



Mündliche Anhörung

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

hier: Osimertinib (D-1142)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. Mai 2025
von 11:13 Uhr bis 11:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Specht
Herr PD Dr. Schmid-Bindert
Frau Dr. Glinzer
Frau Fimm

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

Herr Prof. Dr. Griesinger
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr PD Dr. Eberhard

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

Herr Prof. Dr. Huber

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

Herr Dr. Harlin
Herr Stindt

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

Herr Bilyy
Frau Meißner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Herr Dr. Ramming
Frau Glas

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

Frau Dr. Mall
Frau Ponn

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

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 11:13 Uhr

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

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 10. April dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen erhalten: zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, hier Amgen, Janssen-Cilag, MSD Sharp & Dohme und Taiho Oncology Europe, von den Fachgesellschaften: von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein: Frau Specht, Herr PD Dr. Schmid-Bindert, Frau Dr. Glinzer und Frau Fimm, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Griesinger und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr PD Dr. Eberhardt, für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie Herr Professor Dr. Huber, für Taiho Oncology Europe Herr Dr. Harlin und Herr Stindt, für Johnson & Johnson Herr Bilyy und Frau Meißner, für Amgen Herr Dr. Ramming und Frau Glas, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Mall und Frau Ponn sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU das Wort, kurz einzuführen. Danach treten wir die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Frau Specht, bitte.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

und für die Patienten hochrelevant und spiegeln sich auch in den patientenberichteten Endpunkten aus der Studie wider.

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

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

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

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

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

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

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

Wir sehen, dass es bei diesem sehr heterogenen Patientenkollektiv eine Gruppe von Patienten gibt, die nicht rezidiert und potenziell geheilt ist. Wenn man sich das progressionsfreie Überleben der Studie in der Kurve anschaut, dann gibt es ein Plateau, das ungefähr bei 10 bis 15 Prozent im Placebo-Arm liegt. Es deutet sich ein viel höheres Plateau

zwischen 50 und 60 Prozent bei den Patienten an, die Osimertinib bekommen haben. Das heißt, wir haben unter uns diskutiert, ob wir nicht doch über krankheitsfreies Überleben reden dürfen und damit wirklich über Kuration. Das kollidiert aber mit dem initialen Design der Studie. Das ist genau das, was wir damit nicht lösen können.

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

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

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

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

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

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

Was das Durvalumab im Kontrollarm angeht: Ganz klar, das war der Standard gewesen. Wir haben nach Durvalumab-Zulassung gelernt, dass die treiber-mutierten Patienten davon nicht profitieren, sodass wir Stand heute sicherlich einen EGF-Rezeptor-mutierten Patienten sowie einen ALK-positiven Patienten, einen ROS-positiven Patienten, einen RET-positiven Patienten

vermutlich nach Radiochemotherapie nicht mit Durvalumab behandeln könnten. Das war bei der Konzeption und Durchführung der Studie noch nicht so klar.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich wollte kurz etwas zu dem sagen, was Rudi Huber zum Staging gesagt hat, dass das vielleicht nicht ganz adäquat oder unterschiedlich oder sagen

wir heterogen bei dem sowieso etwas heterogenen Patientenkollektiv sein kann. Es gibt eine Auswertung in der Studie, in der man die Patienten, die mit PET-CT, also nach deutschem Standard, gestaged worden sind, versus die Patienten, die nicht mit PET-CT gestaged worden sind, miteinander verglichen hat. Der Effekt betreffend des PFS war exakt identisch. Da gab es keinen Unterschied. Insofern scheint eine Heterogenität im Staging zumindest für die Auswertung oder die Stabilität der Effektivitätsdaten keine Relevanz zu haben. – Vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Unter Studienbedingungen sollte es möglichst vorgesehen worden sein. Das war es nun in der Studie nicht. Deshalb habe ich gerade noch einmal darauf hingewiesen, dass es eine Gruppe mit PET-CT und eine ohne PET-CT gab und dass

aber da kein Unterschied war, was das Staging angeht. Dennoch, ganz klar, was Herr Eberhardt gesagt hat, Patienten vor einem kurativen Konzept sollten ein PET-CT zum Ausschluss von Metastasen bekommen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr PD Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Das hat auch mit der Chronologie zu tun. Wir reden hier von einem Protokoll, das 2017 geschrieben wurde. Durvalumab wurde erst 2018 zugelassen. PD-L1-Testung war da noch nicht Standard, und wir reden über eine zielgerichtete Therapie bei EGFR-mutierten Patienten. Da ist PD-L1-Testung kein Standard. Einschlusskriterium in die LAURA-Studie war ein lokaler EGFR-Test oder, falls nicht möglich, zentral. Aber es wurde kein Gewebe für PD-L1-Testung asserviert. Das wurde auch nicht dokumentiert. Wir haben leider keine Ergebnisse zum PD-L1-Status für diese LAURA-Patienten.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ethische Gründe. Vielen Dank.

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

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

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

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

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

Herr PD Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Ja, es war kein geplantes Cross-Over, sondern es war eine Zurverfügungstellung von Osimertinib. Ich wollte zu Herrn Professor Wörmann noch ergänzen: Je nachdem, welchen Bezug man nimmt, 77 Prozent zu allen Patienten, die diskontinuier waren, oder von allen, die wirklich eine Folgetherapie bekommen haben,

waren es entsprechend mehr, weil es auch Patienten gab, die nicht sofort eine Folgetherapie oder eine Strahlentherapie zum Beispiel bekommen haben. Aber beide Zahlen stimmen.

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

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 11:55 Uhr