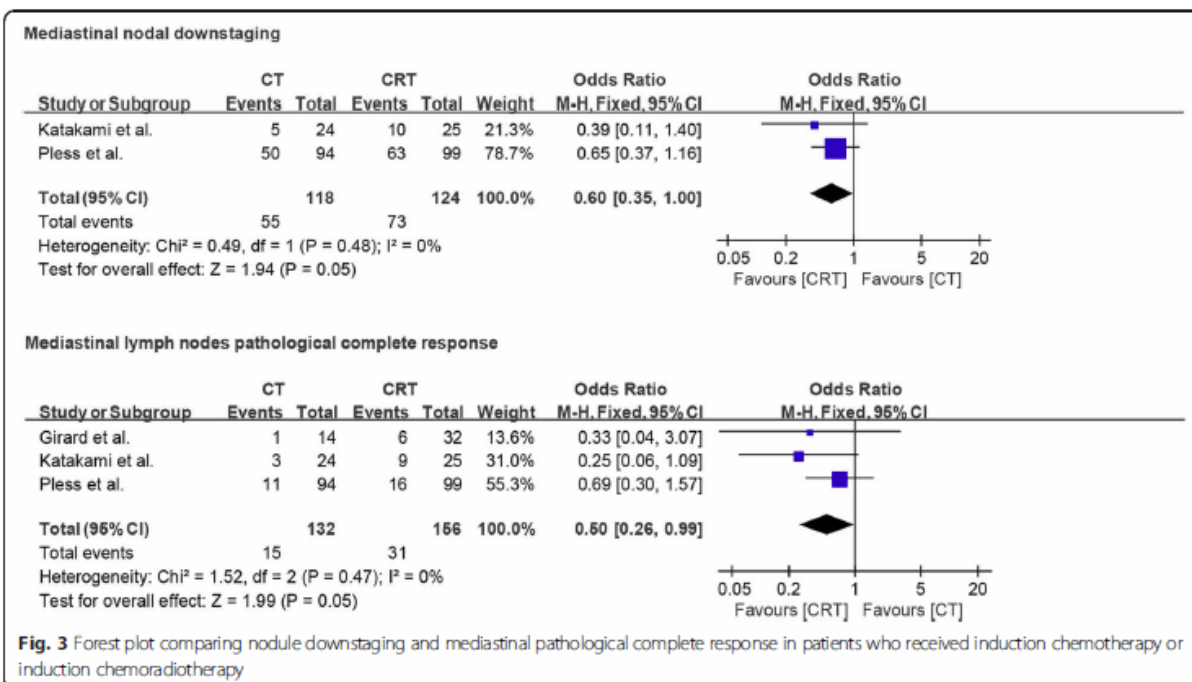
Qualität der Studien:

- The quality of the RCT by Girard et al. was of level B, due to incomplete outcome data that resulted in high attrition bias. However, the other two RCTs were assessed as level A.

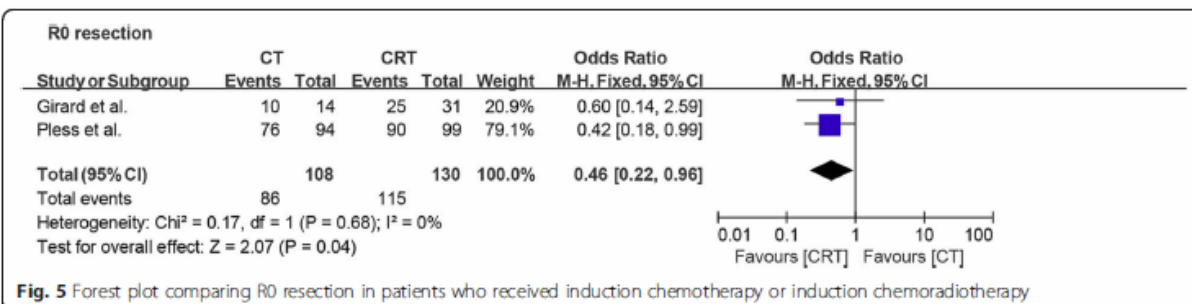
Studienergebnisse:

- The pooled results demonstrated that, in comparison to induction chemotherapy, induction chemoradiotherapy has a significant benefit in tumor response, mediastinal downstaging, and pathological complete response of mediastinal lymph nodes.





- In addition, no more peri-intervention mortality was detected in patients from chemoradiotherapy group, and a higher number of patients from this group had R0 resection.



- However, our results did not show any difference between overall survival and progression-free survival after 2, 4, and 6 years of follow-ups, in patients undergoing radiation therapy vs. induction chemotherapy.

Fazit der Autoren

Preoperative chemoradiotherapy, as compared to chemotherapy alone, can increase the pathological response and mediastinal downstaging in patients with resectable stage IIIA/N2 NSCLC, without increasing peri-interventional mortality. However, it does not improve long-term survival. Going forward, additional high-quality randomized controlled trials should be undertaken to further confirm the validity of our results.

Chen YY et al., 2015 [5]

Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy without radiotherapy in early stage non-small cell lung cancer.

Fragestellung

to assess the effect of postoperative chemotherapy without radiotherapy in early stage patients.

Methodik

Population:

- histologically confirmed NSCLC (including adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and large cell carcinoma) with radically resection;
- pathologic stage I and/or II with an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2 or less;
- no major organ (liver, kidney, or heart) dysfunction;
- no preoperative anticancer treatment;
- no other cancer site besides lung;

Intervention/Komparator:

- surgery plus postoperative chemotherapy versus surgery alone

Endpunkte:

- OS, DFS, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- RCTs published after January 1, 1992 were enrolled

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Fourteen trials with 3,923 patients

Qualität der Studien:

- All RCTs included a statement about randomization, and detailed descriptions were listed in eleven trials. Blinding of participants and personnel assessment was only described in one trial.¹⁴ However, it was not always feasible to blind in studies involving surgery. No quality difference was observed in the included RCTs except for in the study of Strauss et al which had a higher risk than others due to early termination (data not shown).

Studienergebnisse:

- Compared with surgery alone, postoperative chemotherapy significantly improved DFS and OS with HR of 0.71 (P=0.005) and 0.74 (P,0.00001), respectively.

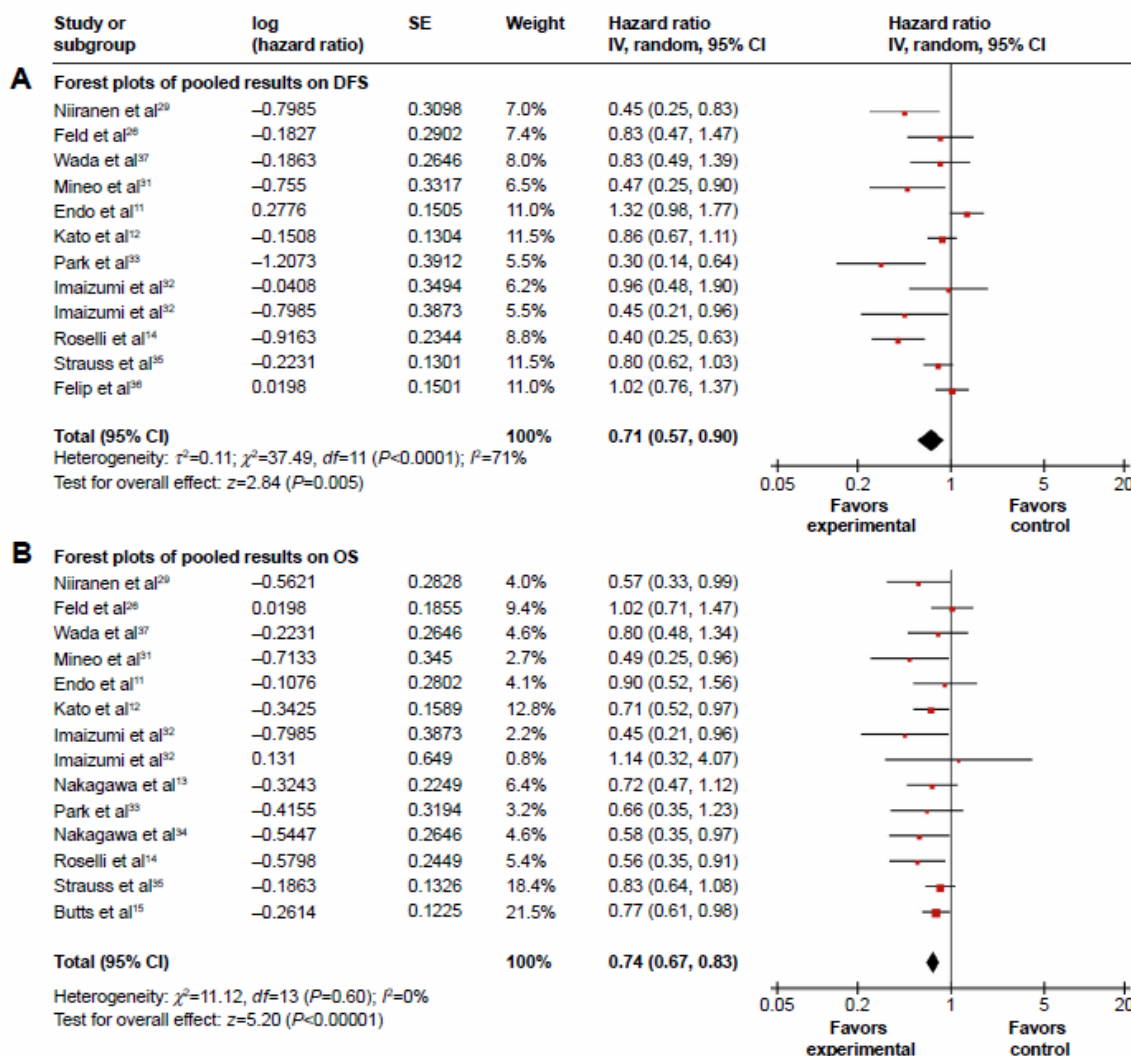


Figure 2 Forest plots of pooled results on DFS (A) and OS (B) comparing chemotherapy and control groups.

Abbreviations: CI, confidence interval; DFS, disease-free survival; IV, inverse variance; OS, overall survival; SE, standard error.

- Subgroup analysis by regimen:
 - o Cisplatin-based chemotherapy showed results consistent with the overall DFS, which favored postoperative chemotherapy (HR: 0.61, 95% CI, 0.47–0.81, $P=0.0005$). There was evidence of publication bias by Egger's test ($P=0.029$). However, single UFT chemotherapy did not show a DFS benefit without publication bias.
 - o Compared with control groups, both cisplatin-based (HR: 0.75, $P=0.0001$) and single UFT (HR: 0.72, $P=0.002$) chemotherapy showed survival benefits in the combined OS analysis. Some evidence of publication bias was identified in DFS analysis of cisplatin-based chemotherapy by Begg's ($P=0.048$) and Egger's tests ($P=0.045$). ITC demonstrated that cisplatin-based chemotherapy had a longer DFS than single UFT chemotherapy (HR: 0.587, 95% CI, 0.387–0.89, $P=0.04$), but it failed to show difference of OS between the two regimen types.
- Subgroup analysis of survival by stage: (...) An evaluation of DFS for stage IA and II patients could not be conducted due to the limited data. (...) In this analysis, the OS data on stage II patients was not sufficient to perform a reliable analysis.

- Grade 3–4 neutropenia, nausea and vomiting, thrombocytopenia, and infection were observed in 16.4%, 10.7%, 2%, and 1.9% of the patients who received cisplatin-based chemotherapy, respectively. Incidence of other adverse effects like sensory neuropathy, anemia, and diarrhea were less than 1%. Incidence of grade 3 or 4 nausea/vomiting and anorexia were observed in 0.8% and 0.7% of the patients who received single UFT chemotherapy, respectively. Only four treatment-related deaths (0.2%) occurred in chemotherapy group (data not shown). These findings indicate that chemotherapy toxicity was mild and well tolerated.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis demonstrates the positive efficacy of postoperative chemotherapy alone in stage I–II, I, and IB NSCLC with mild toxicity, but a significant benefit was not found in IA patients. Meanwhile, this meta-analysis also indicates that efficacy of cisplatin-based chemotherapy is comparable to single UFT chemotherapy in OS, but better than single UFT chemotherapy in DFS; however, further studies are needed to verify these findings in clinical practice. In view of few trials that have assessed the effects of postoperative chemotherapy alone in stage IA and II patients, we suggest that more trials should be conducted to confirm the effectivity of postoperative chemotherapy in stage IA and II NSCLC patients in future.

Zhang T et al., 2018 [21]

Meta-analysis of adjuvant chemotherapy versus surgery alone in T2aN0 stage IB non-small cell lung cancer

Fragestellung

Meta-analysis aimed to compare the effects of adjuvant chemotherapy versus surgery alone in patients with Stage IB NSCLC.

Methodik

Population:

- Patients with NSCLC Stage IB

Intervention:

- Adjuvant platinum-based chemotherapy after surgery

Komparator:

- Surgery alone (included wedge resection, lobectomy and pneumonectomy)

Endpunkte:

- OS, disease-free survival (DFS)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Medline and Cochrane Library from inclusion to July 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Quality of RCTs was independently assessed by two investigators, and discrepancies were resolved by consensus. Using Cochrane approach to analyse the allocation concealment. Investigators evaluated blinding of outcome assessment and adequate description of withdrawals. Randomization method assessed by Jadad et al. Intention to treat analysis was assessed.

Ergebnisse

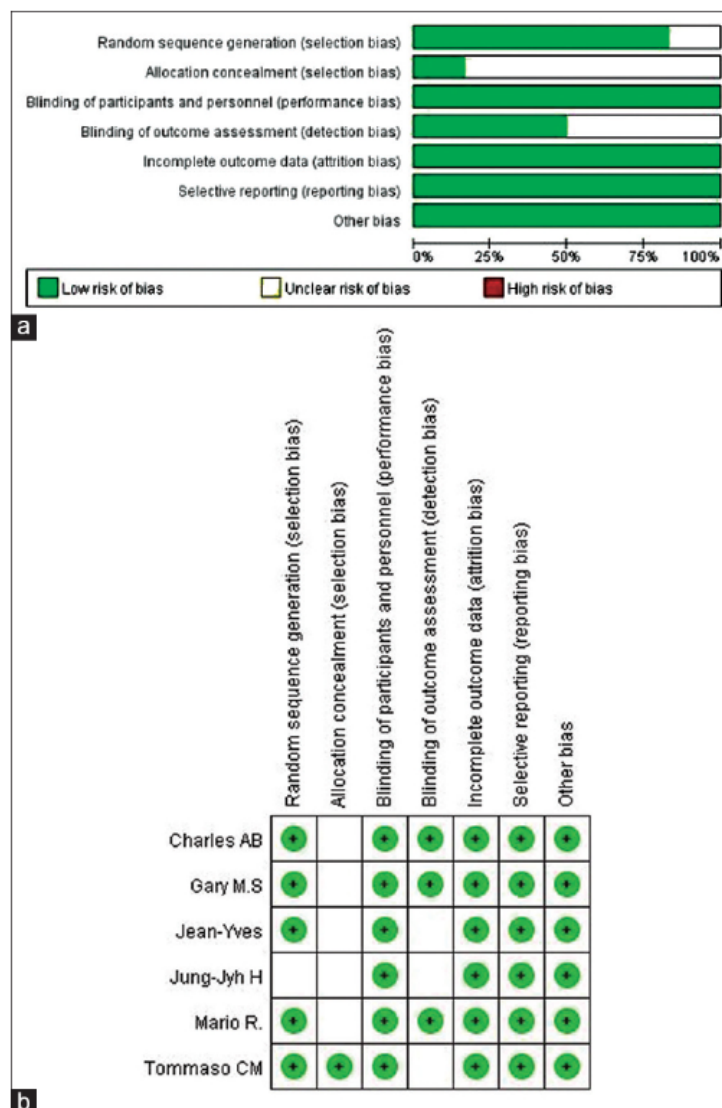
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs, 2007 patients included

Charakteristika der Population:

- Two of the six trials also included patients with stage IB-IIIA and IB-II; OS and DFS of stage IB could not be obtained in these two trials; these data were not included in the meta-analysis
- Meta-analysis based on four trials with 685 patients

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- OS (n= 4 Studien): Adjuvant chemotherapy was beneficial to the patients with stage IB disease, RR = 1,19; 95 %-CI: 1,03-1,37; p = 0,02
- DFS (n= 4 Studien): 5-year DFS RR = 1,36; 95 %-CI: 1,13-1,63; p = 0,001

Anmerkung/Fazit der Autoren

Adjuvant chemotherapy after surgery, as compared with surgery alone, can definitely improve OS and PFS-rates. In other words, distant survival could be prolonged with adjuvant chemotherapy due to decreasing locoregional progression and distant recurrences. Thus, we positively recommend that this treatment strategy should be considered in the patients with Stage IB NSCLC.

Kommentare zum Review

- According to the results heterogeneity tests showed high-level heterogeneity.

3.4 Leitlinien

AWMF, 2018 [10,11]

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

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. S3-Leitlinie; Langversion 1.0.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Therapieempfehlungen des Lungenkarzinoms

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.

LoE/GoR

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80 % follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies

		untreated control groups in RCTs			
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80 % follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

Tabelle 6: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018

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

Tabelle 7: Konsensusstärke

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

Sonstige methodische Hinweise

- Für den Aktualisierungsprozess 2013-2018 erfolgte keine systematische Aufarbeitung und Berücksichtigung existierender evidenzbasierter Leitlinien.

Empfehlungen

Postoperative Chemotherapie

Eine adjuvante Chemotherapie mit einem cisplatinhaltigen Regime führte in 3 randomisierten Studien bei Patienten im Stadium IB-III A (inzidentell) zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit mit einem Anstieg der 5-Jahres Überlebensrate von 4,1 % - 15 %. Dieser Effekt wurde bestätigt durch zwei Metaanalysen, wobei die Datenlage im Stadium IB nicht konsistent ist.

Bei älteren Patienten, Patienten mit Z.n. Pneumonektomie und Patienten im reduzierten Allgemeinzustand war die Verträglichkeit schlechter und die Dosis der applizierten Chemotherapie erniedrigt, so dass auf diese Faktoren genauso wie auf ein postoperatives Zeitintervall von maximal 60 Tagen zu achten ist.

8.20.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendissektion sollten Patienten im Stadium II bzw. IIIA ₁ / IIIA ₂ (vgl. 8.5.1) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie erhalten.	
8.21.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Im Stadium IB wird eine individuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Komorbidität, des Alters und der kardiopulmonalen Funktion empfohlen.	
8.22.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Die adjuvante Chemotherapie sollte nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen.	
8.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	In der adjuvanten Chemotherapie wird die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen empfohlen. In der Mehrzahl der positiven Studien wurde eine Kombination mit Vinorelbin verwendet.	
8.24.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Bei Patienten mit bedeutsamer Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen wird empfohlen, die adjuvante Chemotherapie in einer interdisziplinären Behandlungsgruppe mit entsprechender Erfahrung in der Durchführung von multimodalen Therapien durchführen zu lassen.	

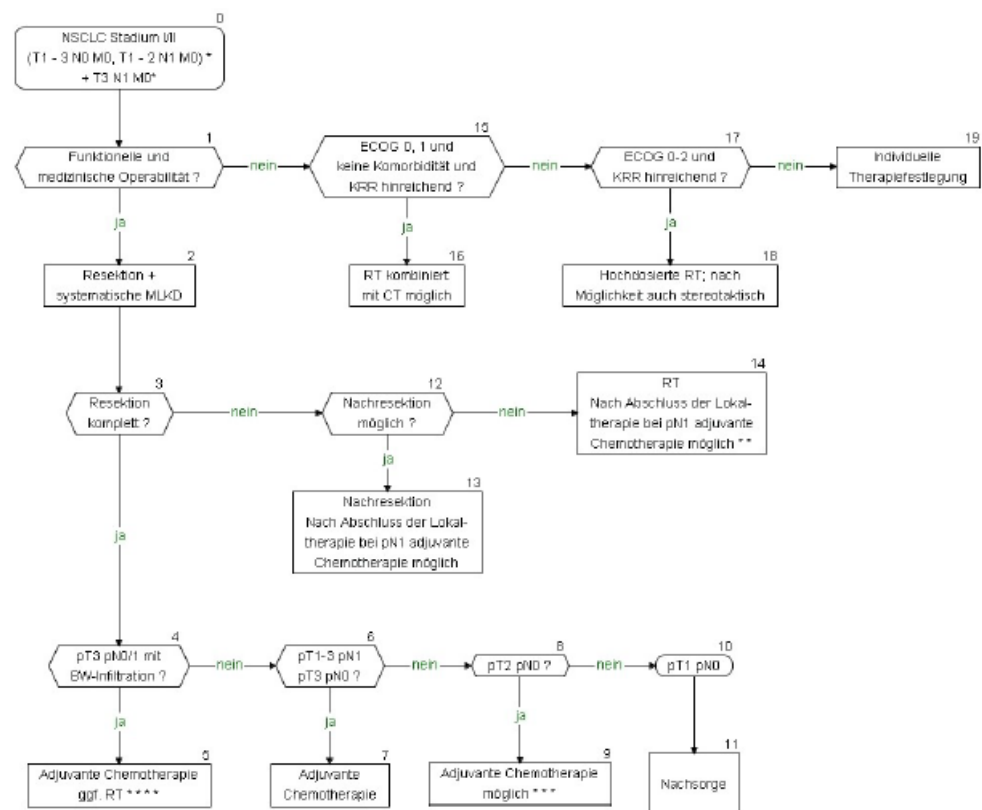
Postoperative Radiotherapie und Radio-/Chemotherapie

Weder eine postoperative Radiotherapie noch eine postoperative Chemoradiotherapie führen nach der vorliegenden Evidenz im Stadium I oder II zu einer Verlängerung der Überlebens- bzw. der rezidivfreien Überlebenszeit.

8.25.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Im Stadium I, II wird nach R0-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie nicht empfohlen.	

8.26.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Im Stadium I, II wird nach R0-Resektion eine simultane adjuvante Chemoradiotherapie nicht empfohlen.	

8.3.6. Algorithmus Stadium I/II + T3N1M0



MLKD: Mediastinale Lymphknotendissektion; RT: Radiotherapie; CT: Chemotherapie, KRR: Kardiorespiratorische Reserve; BW-Infiltration: Brustwandinfiltration.

Operabilität und Resektabilität wird präoperativ seitens Thoraxchirurgie gemeinsam mit Pneumologie beurteilt. Bis auf pT1 pN0 werden alle Patienten postoperativ bzw. bei Inoperabilität in einer interdisziplinären Konferenz (zumindest mit Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie und diagnostischer Radiologie) vorgestellt und das weitere Vorgehen (Indikation Radiotherapie; Indikation Chemotherapie) festgelegt und dokumentiert.

- * sensitiv mediastinal gestagt gemäß Diagnostikkapitel.
- ** pN1 impliziert ein hohes systemisches Rezidivrisiko; nach R0-Resektion profitieren Patienten mit pN1 (pT1-3) am besten von einer adjuvanten Chemotherapie, daher kann diese im Einzelfall auch nach Abschluss der Lokaltherapie bei vorangegangener R1/2-Resektion empfohlen werden.
- *** pT2pN0 zeigt in explorativen Subgruppenanalysen der adjuvanten Therapiestudien keinen konsistenten Überlebensvorteil mit adjuvanter Therapie. Eine Empfehlung kann im Einzelfall ausgesprochen werden.

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

Die ursprünglich von Mountain beschriebene und von der UICC übernommene Stadienunterteilung in IIIA und IIIB unterscheidet technisch **resektable** - jedoch prognostisch ungünstige - Tumorausbreitungen im Stadium IIIA von in der Regel technisch inoperablen Erkrankungsausdehnungen (Stadium IIIB). (...)

Ergänzt 2017: Für die neue TNM-Klassifikation in der 8. Auflage wurden die Subklassen daher neu gruppiert und drei Untergruppen des Stadiums III definiert. **Stadium IIIA umfasst die lokal fortgeschrittenen, im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes jedoch in der Regel resektablen Tumorkonstellationen T1-2 N2, T3 N1 und T4 N0-1**; Stadium IIIB die in der Regel inoperablen Untergruppen T1-2 N3 und T3-4 N2 und Stadium IIIC die lokal fortgeschrittenen Tumorbefunde (T3,4 N3) ohne Rolle für die Chirurgie. (...)

8.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Die Unterscheidung von Subgruppen speziell im Stadium IIIA(N2) ist für Therapiewahl und Prognose von großer Bedeutung.	
8.35.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Eine adjuvante Chemotherapie wird im Stadium III (T1-3) mit inzidentellem N2-Status (IIIA ₁ bzw. IIIA ₂) nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendissektion empfohlen.	
8.36.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Ein Beginn der Chemotherapie nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion wird empfohlen.	
8.37.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	In der adjuvanten Chemotherapie wird die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen empfohlen. In der Mehrzahl der positiven Studien wurde eine Kombination mit Vinorelbin verwendet.	

8.38.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Bei Patienten mit bedeutsamer Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen wird empfohlen, die adjuvante Chemotherapie in einem interdisziplinär ausgerichteten Behandlungskontext mit entsprechender Erfahrung in der Durchführung von multimodalen Therapien durchführen zu lassen.	
8.39.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Für Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA ₁ bzw. IIIA ₂ sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung geprüft werden.	
8.40.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Die Bestrahlung sollte bis spätestens 4 Wochen nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie beginnen und eine Dosis von 50 – 60 Gy nach CT gestützter 3-dimensionaler Bestrahlungsplanung umfassen. Komorbiditäten müssen bei diesem Vorschlag ausreichend berücksichtigt werden.	
8.41.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Patienten im Stadium IIIA ₃ sollten präferentiell im Rahmen von Studien zur weiteren Definition des Therapiealgorithmus behandelt werden.	
8.42.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Außerhalb von Studien können Patienten im Stadium IIIA₃ und technisch resektabler Tumorausdehnung individuell mit einem Induktionsprotokoll (Induktionschemotherapie oder Induktionschemostrahlentherapie) behandelt und anschließend operiert werden. Grundsätzlich erfordern solche Behandlungsansätze zur sicheren Indikationsstellung vor Therapiebeginn eine interdisziplinäre Diskussion und Festlegung (zumindest Beteiligung von Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie und Radioonkologie und diagnostischer Radiologie). Präoperativ soll die Indikation zur Resektion im interdisziplinären Kontext gleichermaßen überprüft werden. Die Durchführung sollte an Zentren mit entsprechender Erfahrung und hinreichendem Behandlungsvolumen erfolgen.	

8.43.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	In den Subgruppen T4N0 und T4N1 (jeweils Stadium IIIA) ist die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei medizinischer und funktioneller Operabilität in folgenden Fällen möglich: Karinabefall, resektabler Trachealbefall, resektabler Befall des Atrium, Infiltration der V. cava oder der Pulmonalarterie, ipsilobäre Metastase im tumortragenden Lungenlappen.	
8.44.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Nach Operation und R0-Resektion sollte im Stadium IIIA ₃ bei alleiniger Induktionschemotherapie eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Bei Induktionschemoradiotherapieprotokollen sollten nach R0-Resektion keine weitere postoperative Radiotherapie durchgeführt werden.	
8.45.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Patienten im Stadium IIIA ₃ – insbesondere bei multiplem N2-Befall – können gleichermaßen mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie (definitive Chemo-/Radiotherapie) behandelt werden.	

Erläuterungen:

- Adjuvante Radiotherapie: Eine adjuvante Chemotherapie wird im Stadium IIIA mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) empfohlen. Für Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation für eine postoperative Mediastinalbestrahlung geprüft werden. Die Bestrahlung sollte etwa 4 Wochen nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie beginnen und eine Dosis von 50–60 Gy nach CT gestützter 3-dimensionaler Bestrahlungsplanung umfassen. Komorbiditäten müssen bei diesem Vorschlag ausreichend berücksichtigt werden.
- In dem Stadium IIIA (T4N0/1) ist die primäre Operation bei medizinischer und funktioneller Operabilität in folgenden Fällen möglich: Karinabefall, minimaler Trachealbefall, minimaler Befall des rechten Atrium, Infiltration der V. cava oder der Pulmonalarterie, ipsilobäre Metastase im tumortragenden Lungenlappen.

(...)

- Therapiewahl
 - o Chemotherapie: Die weitaus meisten Daten sind bisher für Cisplatin-basierte Chemotherapieschemata publiziert worden. Routinemäßiger Einsatz Carboplatin-basierter Protokolle ist hinsichtlich Effektivität insbesondere in der simultanen Therapiephase mit der Strahlentherapie in diesem Zusammenhang noch nicht ausreichend abgesichert. Präliminäre Daten sind für neuere Chemotherapiekombinationen (Cisplatin/Paclitaxel, Cisplatin/Vinorelbin) mitgeteilt worden. Abschließend dürfte die größte Datenbasis für eine Kombination aus Cisplatin und Etoposid vorhanden sein.
 - o Radiotherapie: Die präoperativ eingesetzte Strahlentherapie verwendet typische Dosen zwischen 40 und 50 Gy. Konventionelle Fraktionierungen (1,8 bzw. 2,0 Gy pro die, qd)

sind beschrieben worden, ebenfalls aber auch hyperfraktioniert akzelerierte Radiotherapieverfahren (45 Gy, 2 x 1,5 Gy, bid). Ein Standard-Behandlungsprotokoll kann derzeit nicht abgeleitet werden.

- o Chemoradiotherapie: Die weitaus meisten klinischen Daten liegen bisher für die Kombination aus zwei Zyklen Cisplatin und Etoposid mit Strahlentherapie bis 45 Gy vor.
- Zusammenfassung und Empfehlungen: Eine präoperative Chemoradiotherapie ist im Stadium IIIA₃ durchführbar und führt im Vergleich zur alleinigen präoperativen Chemotherapie wohl zu höheren klinischen und histopathologischen Ansprechraten ohne dass bisher ein signifikanter Überlebensvorteil gesichert werden konnte. Eine Überlegenheit gegenüber einer definitiven simultanen Chemoradiotherapie ist hinsichtlich des Gesamtüberleben nicht ableitbar; allerdings zeigte bei primär resektablen Patienten ein Ansatz aus Radio-/Chemotherapie gefolgt von Operation im Vergleich zur definitiven Radio-/Chemotherapie ohne Operation eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Evidenzgrad 1b). Damit verbunden sind jedoch auch nennenswerte Morbiditäts- und Letalitätsraten – insbesondere in Verbindung mit einer Pneumonektomie. Daher bedürfen solche Behandlungsansätze vor Therapiebeginn der interdisziplinären Diskussion und Festlegung (Beteiligung von Pneumologie, Thoraxonkologie, Thoraxchirurgie und Radioonkologie). Letztlich sollte die Durchführung an Zentren mit entsprechender Erfahrung und hinreichendem Behandlungsvolumen gebunden sein.

Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie im Stadium III

8.50.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Patienten im Stadium IIIA ₃ – insbesondere bei multiplem N2-Befall – können mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie (definitive Chemo-/Radiotherapie) behandelt werden.	

8.51.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Patienten im Stadium IIIA ₄ / IIIB sollten – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten.	

8.52.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Für selektionierte Patienten im Stadium IIIA ₄ / IIIB kann im begründeten Ausnahmefall ein multimodaler Behandlungsansatz unter Integration der Operation (möglichst nur in Studien) erfolgen.	

8.53.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Im direkten Vergleich ist bei geeigneten Patienten die simultane Radio-/Chemotherapie der sequentiellen überlegen. Bei der Patientenselektion ist auf Komorbiditätsspektrum und Allgemeinzustand zu achten.	
8.54.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Die Sequenz von Chemotherapie gefolgt von definitiver Strahlentherapie kann im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie sowohl medianes Überleben als auch 5-Jahresüberlebensraten signifikant verbessern.	
8.55.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Für die sequentielle und simultane Chemostrahlentherapie sollten cisplatinbasierte Chemotherapieprotokolle gewählt werden (Kombinationspartner bei simultaner Therapie in der Regel Etoposid oder Vincaalkaloid).	
8.56.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad B	Sowohl bei der sequentiellen als auch simultanten Behandlung werden typischerweise zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie (Zyklusintervall 3-4 Wochen) appliziert.	
8.57.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad D	Angesichts des hohen systemischen Rezidivrisikos nach definitiver Chemostrahlentherapie kann im Einzelfall eine konsolidierende platinbasierte Kombinationschemotherapie aufgrund der im historischen Vergleich vielversprechenden Daten des Kontrollarms in einer multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie (INT 0139) durchgeführt werden.	
8.58.	Evidenzbasierte Empfehlung	2010
Empfehlungsgrad A	Im Vergleich zur alleinigen simultanen Chemo- / Radiotherapie ist der Stellenwert einer zusätzlichen konsolidierenden Chemotherapie in randomisierten Studien bisher nicht belegt. Die zusätzliche Konsolidierung in Form der Monotherapie mit einem Taxan nach stattgehabter Radio-/Chemotherapie führt zu deutlicher und inakzeptabler Toxizität und wird nicht empfohlen.	

Erläuterungen:

- Patienten im Stadium IIIA4/IIIB sollten – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten.

- Die Chemotherapie simultan zur Strahlentherapie verbessert im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie sowohl medianes Überleben als auch 5-Jahresüberlebensraten signifikant und klinisch relevant. Bei der Patientenselektion ist auf Komorbiditätsspektrum und Allgemeinzustand zu achten.
- Die Sequenz von Chemotherapie gefolgt von definitiver Strahlentherapie kann im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie sowohl medianes Überleben als auch 5-Jahresüberlebensraten signifikant verbessern. Im direkten Vergleich ist bei geeigneten Patienten die simultane Radio-/ Chemotherapie der sequentiellen Therapie überlegen.
- Präferentiell sollten cisplatinbasierte Chemotherapieprotokolle für die simultane wie auch sequentielle Chemostrahlentherapie gewählt werden (z.B. Cisplatin/Etoposid oder Cisplatin/Vincaalkaloid). Während der definitiven Chemostrahlentherapie sollten zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie im Abstand von 3-4 Wochen appliziert werden. Die fortlaufende (wöchentlich bzw. täglich) niedrig dosierte Chemotherapie simultan zur Bestrahlung wird außerhalb von Studien nicht bzw. nur dann empfohlen, wenn weder ein simultaner noch ein sequentieller Therapie-ansatz mit einem Zyklusintervall von 3-4 Wochen aufgrund von Komorbidität möglich ist.
- Die Strahlentherapie sollte eine Dosis zwischen 60 und 66 Gy bei einmal täglicher Fraktionierung haben. Die Zeitdauer hängt von der Einzelfraktionierung ab und liegt bei 6-7 Wochen. Eine Unterbrechung der Strahlentherapie sollte vermieden werden.
- Für eine zusätzliche konsolidierende Chemotherapie nach definitiver Chemostrahlentherapie existieren bislang keine randomisierten Daten, die einen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens nachweisen. Eine Monotherapie mit Taxan als Konsolidierungsbehandlung nach definitiver Chemostrahlentherapie verbesserte nicht die Überlebensergebnisse und erhöhte signifikant Mortalität/ Morbidität.

NICE, 2019 [16]

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Lung cancer: diagnosis and management

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Treatment recommendations for Lung Cancer.

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.

LoE/GoR

- Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse (je nach Bedarf formal oder informal) - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - GoR schlagen sich in den Formulierungen wider "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations." Interventionen werden mittels GRADE-Methodik bewertet und in SoF-Tabellen dargestellt.

Recommendations

Radical radiotherapy for people not having surgery

- (...) 1.4.27 For people with stage I-IIA (T1a-T2b, N0, M0) NSCLC who decline surgery or in whom any surgery is contraindicated, offer SABR. If SABR is contraindicated, offer either conventional or hyperfractionated radiotherapy. [2019]
- 1.4.28 For eligible people with stage IIIA NSCLC who cannot tolerate or who decline chemoradiotherapy (with or without surgery), consider radical radiotherapy (either conventional or hyperfractionated). [2019]
- 1.4.29 For eligible people with stage IIIB NSCLC who cannot tolerate or who decline chemoradiotherapy, consider radical radiotherapy (either conventional or hyperfractionated). [2019]

Combination treatment for non-small-cell lung cancer

- 1.4.32 Consider chemoradiotherapy for people with stage II or III NSCLC that are not suitable for or decline surgery. Balance potential benefit in survival with the risk of additional toxicities. [2011]

- 1.4.33 Ensure that all people for whom multimodality treatment is potentially suitable (surgery, radiotherapy and chemotherapy in any combination) are assessed by a thoracic oncologist and by a thoracic surgeon. [2011]
- 1.4.34 Offer postoperative chemotherapy to people with good performance status (WHO 0 or 1) and T1a–4, N1–2, M0 NSCLC. [2011]
- 1.4.35 Consider postoperative chemotherapy for people with good performance status (WHO 0 or 1) and T2b–4, N0, M0 NSCLC with tumours greater than 4 cm in diameter. [2011]
- 1.4.36 Offer a cisplatin-based combination chemotherapy regimen for adjuvant chemotherapy. [2011]
- 1.4.37 For people with stage I–II NSCLC that are suitable for surgery, do not offer neoadjuvant treatment outside a clinical trial. [2011, amended 2019]
- 1.4.38 Ensure eligible people have the benefit of detailed discussion of the risks and benefits of adjuvant chemotherapy. [2011]
- 1.4.39 Treat Pancoast tumours in the same way as other types of NSCLC. Offer multimodality therapy according to resectability, stage of the tumour and performance status of the person. [2011]
- 1.4.40 For people with operable stage IIIA–N2 NSCLC who can have surgery and are well enough for multimodality therapy, consider chemoradiotherapy with surgery. [2019]
- 1.4.41 Discuss the benefits and risks with the person before starting chemoradiotherapy with surgery, including that:
 - o chemoradiotherapy with surgery improves progression-free survival
 - o chemoradiotherapy with surgery may improve overall survival. [2019]
- 1.4.42 For people with stage IIIA–N2 NSCLC who are having chemoradiotherapy and surgery, ensure that their surgery is scheduled for 3 to 5 weeks after the chemoradiotherapy. [2019]

Kris MG et al., 2017 [8]

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update

Siehe auch: Bradbury, P. et al. (2017) [2]

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

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:

- To update the evidence base, a search for any additional adjuvant radiation therapy trials that were published between March 2013 and June 2016 was conducted.

LoE/GoR

Type of Recommendation	Definition
Evidence-based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in an online data supplement.
Informal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak").
No Recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with no or minor exceptions; c) minor or no concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with minor and/or few exceptions; c) minor and/or few concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: a) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, but with important exceptions; c) concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Recommendations

- Adjuvant systemic therapy for NSCLCs:

- o Recommendation 1.1. Stage IA: Adjuvant chemotherapy is not recommended (Type: Evidence based and Panel consensus; Harms outweigh benefits; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).
- o Recommendation 1.2. Stage IB: Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is not recommended for routine use. A postoperative multimodality evaluation, including a consultation with a medical oncologist, is recommended to assess benefits and risks of adjuvant chemotherapy for each patient. Factors other than tumor stage to consider when making a recommendation for adjuvant chemotherapy are outlined after the adjuvant systemic therapy section of this guideline (Type: Evidence based and Panel consensus; Benefits outweigh harms, especially in patients with larger tumors; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate).
- o Recommendation 1.3. Stages IIA/B and IIIA: Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is recommended (Type: Evidence based and Panel consensus; Benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong).
- Adjuvant radiation therapy for NSCLCs:
 - o Recommendation 2.1. Stages IA/B and IIA/B: Adjuvant radiation therapy is not recommended (Type: Evidence based and Panel consensus; Harms outweigh benefits; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Strong).
 - o Recommendation 2.2. Stage IIIA (N2): Adjuvant radiation therapy is not recommended for routine use. A postoperative multimodality evaluation, including a consultation with a radiation oncologist, is recommended to assess benefits and risks of adjuvant radiotherapy for each patient with N2 disease (Type: Evidence based and Panel consensus; Benefits outweigh harms; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate).

Australian Government Cancer Council Australia, 2017 [1]

Australian Government Cancer Council Australia

Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

What is the role of chemotherapy before surgery in the treatment of operable stage II NSCLC?

What is the clinical benefit of the addition of surgery to definitive chemoradiotherapy in stage IIIA (N2) NSCLC?

What is the clinical benefit of neoadjuvant chemotherapy for patients with stage III operable 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.

LoE/GoR

Grade of recommendation	Description
A	Body of evidence can be trusted to guide practice
B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution
PP (practice point)	Where no good-quality evidence is available but there is consensus among Guideline committee members, consensus-based guidance points are given, these are called "Practice points"

Level of evidence was assigned according to the following criteria from the NHMRC Evidence Hierarchy^[1]:

Level	Intervention	Diagnosis	Prognosis	Aetiology	Screening
I	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies
II	A randomised controlled trial	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among consecutive patients with a defined clinical presentation	A prospective cohort study	A prospective cohort study	A randomised controlled trial
III-1	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among non-consecutive patients with a defined clinical presentation	All or none	All or none	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)
III-2	A comparative study with concurrent controls: ■ Non-randomised, experimental trial ■ Cohort study ■ Case-control study ■ Interrupted time series with a control group	A comparison with reference standard that does not meet the criteria required for Level II and III-1 evidence	Analysis of prognostic factors amongst untreated control patients in a randomised controlled trial	A retrospective cohort study	A comparative study with concurrent controls: ■ Non-randomised, experimental trial ■ Cohort study ■ Case-control study

Recommendations

What is the role of radiotherapy after surgery in the treatment of operable stage I NSCLC?

Recommendation	Grade
In patients who have had complete resection of stage I NSCLC, postoperative radiotherapy is not recommended. Last reviewed December 2015	A

Practice point(s)
In the absence of any evidence regarding the treatment of incompletely resected stage I disease (positive margins) unsuitable for further surgery, expert consensus opinion recommends that radiotherapy be given to the site of residual disease using the same dose and technique as if no resection had been performed. Last reviewed December 2015

What is the role of postoperative radiotherapy (PORT) in resected stage III NSCLC?

Recommendation	Grade
Post-operative radiation therapy in patients with pN2 disease is not recommended for routine use because of the lack of prospective randomised clinical trial data demonstrating an improvement in survival. The use of PORT could be considered in selected patients with pN2 disease. Last reviewed December 2015	C

Practice point(s)
Post-operative radiation therapy may be considered in the setting of a positive margin. Last reviewed December 2015

What is the role of prophylactic cranial irradiation in patients with stage III NSCLC?

Recommendation	Grade
In patients with stage III NSCLC, the use of prophylactic cranial irradiation is not recommended. Last reviewed December 2015	B

What is the clinical benefit of adjuvant chemotherapy for patients with stage III operable NSCLC?

Recommendation	Grade
Patients who have a good performance status (WHO 1, 2) and completely resected stage III non-small cell lung cancer should be offered adjuvant cisplatin-based chemotherapy. Last reviewed December 2015	A
Patients with superior sulcus NSCLC may be considered for induction chemoradiotherapy. Last reviewed December 2015	C

Practice point(s)
Caution is advised in recommending adjuvant cisplatin-based chemotherapy to good performance status patients who are 70 years of age or older and/or who have clinically significant cardio-respiratory or renal co-morbidities. Last reviewed December 2015

Patients with resectable stage III non-small cell lung cancer, who are being considered for preoperative chemotherapy and surgery or surgery and postoperative chemotherapy, should have their treatment plan reviewed in a lung cancer-specific multidisciplinary meeting. The recommended treatment plan may need to be individualized to take account of such patient-specific factors as treatment preference, availability and timing of surgery, and geographically remote location.

Last reviewed December 2015

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2020) am 07.01.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
2	(((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from January 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 07.01.2020

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]
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 lesions*[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 studies[pt] OR validation studies[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 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 ("2015/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.01.2020

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]
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 lesions*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(((#5) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Australian Government Cancer Council Australia.** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer [online]. 08.2017. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2017. [Zugriff: 02.03.2020]. URL: http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations&printable=yes.
2. **Bradbury P, Sivajohanathan D, Chan A, Kulkarni S, Ung Y, Ellis PM.** Postoperative adjuvant systemic therapy in completely resected non-small-cell lung cancer: A systematic review. Clin Lung Cancer 2017;18(3):259-273 e258.
3. **Burdett S, Rydzewska L, Tierney J, Fisher D, Parmar M, Arriagada R, et al.** Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(10):Cd002142. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002142.pub4>.
4. **Chen Y, Peng X, Zhou Y, Xia K, Zhuang W.** Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. World J Surg Oncol 2018;16(1):8.
5. **Chen YY, Wang LW, Wang SY, Wu BB, Wang ZM, Chen FF, et al.** Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy without radiotherapy in early stage non-small cell lung cancer. Onco Targets Ther 2015;8:2033-2043.
6. **Cheng H, Li XJ, Wang XJ, Chen ZW, Wang RQ, Zhong HC, et al.** A meta-analysis of adjuvant EGFR-TKIs for patients with resected non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2019;137:7-13.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung – AM-RL. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Teil A; Ziffer III: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 03.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2218/AM-RL_2020-03-20_iK-2020-08-01_AT-31-07-2020-B4.pdf.
8. **Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB, Azzoli CG, Ellis PM, et al.** Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I to IIIA completely resected non-small-cell lung cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2017;35(25):2960-2974.
9. **Lei T, Xu XL, Chen W, Xu YP, Mao WM.** Adjuvant chemotherapy plus radiotherapy is superior to chemotherapy following surgical treatment of stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer. Onco Targets Ther 2016;9:921-928.
10. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 02.03.2020]. URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_1.0.pdf.

11. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007. Berlin (GER): 2018. [Zugriff: 02.03.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
12. **Li R, Yang G, Tian Y, Tian D.** Comparing the benefits of postoperative adjuvant chemotherapy vs. observation for stage IB non-small cell lung cancer: a meta-analysis. J Thorac Dis 2019;11(7):3047-3054.
13. **Liu T, He Z, Dang J, Li G.** Comparative efficacy and safety for different chemotherapy regimens used concurrently with thoracic radiation for locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. Radiat Oncol 2019;14(1):55.
14. **Liu T, Mu Y, Dang J, Li G.** The role of postoperative radiotherapy for completely resected pIIIA-N2 non-small cell lung cancer patients with different clinicopathological features: a systemic review and meta-analysis. J Cancer 2019;10(17):3941-3949.
15. **Lu D, Wang Z, Liu X, Feng S, Dong X, Shi X, et al.** Differential effects of adjuvant EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with different stages of non-small-cell lung cancer after radical resection: an updated meta-analysis. Cancer Manag Res 2019;11:2677-2690.
16. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. 03.2019. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 02.03.2020]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>.
17. **Qie S, Li Y, Shi HY, Yuan L, Zhang X.** S-1 plus cisplatin with concurrent radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer: A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials. Medicine (Baltimore) 2018;97(50):e13441.
18. **Raphael J, Vincent M, Boldt G, Shah PS, Rodrigues G, Blanchette P.** Adjuvant epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in resected non-small cell lung cancer (NSCLC): A systematic review and meta-analysis. Am J Clin Oncol 2019;42(5):440-445.
19. **Tang W, Li X, Xie X, Sun X, Liu J, Zhang J, et al.** EGFR inhibitors as adjuvant therapy for resected non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. Lung Cancer 2019;136:6-14.
20. **Zhang H, Zhang DX, Ju T, Zhou J.** The effect of postoperative radiotherapy on the survival of patients with resectable stage III-N2 non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Neoplasma 2019;66(5):717-726.
21. **Zhang T, Guo Q, Zhang Y, Liu Z, Zhou S, Xu S.** Meta-analysis of adjuvant chemotherapy versus surgery alone in T2aN0 stage IB non-small cell lung cancer. J Cancer Res Ther 2018;14(1):139-144.
22. **Zhao Y, Wang W, Liang H, Yang CJ, D'Amico T, Ng CSH, et al.** The optimal treatment for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. Ann Thorac Surg 2019;107(6):1866-1875.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5.
Kapitel § 7 Abs. 6**

2020-B-218

Kontaktadressen

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (ATO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

...als Monotherapie ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz “ zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) mit und ohne vorausgegangener adjuvanter Chemotherapie“?
Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Die Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms [NSCLC] erfolgt stadienabhängig. Nach vollständiger Tumorresektion (R0 Resektion) in den Stadien II – III sowie im Stadium IB wird eine adjuvante, Cisplatin-haltige Chemotherapie empfohlen. Sie führt zu einer signifikanten Steigerung der 5-Jahresüberlebensraten. Im Falle einer N2 Metastasierung wird in der Regel nach der adjuvanten Chemotherapie eine mediastinale Bestrahlung zur Verbesserung der lokalen Kontrolle empfohlen.

Die Empfehlungen für die adjuvante, systemische Therapie nach vollständiger Tumorresektion gelten für die gesamte Gruppe der NSCLC, ohne Differenzierung nach Histologie, Immunhistologie oder molekulargenetischen Aberrationen. Der Wert einer adjuvanten Systemtherapie mit molekular-zielgerichteten bzw. immunologisch aktiven bzw. antiangiogenen Arzneimitteln war bisher nicht gesichert. Eine gezielte, adjuvante Systemtherapie wird in den aktuellen Empfehlungen der relevanten Leitlinien nicht empfohlen. Dies betrifft auch die aktivierenden EGFR-Mutationen.

Behandlungsstandard als Basis der vergleichenden Bewertung eines neuen Arzneimittels nach vollständiger Tumorresektion bei Patienten mit NSCLC in den Stadien IB, II und III mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) ist die adjuvante Chemotherapie. Standard bei Patienten mit Kontraindikationen gegen die adjuvante Chemotherapie oder nach Abschluss einer adjuvanten Chemotherapie ist ein abwartendes Verhalten. Bei mediastinalem Lymphknotenbefall erfolgt ggf. zusätzlich eine perkutane Strahlentherapie des Mediastinums.

Kontaktadressen

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (ATO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

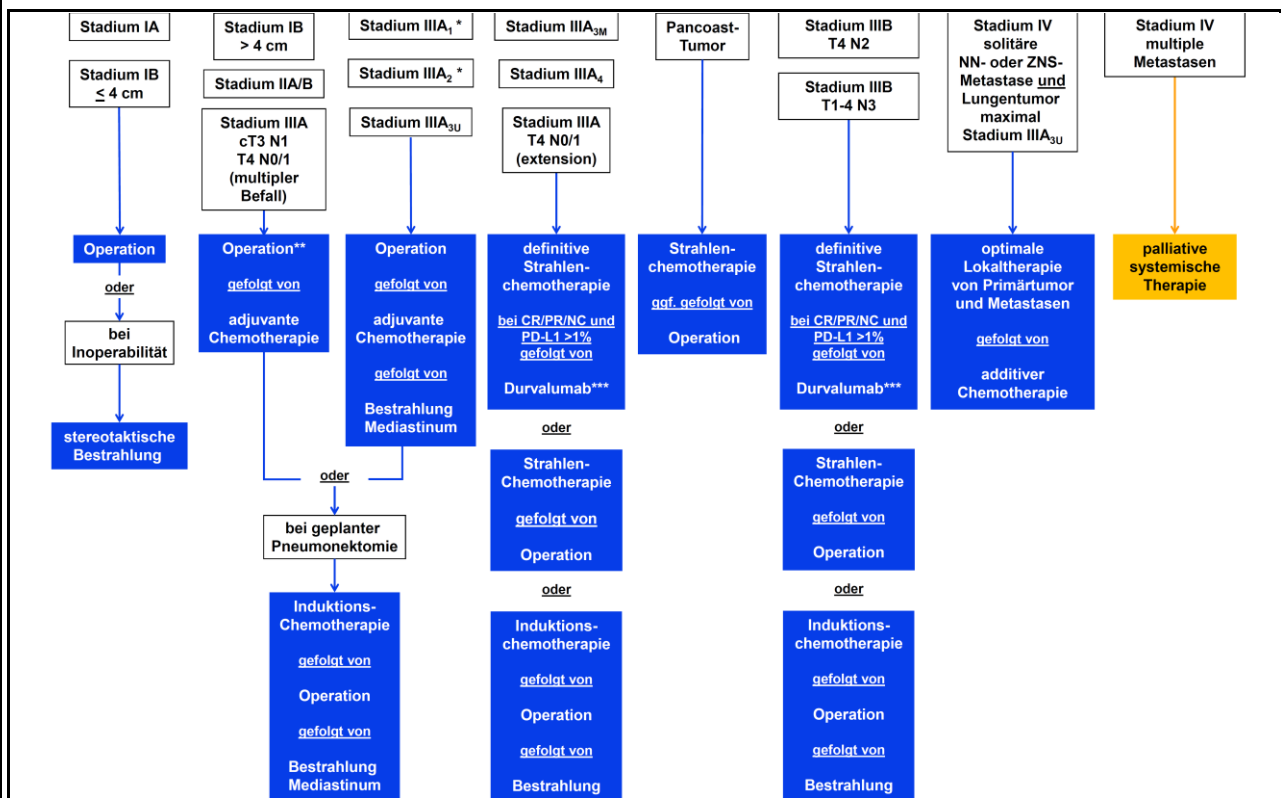
Indikation gemäß Beratungsantrag

...als Monotherapie ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).

Stand des Wissens

Die Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms [NSCLC] erfolgt stadienabhängig [1 - 4], siehe [Abbildung 1](#).

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



Legende: → kurative Intention; → palliative Intention;

Kontaktadressen
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)
Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (ATO)
Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)
Indikation gemäß Beratungsantrag
...als Monotherapie ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).
* klinische Stadien; ** individuelle Konzepte bei den Stadien IIIA cT3N1 und T4N0/1 in Abhängigkeit von den benachbarten, infiltrierten Strukturen (z. B. Wirbelkörper, Mediastinum, große Gefäße) *** siehe Lungenkarzinom Zulassung; Zulassung in der Schweiz unabhängig vom PD-L1 Status Zahlreiche randomisierte Studien wurden in den vergangenen 35 Jahren zur Verbesserung der Überlebensraten nach vollständiger Tumorresektion durchgeführt. Einschlusskriterien, Zusammensetzung der Patientenkollektive, Therapieschemata und Nachbeobachtungszeiten variieren [5-7]. Aus den Ergebnissen der einzelnen Studien, aus Metaanalysen und aus Subgruppenanalysen können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden: • Adjuvante Chemotherapie führt zu einer signifikanten Steigerung der 5-Jahresüberlebensraten bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom der Stadien II – III nach einer R0 Resektion, sowie im Stadium IB bei Tumoren >4 cm. • Der Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie ist nicht auf bestimmte Altersgruppen beschränkt. Es liegen jedoch keine ausreichenden Daten für Patienten >75 Jahre vor. • Die adjuvante Chemotherapie sollte 4 – 8 Wochen nach der Operation beginnen. Ein Vorteil ist nur belegt, wenn die Chemotherapie innerhalb von 60 Tagen nach der Operation begonnen wird. • Die adjuvante Chemotherapie sollte aus einer Cisplatin-haltigen Kombination bestehen. Der Wert von Carboplatin ist nicht ausreichend belegt. • Die meisten Daten liegen für die Kombination von Cisplatin und Vinorelbin vor, gegeben über 4 Behandlungskurse. Abhängig von Komorbidität, Nebenwirkungen und Zulassungsstatus können andere Cisplatin-haltige Kombinationen gewählt werden, z. B. mit Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin oder Pemetrexed, siehe auch Lungenkarzinom Zulassung und Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle. • Die Kombination der Chemotherapie mit einem Anti-Angiogenese-Inhibitor führt nicht zur Verlängerung der Überlebenszeit bzw. einer Erhöhung der Überlebensrate. • Daten zum Wert von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der adjuvanten Systemtherapie liegen bisher nicht vor. Die Empfehlungen für die adjuvante, systemische Therapie nach vollständiger Tumorresektion gelten für die gesamte Gruppe der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome, ohne Differenzierung nach Histologie. Bei

Kontakt Daten
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)
Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (ATO)
Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)
Indikation gemäß Beratungsantrag
...als Monotherapie ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).
mediastinalem Lymphknotenbefall kann die zusätzliche Strahlentherapie das Risiko eines Lokalrezidivs senken.
Der Wert einer adjuvanten Systemtherapie mit molekular-zielgerichteten bzw. immunologisch aktiven bzw. antiangiogenen Arzneimitteln war bisher nicht gesichert. In der metastasierten Situation stehen für Patienten mit aktivierenden <i>EGFR</i> -Mutationen Tyrosinkinase-Inhibitoren der ersten Generation (Erlotinib, Gefitinib), der zweiten Generation (Afatinib, Dacomitinib) und der dritten Generation (Osimertinib) zur Verfügung [1-4]. TKI sind wirksamer als platinhaltige Chemotherapie und mit weniger Nebenwirkungen belastet. Entscheidend für die Wirksamkeit sind der TKI selbst und die Art der Mutation.
Studien aus dem asiatischen Raum und Metaanalysen geben Hinweise auf eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens durch den Einsatz von TKI in der adjuvanten Situation [8]. Allerdings führte die adjuvante Therapie bisher nicht zu einer Erhöhung der langfristigen Überlebensrate über 2 Jahre hinaus. Die größte prospektiv randomisierte Studie, die in der Indikation durchgeführt wurde (CTONG 1104 im Stadium II und IIA) zeigte einen Vorteil im krankheitsfreien Überleben (HR 0,67), aber im Langzeit-Follow-up keinen Überlebensvorteil nach 5 Jahren (HR 0,92) [5]. Beim diesjährigen ASCO-Kongress wurden die Daten der ADAURA-Studie präsentiert. Bei NSCLC-Patienten mit den EGFR Mutationen del 19 oder L858R im Stadium II – IIIA führt die adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre zu einer Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens [9]. Diese Daten sind noch nicht Gegenstand der aktuellen Empfehlungen in den relevanten Leitlinien. Reife Daten zum Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit stehen aus.
Im Rahmen der ZVT sollten die Qualitätskriterien des Staging (z.B. PET-CT und MRT Schädel) sowie Qualitätskriterien der Operation gefordert werden, wie sie in den Onkopedia- und S3- Leitlinien wiedergegeben sind.
Die häufigsten, aktivierenden EGFR-Mutationen sind del19 und L858R. Bei Patienten mit anderen genetischen <i>EGFR</i> -Aberrationen, sogenannten Uncommon Mutations (UC), wird zwischen TKI-sensitiven und –resistenten Mutationen unterschieden. Da diese selten sind und häufig auch komplexe Aberrationen vorliegen, sind Einzelfallentscheidungen erforderlich. Zu den sensitiven Mutationen gehören:
- G719X Mutation - L861Q Mutation - S768I Mutation - A763_Y764insFQEA Mutation - Exon19 Insertionen - Exon 18 Insertionen und Deletionen (indels)

Kontakt Daten Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (ATO) Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)
Indikation gemäß Beratungsantrag ...als Monotherapie ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der adjuvanten Behandlung „nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) mit und ohne vorausgegangener adjuvanter Chemotherapie“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? Ja, die Empfehlungen zur adjuvanten Chemo- und Strahlentherapie erfolgt stadienabhängig (TNM-7) und nach dem Allgemeinzustand. Darüber hinaus gibt es derzeit keine unterschiedlichen Kriterien. Die Daten in der metastasierten Situation zeigen eine unterschiedliche Sensitivität der verschiedenen EGFR Mutationen gegenüber TKI. Ob dies in der adjuvanten Situation relevant ist, ist unklar.
Der pU plant folgende spezielle Patientenpopulation zu untersuchen (Stage IB, II or IIIA nach dem “Tumor Nodes Metastases (TNM) staging system for lung cancer” (7th edition); eine der beiden häufigen EGFR Mutationen (Deletion in Exon 19 [Ex19del] oder Exon 21 [L858R]) alleine oder in Kombination mit anderen EGFR Mutationen, inklusive der T790M Mutation)? Ergibt sich bei Berücksichtigung dieser Patientencharakteristika bzw. der beschriebenen Behandlungssituation eine andere Vergleichstherapie? Nein <u>Referenzen</u> 1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2019. https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc 2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des

Kontakt Daten
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)
Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (ATO)
Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)
Indikation gemäß Beratungsantrag
...als Monotherapie ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).
Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html 3. Postmus PE, Kerr KM, Outkerk M et al.: Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28 Suppl 4:iv1-iv21, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx222 4. Non-small lung cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2020. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf 5. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Lancet 375:1267-1277, 2010. PMID: 20338627 6. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al.: Cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer. Subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. J Thorac Oncol 5:220-228, 2010. PMID: 20027124 7. Burdett S, Stewart L, Rydzewska L: Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD006157.pub2 8. Cheng H, Li XJ, Wang XJ et al.: A meta-analysis of adjuvant EGFR-TKIs for patients with resected non-small cell lung cancer. Lung Cancer 137:7-13, 2019. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.08.002 9. Herbst RS, Tsuboi M, John T et al.: Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage IB–IIIA EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. ASCO Annual Meeting, Abstract LBA5, 2020. https://meetinglibrary.asco.org/record/191929/abstract

Kontakt Daten
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)
Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (ATO)
Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)
Indikation gemäß Beratungsantrag
...als Monotherapie ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).

Patients must be classified post-operatively as Stage IB, II or IIIA on the basis of pathologic criteria. Staging will be according to the Tumor Nodes Metastases (TNM) staging system for lung cancer (7th edition)

operatively as Stage IB, II or IIIA on the basis of pathologic criteria. Staging will be according to the Tumor Nodes Metastases (TNM) staging system for

operatively as Stage IB, II or IIIA on the basis of pathologic criteria. Staging will be according to the Tumor Nodes Metastases (TNM) staging system for