

Osimertinib (lokal fortgeschrittenes, inoperables NSCLC)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-03

Version: 1.0

Stand: 10.04.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1973

DOI: 10.60584/A25-03

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Osimertinib (lokal fortgeschrittenes, inoperables NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.01.2025

Interne Projektnummer

A25-03

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-03>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (lokal fortgeschrittenes, inoperables NSCLC); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-03>.

Schlagwörter

Osimertinib, Karzinom – nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

Keywords

Osimertinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Sebastian Sohrab, Neudorfer Lungenpraxis

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Selver Altin
- Katharina Frangen
- Ulrich Grouven
- Tatjana Hermanns
- Simone Johner
- Maximilian Kind
- Katrin Nink
- Veronika Schneck

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Osimertinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Osimertinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.01.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die

entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Sohrab, Sebastian	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.9
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.10
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.14
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15
I 6 Literatur	I.16
I Anhang A Suchstrategien.....	I.17
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.18

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib.....	I.5
Tabelle 3: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib.....	I.9
Tabelle 5: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.15

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BICR	Blinded Independent Central Review (verblindete, unabhängige zentrale Überprüfung)
BSC	Best supportive Care
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
FDG-PET	18F-Fluordeoxyglukose-Positronenemissionstomografie
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
SGB	Sozialgesetzbuch
WHO-PS	World Health Organization-Performance Status

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Osimertinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.01.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren epidermale Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib

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

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
BSC: Best supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in beiden Fragestellungen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU für beide Fragestellungen keine relevante Studie zum direkten Vergleich von Osimertinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Mangels geeigneter Daten stellt der pU in Modul 4 A die Ergebnisse der zulassungsbegründenden RCT LAURA (D5160C0048) dar, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Übereinstimmend mit der Einschätzung des pU ist die Studie LAURA für keine der beiden Fragestellungen geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird nachfolgend begründet.

Vom pU dargestellte Evidenz

LAURA

Die Studie LAURA ist eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Osimertinib gegenüber Placebo.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC (Stadium III) mit überwiegend nicht plattenepithelialer Pathologie (gemäß Version 8 des International Association for the Study of Lung Cancer [IASLC] Staging Manual in Thoracic Oncology), deren Erkrankung während oder nach einer definitiven platinbasierten Chemoradiotherapie (simultan oder sequenziell), welche ≤ 6 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen sein musste, nicht fortgeschritten ist. Die Patientinnen und Patienten mussten eine nachgewiesene Mutation des EGFR-Gens als Exon-19-Deletion oder Exon-21 Substitutionsmutation (L858R), entweder allein oder in Kombination mit anderen EGFR-Mutationen, aufweisen.

In der Studie LAURA wurden 216 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zu einer Behandlung mit Osimertinib (N = 143) oder Placebo (N = 73) randomisiert.

Die Behandlung erfolgte, bis eine objektive radiologische Krankheitsprogression gemäß Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumours(RECIST)-Kriterien 1.1 durch eine verblindete, unabhängige zentrale Überprüfung (BICR) vor der Analyse des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) bestätigt wurde oder andere Abbruchkriterien erfüllt waren, wie z. B. Toxizität oder Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten. Ab Protokoll-Amendment 1 vom 28.02.2020 konnten Patientinnen und Patienten nach der

Krankheitsprogression und sofern nach Abbruch der Studienmedikation keine andere Antikrebstherapie verabreicht wurde (mit Ausnahme von palliativer Radiotherapie), die Behandlung mit Osimertinib (open-label) im Interventionsarm fortsetzen bzw. im Vergleichsarm initiieren. Die offene Behandlung mit Osimertinib konnte so lange fortgesetzt werden, bis Patientinnen und Patienten nach Einschätzung der Ärztin bzw. des Arztes keinen klinischen Nutzen mehr hatten.

Primärer Endpunkt in der Studie LAURA ist das PFS erhoben durch eine BICR. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Fehlende Eignung der vom pU dargestellten Studie LAURA für die Nutzenbewertung

Keine Erhebung des PD-L1-Status in der Studie LAURA

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich 2 Fragestellungen, die sich in Abhängigkeit des PD-L1-Status der Patientinnen und Patienten unterscheiden. Im Rahmen der Studie LAURA wurde der PD-L1-Status jedoch nicht erhoben. Folglich ist eine Zuordnung der Studienpopulation auf die zu bewertenden Fragestellungen (Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ bzw. $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren) nicht möglich.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren (Fragestellung 1), Durvalumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die placebokontrollierte Studie LAURA erlaubt keinen Vergleich von Osimertinib gegenüber Durvalumab. Somit liegen in Modul 4 A, unabhängig vom unbekanntem PD-L1-Status der Studienpopulation, für Fragestellung 1 keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Für Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren (Fragestellung 2) hat der G-BA Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Unabhängig vom unbekanntem PD-L1-Status der Studienpopulation bleibt auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar, ob in der Studie LAURA die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne von BSC adäquat umgesetzt wurde.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für beide Fragestellungen der Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Osimertinib.

Tabelle 3: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren	Durvalumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
 BSC: Best supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren epidermale Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib

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

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
 BSC: Best supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der beiden Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, deren Tumoren Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 in < 1 % der Tumorzellen exprimieren

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in beiden Fragestellungen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Osimertinib (Stand zum 19.11.2024)
- bibliografische Recherche zu Osimertinib (letzte Suche am 18.11.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Osimertinib (letzte Suche am 25.11.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Osimertinib (letzte Suche am 26.11.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Osimertinib (letzte Suche am 23.01.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU für beide Fragestellungen keine relevante Studie zum direkten Vergleich von Osimertinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Mangels geeigneter Daten stellt der pU in Modul 4 A die Ergebnisse der zulassungsbegründenden RCT LAURA (D5160C0048) [2] dar, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Übereinstimmend mit der Einschätzung des pU ist die Studie LAURA für keine der beiden Fragestellungen geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird nachfolgend begründet.

Vom pU dargestellte Evidenz

LAURA

Die Studie LAURA ist eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Osimertinib gegenüber Placebo.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC (Stadium III) mit überwiegend nicht plattenepithelialer Pathologie (gemäß Version 8 des International Association for the Study of Lung Cancer [IASLC] Staging Manual in Thoracic Oncology), deren Erkrankung während oder nach einer definitiven platinbasierten Chemoradiotherapie (simultan oder sequenziell), welche ≤ 6 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen sein musste, nicht fortgeschritten ist. Das NSCLC sollte gemäß Einschlusskriterien histologisch nachgewiesen sein. Die entsprechend der S3-Leitlinie zum

Lungenkarzinom empfohlene Stadieneinteilung mittels bildgebender Verfahren, wie z. B. Ganzkörper 18F-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomografie (FDG-PET) im klinischen Stadium IB bis IIIB [3] war nicht zwingend erforderlich für den Studieneinschluss. Die Patientinnen und Patienten mussten eine nachgewiesene Mutation des EGFR-Gens als Exon-19-Deletion oder Exon-21 Substitutionsmutation (L858R), entweder allein oder in Kombination mit anderen EGFR-Mutationen, aufweisen. Der Nachweis von EGFR-Mutationen erfolgte für Patientinnen und Patienten mit einem bestehenden lokalen EGFR-mutationspositiven Testergebnis mittels eines gewebebasierten CDx-Tests (cobas EGFR Mutation Test v2 oder Foundation One CDx Test) bzw. für Patientinnen und Patienten ohne ein lokales EGFR-Mutationstestergebnis durch zentrale Testung (cobas EGFR Mutation Test v2). Zudem mussten sich Patientinnen und Patienten in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem World Health Organization-Performance Status (WHO-PS) von 0 oder 1 befinden und eine Lebenserwartung von > 12 Wochen aufweisen.

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

Die Behandlung mit Osimertinib im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß der Fachinformation [4]. Andere Antikrebstherapien, Prüfpräparate sowie Radiotherapien waren während der Studienbehandlung nicht erlaubt und starke CYP3A4-Induktoren sollten vermieden werden. Davon abgesehen war in beiden Studienarmen jegliche Begleitmedikation, die für die Behandlung der Patientinnen und Patienten als notwendig erachtet wurde, erlaubt (zu weiteren Einschränkungen der Begleittherapie siehe auch Abschnitt Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).

Die Behandlung erfolgte, bis eine objektive radiologische Krankheitsprogression gemäß Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumours(RECIST)-Kriterien 1.1 durch eine verblindete, unabhängige zentrale Überprüfung (BICR) vor der Analyse des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) bestätigt wurde oder andere Abbruchkriterien erfüllt waren, wie z. B. Toxizität oder Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten. Nach der Analyse des primären Endpunkts PFS wurde die Krankheitsprogression durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt bewertet. Ab Protokoll-Amendment 1 vom 28.02.2020 konnten Patientinnen und Patienten nach der Krankheitsprogression und sofern nach Abbruch der Studienmedikation keine andere Antikrebstherapie verabreicht wurde (mit Ausnahme von

palliativer Radiotherapie), die Behandlung mit Osimertinib (open-label) im Interventionsarm fortsetzen bzw. im Vergleichsarm initiieren. Die offene Behandlung mit Osimertinib konnte so lange fortgesetzt werden, bis Patientinnen und Patienten nach Einschätzung der Ärztin bzw. des Arztes keinen klinischen Nutzen mehr hatten.

Primärer Endpunkt in der Studie LAURA ist das PFS erhoben durch eine BICR. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Fehlende Eignung der vom pU dargestellten Studie LAURA für die Nutzenbewertung

Keine Erhebung des PD-L1-Status in der Studie LAURA

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich 2 Fragestellungen, die sich in Abhängigkeit des PD-L1-Status der Patientinnen und Patienten unterscheiden. Im Rahmen der Studie LAURA wurde der PD-L1-Status jedoch nicht erhoben. Folglich ist eine Zuordnung der Studienpopulation auf die zu bewertenden Fragestellungen (Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ bzw. $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren) nicht möglich. Die Bestimmung des PD-L1-Status im vorliegenden Anwendungsgebiet wird in den Leitlinien im Rahmen der Primärdiagnostik empfohlen [3] bzw. als unverzichtbar für die weitere Therapiestratifizierung bezeichnet [5]. Somit handelt es sich hierbei um eine Standarddiagnostik. Die Möglichkeit, der retrospektiven Nacherhebung des PD-L1-Status (die z. B. im Nutzenbewertungsverfahren des gleichen pU zu Durvalumab Anwendung gefunden hat [6]) adressiert der pU im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung zu Osimertinib nicht.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren

Der G-BA hat für Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren, Durvalumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die placebokontrollierte Studie LAURA erlaubt keinen Vergleich von Osimertinib gegenüber Durvalumab. Somit liegen in Modul 4 A, unabhängig vom unbekanntem PD-L1-Status der Studienpopulation, für Fragestellung 1 keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren

Der G-BA hat für Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren, Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte,

unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

In der placebokontrollierten Studie LAURA waren gemäß Studienprotokoll zwar jegliche Begleitmedikationen, die für die Behandlung von Patientinnen und Patienten als notwendig erachtet wurden, erlaubt. Wenn es medizinisch möglich war, sollte die regelmäßige Einnahme der Begleitmedikation (mit Ausnahme von starken CYP3A4-Induktoren) jedoch während des gesamten Studienzeitraums beibehalten werden. Darüber hinaus war im Rahmen der Studienbehandlung u. a. der Einsatz einer Radiotherapie nicht erlaubt. Inwiefern daraus Einschränkungen im Sinne einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten Behandlung resultieren, ist fraglich. Insgesamt bleibt – ungeachtet des unbekanntes PD-L1 Status der Studienpopulation – auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne von BSC in der Studie LAURA adäquat umgesetzt wurde.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren	Durvalumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BSC: Best supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Lu S, Kato T, Dong X et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. N Engl J Med 2024; 391(7): 585-597. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2402614>.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Langversion 3.0 [online]. 2024 [Zugriff: 13.02.2025]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-007OL>.
4. Astra Zeneca. TAGRISSO 40 mg Filmtabletten, TAGRISSO 80 mg Filmtabletten [online]. 12.2024 [Zugriff: 15.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) [online]. 2025 [Zugriff: 07.02.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erhaltungstherapie) [online]. 2019 [Zugriff: 14.02.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/405/>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(NSCLC OR lung cancer) [Condition or disease] AND (osimertinib OR AZD-9291) [Intervention/Treatment] / Phase: 2, 3, 4, Not applicable

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
osimertinib* OR AZD9291 OR AZD-9291 OR (AZD 9291)

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
osimertinib, AZD9291, AZD-9291 [Contain any of these terms]

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Eine Behandlung mit TAGRISSO sollte durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt initiiert werden.

Wird die Anwendung von TAGRISSO in Betracht gezogen, muss der EGFR-Mutationsstatus (in Tumorproben für die adjuvante Therapie oder für die Therapie lokal fortgeschrittener, inoperabler Tumoren und in Tumor- oder Plasmaproben bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung) mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4 der EPAR-Produktinformation).

Die empfohlene Dosierung von TAGRISSO beträgt 80 mg Osimertinib einmal täglich.

Eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion kann aufgrund individueller Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte erforderlich sein. Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, sollte die Dosis auf 40 mg einmal täglich reduziert werden.

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird nicht empfohlen. Die Behandlung von Patienten mit schwerer und terminaler Niereninsuffizienz sollte mit Vorsicht erfolgen.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Johanniskraut darf nicht zusammen mit TAGRISSO angewendet werden.

Eine schwere, lebensbedrohliche oder tödliche ILD bzw. ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z.B. Pneumonitis) wurden in klinischen Studien bei Patienten beobachtet, die mit TAGRISSO behandelt wurden, einschließlich bei Behandlung mit TAGRISSO nach einer definitiven platinhaltigen Radiochemotherapie. Um eine ILD auszuschließen, sollte eine sorgfältige Prüfung aller Patienten mit einem akuten Auftreten und/oder einer ungeklärten Verschlechterung von Atemwegssymptomen (Atemnot, Husten und Fieber) erfolgen. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte unterbrochen werden, solange das Untersuchungsergebnis dieser Symptome aussteht. Falls eine ILD diagnostiziert wird, sollte TAGRISSO abgesetzt und eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung eingeleitet werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit TAGRISSO sollte nur nach sorgfältiger, individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für den Patienten in Betracht gezogen werden.

Im Falle des Auftretens einer Strahlenpneumonitis geschieht dies gewöhnlich in einem Zeitraum von bis zu einem Jahr nach Erhalt der Strahlentherapie der Lunge. Für

Empfehlungen zu Dosisanpassungen von TAGRISSO aufgrund einer Strahlenpneumonitis nach einer definitiven platinhaltigen Radiochemotherapie, siehe Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation.

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) im Zusammenhang mit einer TAGRISSO-Behandlung sind mit den Häufigkeitskategorien selten bzw. nicht bekannt berichtet worden. Vor Behandlungsbeginn sollten die Patienten über Anzeichen und Symptome für SJS und TEN unterrichtet werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf SJS oder TEN hindeuten, sollte die TAGRISSO-Therapie sofort unterbrochen werden. TAGRISSO sollte sofort abgesetzt werden, wenn SJS oder TEN diagnostiziert werden.

Bei Patienten, die mit TAGRISSO behandelt werden, kommt eine Verlängerung des QTc-Intervalls vor. Die Behandlung mit TAGRISSO sollte dauerhaft abgesetzt werden bei Patienten, bei denen es zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls in Kombination mit einem der folgenden Befunde kommt: Torsade de pointes, polymorphe ventrikuläre Tachykardie, Anzeichen/Symptome einer schwerwiegenden Arrhythmie.

Bei Patienten mit kardiologischen Risikofaktoren und Erkrankungen mit möglichen Auswirkungen auf die LVEF sollte eine kardiologische Überwachung mit Messung der LVEF zu Beginn und während der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die während der Behandlung relevante kardiologische Anzeichen/Symptome entwickeln, sollte eine kardiologische Überwachung einschließlich LVEF-Messung in Betracht gezogen werden.

Patienten mit akuten oder sich verschlimmernden Anzeichen und Symptomen, die eine Keratitis vermuten lassen, wie: Augenentzündung, Lakrimation, Lichtempfindlichkeit, verschwommen Sehen, Augenschmerzen und/oder Augenrötung sollten umgehend an einen Augenarzt überwiesen werden.

Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine aplastische Anämie hindeuten, sollte eine engmaschige Monitorierung des Patienten und eine Unterbrechung oder ein Absetzen von TAGRISSO in Betracht gezogen werden.

Für ältere Patienten (>65 Jahre) oder für Patienten mit geringem Körpergewicht (<50 kg) ist das Risiko möglicherweise erhöht, ein unerwünschtes Ereignis von Grad 3 oder höher zu entwickeln. Bei diesen Patienten wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.

TAGRISSO sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Patientin erfordert die Behandlung mit Osimertinib. Das Stillen sollte während der Behandlung mit TAGRISSO unterbrochen werden.

Für TAGRISSO bestehen keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen, die über die Hinweise in der EPAR-Produktinformation hinausgehen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.13
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.16
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.16
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.17
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.18	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.18
II 2.2 Verbrauch.....	II.19
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.19
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.19
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.20
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.21
II 2.7 Versorgungsanteile	II.23
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.24
II 4 Literatur	II.25

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.17
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.21

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
BSC	Best supportive Care
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Osimertinib [1]. Demnach ist Osimertinib gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren Epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

Der pU definiert die Patientengruppe mit einem lokal fortgeschrittenen bzw. inoperablen NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium III gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [2].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Patientengruppen:

- Erwachsene deren Tumoren Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren (Fragestellung 1)
- Erwachsene deren Tumoren PD-L1 in < 1 % der Tumorzellen exprimieren (Fragestellung 2)

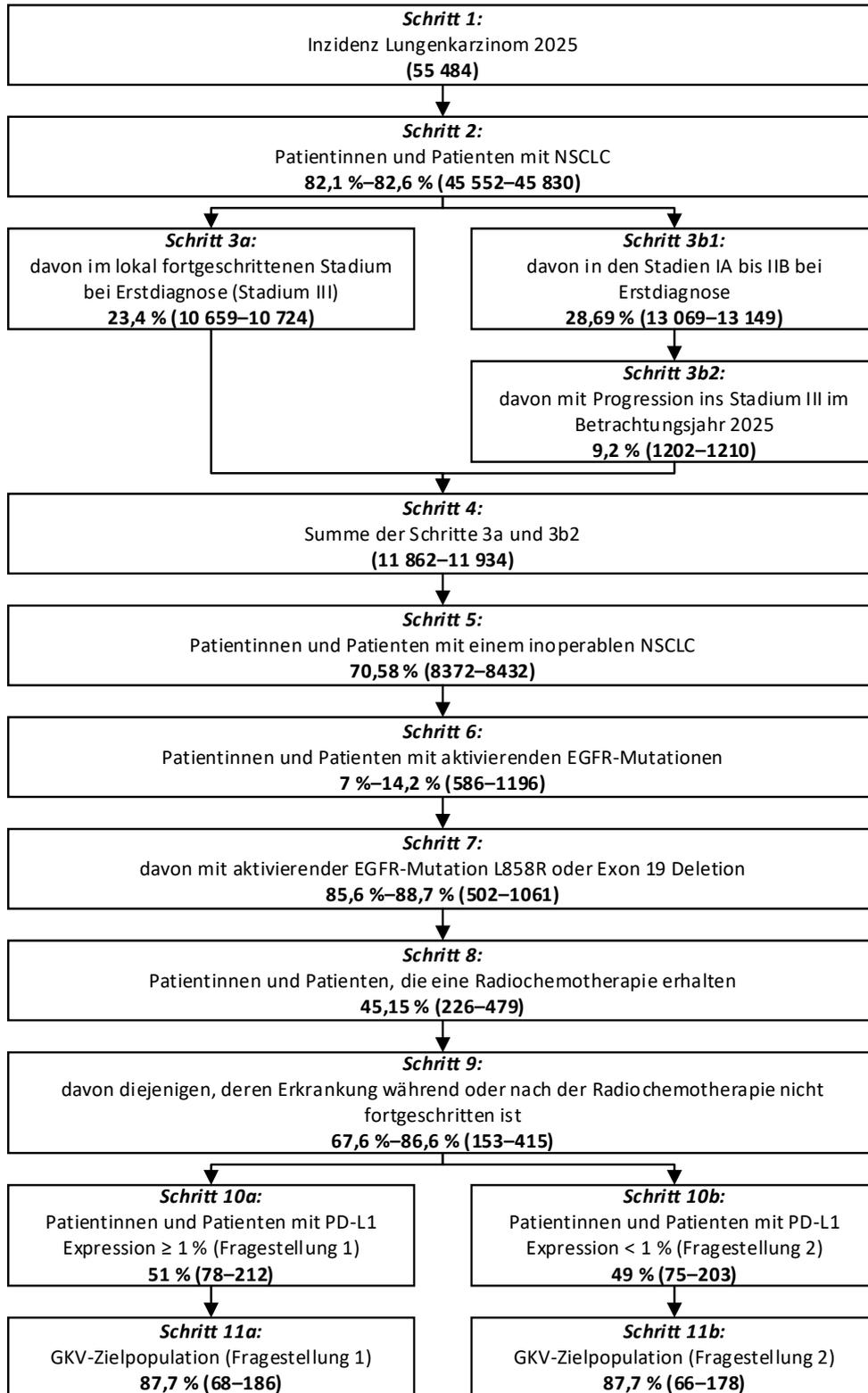
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass trotz erfolgreicher Radiochemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC weiterhin ein hohes Risiko für ein Wiederauftreten bzw. Fortschreiten der Erkrankung bestehe. Hiermit begründet er den therapeutischen Bedarf an zielgerichteten Therapieoptionen im Anschluss an eine Radiochemotherapie.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
 EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2025

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2025. Hierzu zieht der pU die Veröffentlichungen „Krebs in Deutschland“ für die Jahre 2017 / 2018 [3] und 2019 / 2020 [4] des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) heran. Zudem zieht er eine Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI für die Fallzahl der Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2022 heran (Datenstand: 05.09.2024), klassifiziert mit den Diagnosecodes C33 (Bösartige Neubildung der Trachea) und C34.- (Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge) [5] gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Basierend auf den in den 3 genannten Quellen ausgewiesenen Angaben zur Anzahl der Neuerkrankungen am Lungenkarzinom für die Jahre 2017 bis 2020 und dem Jahr 2022 prognostiziert der pU anhand einer linearen Regression eine Anzahl von 55 484 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2025 neu am Lungenkarzinom erkranken.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU eine Spanne von 82,1 % bis 82,6 % an. Die untere Grenze basiert dabei auf Angaben des Tumorregisters München (TRM) [6,7] für 35 456 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom der Diagnosejahre 1998 bis 2020. Für die obere Grenze verweist der pU auf eine Publikation der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) mit Daten zu 218 907 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom und verfügbaren Angaben zur Histologie aus den Jahren 2000 bis 2018 [8]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet der pU eine Anzahl von 45 552 bis 45 830 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium III) bei Erstdiagnose

Der pU definiert Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC als diejenigen in Stadium III und setzt Anteilswerte in Höhe von 11,02 % für das Stadium IIIA, 8,54 % für das Stadium IIIB und 3,84 % für das Stadium IIIC an (insgesamt 23,4 %). Hierfür zieht er den „Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren“ der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) aus dem Jahr 2024 heran, der Kennzahlen für das Jahr 2022 aus 76 Lungenkrebszentren enthält [9]. Die Anteilswerte je Stadium beziehen sich auf alle berichteten Primärfälle (Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkrebs, n = 26 381).

Der pU überträgt die stadienspezifischen Anteilswerte auf das Ergebnis aus Schritt 2 und ermittelt auf diese Weise insgesamt eine Anzahl von 10 659 bis 10 724 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose.

Schritt 3b1: Patientinnen und Patienten mit frühem NSCLC (Stadien IA bis IIB) bei Erstdiagnose

Der pU führt aus, dass neben den Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen NSCLC bei Erstdiagnose auch diejenigen Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen sind, deren Erkrankung nach einer Diagnose in früheren Stadien (IA bis IIB) in das lokal fortgeschrittene Stadium III progrediert. Zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten in früheren Stadien zieht der pU erneut den Jahresbericht der DKG aus dem Jahr 2024 heran [9]. Diesem entnimmt er Anteilswerte in Höhe von 14,65 % für das Stadium IA, 5,40 % für das Stadium IB, 1,81 % für das Stadium IIA und 6,83 % für das Stadium IIB (insgesamt 28,69 %).

Der pU überträgt die stadienspezifischen Anteilswerte auf das Ergebnis aus Schritt 2 und ermittelt auf diese Weise insgesamt eine Anzahl von 13 069 bis 13 149 Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose des NSCLC in einem frühen Stadium befinden.

Schritt 3b2: Patientinnen und Patienten mit frühem NSCLC und Progression ins lokal fortgeschrittene Stadium im Betrachtungsjahr 2025

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Progression erleiden, zieht der pU erneut eine Auswertung des TRM mit 22 645 Patientinnen und Patienten mit NSCLC der Diagnosejahrgänge 1998 bis 2020 heran, in der die Zeit bis zum 1. Progressionsereignis nach Erstdiagnose analysiert wird [6]. Er entnimmt die kumulative Inzidenz von 9,2 % für Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 15 Jahren als 1. Progressionsereignis ein lokoregionäres Rezidiv entwickeln. Diesen Anteilswert multipliziert der pU mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Stadien IA bis IIB (Schritt 3b1). Hierdurch sollen die Patientinnen und Patienten abgebildet werden, die aus den Stadien IA bis IIB in das Stadium III übergehen. Der pU weist somit eine Anzahl von 1202 bis 1210 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt aus.

Schritt 4: Summe der Schritte 3a und 3b2

Durch Summierung der Ergebnisse aus den Schritten 3a und 3b2 ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 11 862 bis 11 934 Patientinnen und Patienten für Schritt 4.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen NSCLC

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten zu ermitteln, deren lokal fortgeschrittenes NSCLC zusätzlich auch inoperabel ist, zieht der pU erneut den Jahresbericht der DKG aus dem Jahr 2024 heran [9]. Der pU ermittelt einen Anteilswert von 70,58 % der nicht operativen Primärfälle in den Stadien IIIA bis IIIC an allen Primärfällen in den Stadien IIIA bis IIIC. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 4 berechnet der pU somit eine Anzahl von 8372 bis 8432 Patientinnen und Patienten in diesem Schritt.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Für die Anteile der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation zieht der pU 2 Auswertungen heran [10,11].

Die untere Grenze entnimmt der pU der Auswertung von Frost et al. [10] aus dem Jahr 2022, die über Patientendaten zu verschiedenen Treibermutationen aus 23 Zentren des Nationalen Netzwerks Genomische Medizin der Universität Köln berichtet. Von insgesamt 25 730 konsekutiv genotypisierten Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC in den Stadien IIIB bis IV wurde laut pU bei 7 % eine EGFR-Mutation festgestellt.

Für die obere Grenze zieht der pU eine Auswertung des prospektiven CRISP-Registers heran [11]. Die Auswertung umfasst Angaben zu 3717 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB bis IV), die von Dezember 2015 bis Juni 2019 in insgesamt 150 deutschen Zentren bzw. Praxen behandelt wurden. Bezogen auf 2323 Patientinnen und Patienten, für die ein Testergebnis auf EGFR-Mutationen berichtet wird, berechnet der pU einen Anteil in Höhe von 14,2 % mit EGFR-Mutationen.

Nach Übertragung der Spanne auf das Ergebnis aus Schritt 5 berechnet der pU eine Anzahl von 586 bis 1196 Patientinnen und Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation L858R oder Exon 19 Deletion

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) an allen Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation setzt der pU eine Spanne von 85,6 % bis 88,7 % an.

Die Untergrenze entnimmt er einer multizentrischen Studie aus Süddeutschland von Gahr et al. [12] zu insgesamt 118 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem NSCLC im Stadium IV im Jahr 2010, die eine EGFR-Mutation aufweisen. Für die Obergrenze verweist der pU auf eine Publikation von Faehling et al. [13] zu 44 zwischen 2006 und 2015 diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die gemäß Testung eine aktivierende EGFR-Mutation aufweisen.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 6 berechnet der pU eine Anzahl von 502 bis 1061 Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R).

Schritt 8: Patientinnen und Patienten, die eine Radiochemotherapie erhalten

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Radiochemotherapie erhalten, zieht der pU erneut den Jahresbericht der DKG aus dem Jahr 2024 heran [9]. Diesem entnimmt er den Anteilswert von 45,15 % der NSCLC-Primärfälle mit erhaltener kombinierter

Radiochemotherapie an allen NSCLC-Primärfällen in den Stadien IIIA4 / IIIB / IIIC mit Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0 / 1.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 7 berechnet der pU eine Anzahl von 226 bis 479 Patientinnen und Patienten, die eine Radiochemotherapie erhalten.

Schritt 9: Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung während oder nach der Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

Für die Anteile der Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung während oder nach der Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, legt der pU 2 Publikationen zugrunde [14,15].

Die untere Grenze entnimmt der pU der Publikation von Eichkorn et al. [14]. In die vom pU herangezogene Auswertung wurden 437 Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen NSCLC im Stadium III eingeschlossen, die in den Jahren 2009 bis 2019 eine kombinierte platinbasierte Radiochemotherapie erhalten haben. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels eines Vergleichs von Computertomografie-Berichten zum letzten Zeitpunkt vor und zum 1. Zeitpunkt nach erfolgter Radiochemotherapie untersucht. Nach der platinbasierten Radiochemotherapie wurde die Erkrankung bei 288 Patientinnen und Patienten (67,6 % bezogen auf 426 Patientinnen und Patienten mit Angaben zum initialen Ansprechen auf die platinbasierte Radiochemotherapie) als nicht fortgeschritten angesehen.

Die obere Grenze berechnet der pU auf Basis der Publikation von Flentje et al. [15]. Darin wurden 279 zwischen Mai 2005 und Mai 2009 rekrutierte Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen NSCLC im Stadium IIIA/IIIB eingeschlossen, die in 34 deutschen Zentren mit einer Radiochemotherapie (Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin) behandelt wurden. Von denjenigen Patientinnen und Patienten, deren Ansprechen auf die Radiochemotherapie beurteilt werden konnte (n = 253), wurde die Erkrankung bei 86,6 % als nicht fortgeschritten kategorisiert.

Nach Übertragung der Spanne auf die Patientenzahlen aus Schritt 8 berechnet der pU eine Anzahl von 153 bis 415 Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

Schritte 10a und 10b: Patientinnen und Patienten mit PD-L1 Expression ≥ 1 % (Fragestellung 1) bzw. < 1 % (Fragestellung 2)

Nachfolgend nimmt der pU eine Unterteilung der Patientenzahlen in die Fragestellungen 1 und 2 vor (siehe Abschnitt II 1.1). Hierfür zieht der pU eine Publikation von Brown et al. heran [16], die eine Analyse basierend auf Patientinnen und Patienten der FLAURA-Studie beinhaltet. Dort wurden Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem bzw. metastasierten NSCLC eingeschlossen, die in diesen Stadien noch keine Therapie erhalten hatten. Eine Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war außerdem ein positiver Test

auf eine EGFR-Mutation L858R oder Exon 19 Deletion. Zu insgesamt 128 EGFR-positiven Tumorproben lagen Angaben zum PD-L1-Status vor. Der Auswertung zufolge weisen 51 % einen PD-L1 Status von ≥ 1 % und 49 % einen PD-L1 Status von < 1 % auf. Nach Übertragung der Anteilswerte auf den vorangegangenen Schritt teilen sich die Patientenzahlen nach den beiden Fragestellungen wie folgt auf:

- PD-L1 Status ≥ 1 % (Fragestellung 1): 78 bis 212 Patientinnen und Patienten und
- PD-L1 Status < 1 % (Fragestellung 2): 75 bis 203 Patientinnen und Patienten

Schritte 11a und 11b: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,7 % [17,18] ermittelt der pU die folgenden Patientenzahlen:

- PD-L1 Status ≥ 1 % (Fragestellung 1): 68 bis 186 Patientinnen und Patienten und
- PD-L1 Status < 1 % (Fragestellung 2): 66 bis 178 Patientinnen und Patienten.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Untergrenze tendenziell unterschätzt und in der Obergrenze mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2025

Der pU zieht für seine Prognose der Inzidenz einerseits Daten aus 2 Berichten des RKI und der GEKID (Fallzahlen aus 2017 bis 2020) und andererseits die Fallzahl für das Jahr 2022 gemäß einer Datenbankabfrage auf der Website des ZfKD heran. Es ist anzumerken, dass das ZfKD auf seiner Website angibt, dass die Fallzahlen für das Jahr 2022 als vorläufig anzusehen sind und für das betreffende Jahr noch mit einem Anstieg im einstelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen ist [19]. Zudem liegen die Fallzahlen des ZfKD aus der Datenbankabfrage [19] für die vom pU herangezogenen Jahre überwiegend höher als die Angaben des pU auf Basis der früheren Berichte, was auf einen aktuelleren Datenstand zurückzuführen sein könnte (Datenbankabfrage: letzte Aktualisierung 05.09.2024). Aus diesen Gründen führt das Vorgehen des pU vermutlich zu einer zu geringen Inzidenzschätzung.

Zu den Schritten 3a und 3b1: Patientinnen und Patienten nach Stadium bei Erstdiagnose

Die Anteilswerte im Bericht der DKG [9] beziehen sich jeweils auf alle Primärfälle mit Lungenkarzinom ohne Einschränkung auf das NSCLC. Die Übertragung dieser Anteilswerte auf

Patientinnen und Patienten mit NSCLC ist daher mit Unsicherheit behaftet. Dies gilt ebenso für Schritt 5.

Zu Schritt 3b2: Progression ins lokal fortgeschrittene Stadium im Betrachtungsjahr 2025

Das Vorgehen des pU, Patientinnen und Patienten mit frühem NSCLC bei Erstdiagnose und mit Progression ins lokal fortgeschrittene Stadium III im Krankheitsverlauf zu berücksichtigen, ist grundsätzlich nachvollziehbar. Es ist zu beachten, dass Patientinnen und Patienten, die sich bereits im Vorjahr im lokal fortgeschrittenen Stadium III befunden haben und für die im aktuellen Betrachtungsjahr eine Behandlung mit Osimertinib infrage kommt, dadurch potenziell nicht berücksichtigt werden.

Des Weiteren ist der Publikation des TRM [6] der Hinweis zu entnehmen, dass die Häufigkeit der Ereignisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann.

In einem vorangegangenen, im Jahr 2018 begonnenen Verfahren zu Durvalumab in einem ähnlichen Anwendungsgebiet wurde eine Berechnung im Stellungnahmeverfahren vorgelegt (siehe hierzu die zusammenfassende Dokumentation [20]), die in den früheren Beschluss Eingang gefunden hat. Diese enthält einen Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit Diagnose in den Stadien I oder II und Progress ins lokal fortgeschrittene Stadium III in einer ähnlichen Größenordnung wie im vorliegenden Verfahren.

Zu den Schritten 6 und 7: Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen (L858R oder Exon 19 Deletion)

Der pU berechnet den Anteilswert zur oberen Grenze ausschließlich anhand derjenigen Patientinnen und Patienten, für die im CRISP-Register ein Testergebnis auf eine EGFR-Mutation berichtet wird [11]. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit vorliegendem Testergebnis liegt bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Tumorphistologie deutlich höher (72,5 %) als bei den Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Tumorphistologie (25,8 %) [11]. Da EGFR-Mutationen häufiger bei nicht plattenepithelialer Tumorphistologie auftreten und der pU den Anteilswert ausschließlich auf Basis der Patientinnen und Patienten mit vorliegendem Testergebnis schätzt, kann der Anteil von dem seitens des pU berechneten Wert nach unten abweichen.

Für den Anteilswert der unteren Grenze von Schritt 6 (7,0 % [10]) ist zu beachten, dass dieser laut der Quelle [10] vermutlich bereits auf diejenigen Patientinnen und Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation L858R oder Exon-19-Deletion eingrenzt, sodass der Anteilswert im folgenden Schritt 7 nicht darauf übertragbar ist.

Abschließend ist darauf hinzuweisen, dass die vom pU herangezogenen Anteilswerte der Schritte 6 und 7 [10-13] nicht ausschließlich auf Basis von Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, inoperablen NSCLC (Stadium III) ermittelt wurden. Die

Übertragbarkeit auf die Patientinnen und Patienten in dem vorangegangenen Schritt ist somit eingeschränkt. Dies ist auch für Schritt 10 [16] zu beachten.

Zu Schritt 9: Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung während oder nach der Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

In den beiden vom pU herangezogenen Quellen [14,15] wurde die Untersuchung einer möglichen Krankheitsprogression im Mittel 3,8 Wochen [14] nach der Radiochemotherapie bzw. 4 bis 6 Wochen nach der Radiochemotherapie [15] vorgenommen. Das Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation von Osimertinib [1] macht jedoch keine Vorgabe, wann genau sich der Einsatz von Osimertinib an die Radiochemotherapie anschließt. Hierdurch entsteht eine Unsicherheit in diesem Schritt, da der Einsatz von Osimertinib auch ggf. zu einem früheren oder späteren Zeitpunkt nach der Radiochemotherapie erfolgen könnte.

Zu der für die Obergrenze herangezogene Publikation von Flentje et al. [15] ist zudem Folgendes anzumerken: Darin eingeschlossen wurden nur die Patientinnen und Patienten, deren Radiochemotherapie – bezogen auf die zytotoxische Komponente der Behandlung – mit den Wirkstoffen Cisplatin und Vinorelbin durchgeführt wurde. Sowohl der S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms mit Stand von März 2024 [21] als auch den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [22] ist jedoch u. a. auch Etoposid als weiterer Kombinationspartner für eine cisplatinbasierte Chemotherapie im Rahmen einer Radiochemotherapie zu entnehmen. Vor diesem Hintergrund und dem Umstand, dass die Datengrundlage von Flentje et al. (Mai 2005 bis Mai 2009) veraltet ist, ist eine Übertragbarkeit auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext nur eingeschränkt gewährleistet und der vom pU angegebene Anteilswert mit Unsicherheit behaftet.

Im oben bereits erwähnten vorangegangenen Verfahren zu Durvalumab [23] wurde für die Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung während oder nach der Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, eine Untergrenze von 76,9 % angesetzt. Gegenüber dieser Untergrenze ist die im hier vorliegenden Verfahren angesetzte Untergrenze von 67,6 % zu bevorzugen, da sie auf einer aktuelleren Datenbasis beruht und die Berücksichtigung weiterer zytotoxischer Kombinationspartner im Rahmen der platinbasierten Radiochemotherapie beinhaltet. Die Obergrenze des aktuellen Verfahrens ist aufgrund der Verwendung derselben Publikation hingegen identisch zu der Obergrenze des vorangegangenen Verfahrens.

Zu den Schritten 10a und 10b: Patientinnen und Patienten mit PD-L1 Expression ≥ 1 % (Fragestellung 1) bzw. < 1 % (Fragestellung 2)

In dem oben genannten vorangegangenen Verfahren zu Durvalumab in einem ähnlichen Anwendungsgebiet wurde für die Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression ≥ 1 % ein Anteilswert von 67,2 % angegeben [23]. Der im aktuellen Verfahren vorgelegte

Anteilswert liegt jedoch in einer ähnlichen Größenordnung wie die entsprechenden Anteilswerte aus weiteren vorangegangenen Verfahren, siehe hierzu die Dossierbewertung zu Tislelizumab [24].

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht für die Jahre 2026 bis 2030 von einem Rückgang der Inzidenz aus. Anhand des in Abschnitt II 1.3.1 beschriebenen Vorgehens (siehe dort Schritt 1, sowie die entsprechende Bewertung in Abschnitt II 1.3.2) prognostiziert der pU für das Jahr 2030 eine Inzidenz von 53 538 neu am Lungenkarzinom erkrankten Patientinnen und Patienten. Auf die prognostizierten Fallzahlen der Inzidenz wendet der pU die in Abschnitt II 1.3.1 beschriebenen Herleitungsschritte an. Für das Jahr 2030 ergibt sich so eine Anzahl von 66 bis 179 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ (Fragestellung 1) und eine Anzahl von 63 bis 172 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Status $< 1\%$ (Fragestellung 2). Der pU führt aus, dass die Berechnungen mit Unsicherheiten (u. a. aufgrund von Weiterentwicklungen im Bereich der Diagnostik oder zukünftigen Veränderungen im Bevölkerungsstand) behaftet sind.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Osimertinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, deren	-	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in der Untergrenze tendenziell unterschätzt und in der Obergrenze mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind:
	Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren (Fragestellung 1)	68–186 ^a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schätzung einer zu geringen Inzidenz ▪ teilweise unklare Übertragbarkeit von Anteilswerten
	Tumoren PD-L1-in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren (Fragestellung 2)	66–178 ^a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mehrfache Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit den spezifischen EGFR-Mutationen in der Untergrenze (siehe Schritte 6 und 7)
<p>a. Angaben des pU</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren (Fragestellung 1)
 - Durvalumab
- Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in < 1 % der Tumorzellen exprimieren (Fragestellung 2)
 - Best supportive Care (BSC)

Gemäß den Angaben des G-BA wird als BSC die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU gibt an, dass für BSC die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Osimertinib entsprechen der Fachinformation [1]. Demnach wird Osimertinib 1-mal täglich verabreicht. Gemäß der Fachinformation soll die Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität durchgeführt werden [1]. Daher legt er rechnerisch eine Behandlungsdauer über das gesamte Jahr auf Basis von 365 Tagen zugrunde. Dies ist nachvollziehbar, da der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen ist [1], auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Durvalumab entsprechen weitgehend der Fachinformation [25]. Gemäß der Fachinformation sollte die Behandlung bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität oder über maximal 12 Monate durchgeführt werden. Durvalumab kann sowohl 1-mal alle 2 Wochen (10 mg/kg) als auch 1-mal alle 4 Wochen (1500 mg) verabreicht werden. Der pU gibt die Anzahl der Zyklen bzw.

Behandlungstage pro Jahr auf 1 Nachkommastelle gerundet an (26,1 für die 2-wöchentliche Anwendung bzw. 13,0 für die 4-wöchentliche Anwendung). Bei Berücksichtigung einer Begrenzung der Behandlungsdauer auf maximal 1 Jahr [25] und einer entsprechenden Rundung auf abgeschlossene Zyklen ergibt sich für die 2-wöchentliche Anwendung eine etwas niedrigere Anzahl der Behandlungstage pro Jahr.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Osimertinib entsprechen der Fachinformation [1]. Demnach beträgt die empfohlene Dosierung 1-mal täglich 80 mg Osimertinib.

Der Verbrauch von Durvalumab in der 2-wöchentlichen Anwendung richtet sich nach dem Körpergewicht [25]. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [26] zugrunde. Es ist zu beachten, dass der pU für die Verbrauchsberechnung der 2-wöchentlichen Anwendung von Durvalumab, ebenso wie bei der Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1), nicht auf die Anzahl der Zyklen rundet, die innerhalb der maximalen Behandlungsdauer von 1 Jahr abgeschlossen werden können. Bei Rundung auf abgeschlossene Zyklen und entsprechender Verwendung ganzer Durchstechflaschen entsteht für die 2-wöchentliche Anwendung für Durvalumab ein geringerer Verbrauch als vom pU angegeben.

Für die 4-wöchentliche Anwendung gibt der pU korrekt gemäß der Fachinformation [25] einen Verbrauch von 1500 mg pro Gabe an.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Osimertinib und Durvalumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2024 wieder. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

Für Durvalumab in der 2-wöchentlichen Anwendung lässt sich mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen eine zweckmäßigere Stückelung darstellen (1-mal 500 mg und 3-mal 120 mg), die jedoch unwirtschaftlicher als die vom pU veranschlagte Stückelung (7-mal 120 mg) ist.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Osimertinib fallen laut pU keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar.

Für Durvalumab fallen laut pU ebenfalls keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Es fallen jedoch gemäß Fachinformation [25] beispielsweise Kosten für die Infusionstherapie

sowie für die regelmäßige Überwachung der Schilddrüsenfunktion und der Nierenfunktion an, die der pU nicht berücksichtigt.

Der pU setzt für Durvalumab für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind je applikationsfertiger Einheit zum aktuellen Sachstand plausibel [27]. Für Durvalumab in der 2-wöchentlichen Anwendung entstehen bei Rundung auf abgeschlossene Zyklen (siehe Abschnitt II 2.1) etwas niedrigere Kosten gemäß Hilfstaxe als vom pU angegeben.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Osimertinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 66 095,17 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Durvalumab beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Durvalumab in der 4-wöchentlichen Anwendung sind plausibel. Für Durvalumab in der 2-wöchentlichen Anwendung entstehen bei einer Rundung auf abgeschlossene Zyklen (siehe Abschnitt II 2.1) geringere Kosten als vom pU angegeben.

Für Durvalumab fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Darüber hinaus sind die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Durvalumab in der 4-wöchentlichen Anwendung zum aktuellen Sachstand plausibel (siehe Abschnitt II 2.4). Für Durvalumab in der 2-wöchentlichen Anwendung entstehen bei einer Rundung auf abgeschlossene Zyklen (siehe Abschnitt II 2.1) geringere Kosten gemäß Hilfstaxe als vom pU angegeben.

Für BSC gibt der pU korrekt an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Osimertinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist	66 095,17	0	0	66 095,17	Die Angaben des pU sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Durvalumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren (Fragestellung 1)	77 596,35 ^b – 89 338,47 ^c	0	1300,00 ^b – 2610,00 ^c	78 896,35 ^{b,d} – 91 948,47 ^{c,d}	Die Arzneimittelkosten für die 4-wöchentliche Anwendung sind plausibel, für die 2-wöchentliche Anwendung fallen sie niedriger aus als vom pU berechnet. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die 4-wöchentliche Anwendung zum aktuellen Sachstand plausibel; für die 2-wöchentliche Anwendung fallen etwas niedrigere Kosten an.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
BSC ^e	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in < 1 % der Tumorzellen exprimieren (Fragestellung 2)	patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten von BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a. Angaben des pU b. basierend auf dem 4-wöchentlichen Behandlungsschema [25] c. basierend auf dem 2-wöchentlichen Behandlungsschema [25] d. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU (Addition aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe) e. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt die Kontraindikationen gemäß der Fachinformation von Osimertinib wieder [1]. Er geht zudem davon aus, dass die Versorgung mit Osimertinib überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt. Der pU gibt an, dass eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile derzeit noch nicht möglich ist.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der Kommentar zu den Angaben des pU entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. AstraZeneca. TAGRISSO 40 mg Filmtabletten; TAGRISSO 80 mg Filmtabletten [online]. 12.2024 [Zugriff: 26.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2016; 11(1): 39-51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
3. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 18.10.2023]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
4. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
5. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Lungenkrebs (Bronchialkarzinom) [online]. 2024 [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html.
6. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C34 (Nicht-kleinzelliges BC). 2022.
7. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C34 (Kleinzelliges BC). 2022.
8. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020-Versorgungssituation beim Lungenkarzinom. 2020.
9. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2024. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2023 / Kennzahljahr 2022. 2024.
10. Frost N, Griesinger F, Hoffmann H et al. Lung Cancer in Germany. J Thorac Oncol 2022; 17(6): 742-750. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.03.010>.
11. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). Lung Cancer 2021; 152: 174-184. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.012>.

12. Gahr S, Stoehr R, Geissinger E et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. *Br J Cancer* 2013; 109(7): 1821-1828. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.511>.
13. Faehling M, Schwenk B, Kramberg S et al. Oncogenic driver mutations, treatment, and EGFR-TKI resistance in a Caucasian population with non-small cell lung cancer: survival in clinical practice. *Oncotarget* 2017; 8(44): 77897-77914. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20857>.
14. Eichkorn T, Bozorgmehr F, Regnery S et al. Consolidation Immunotherapy After Platinum-Based Chemoradiotherapy in Patients With Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer-Cross-Sectional Study of Eligibility and Administration Rates. *Front Oncol* 2020; 10: 586449. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.586449>.
15. Flentje M, Huber RM, Engel-Riedel W et al. GILT--A randomised phase III study of oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy followed by either consolidation therapy with oral vinorelbine and cisplatin or best supportive care alone in stage III non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 2016; 192(4): 216-222. <https://doi.org/10.1007/s00066-016-0941-8>.
16. Brown H, Vansteenkiste J, Nakagawa K et al. Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Untreated EGFR Mutated Advanced NSCLC and Response to Osimertinib Versus Comparator in FLAURA. *J Thorac Oncol* 2020; 15(1): 138-143. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.09.009>.
17. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand zum 31.12.2023: 2024. 2024.
18. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln; Jahreswerte 2012 - 2023. 2024.
19. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. 2025 [Zugriff: 05.03.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Durvalumab [online]. 2019 [Zugriff: 24.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6102/2019-04-04_AM-RL-XII_Durvalumab_D-402_ZD.pdf.

21. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0 - März 2024 - AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2024.
22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) – medikamentöse Tumorthapie. 2025.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (lokal fortgeschrittenes, inoperables NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 02.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-69_durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tislelizumab (NSCLC, ab Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 25.03.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-128>.
25. AstraZeneca. Fachinformation IMFINZI 50mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juli 2024]. 07.2024.
26. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
27. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2024 [Zugriff: 04.02.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2024-10-15_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_34.EV.pdf.