



DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

6. Mai 2025

Stellungnahme zur Neubewertung

des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Osimertinib

(NSCLC mit EGFR-Mutationen, nach Radiochemotherapie)

veröffentlicht am 15. April 2025

Vorgangsnummer 2025-01-15-D-1142

IQWiG Bericht Nr. 1973

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Osimertinib (Tagrisso®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Nebenwirkungen
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Klinischer Nutzen
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Osimertinib (Tagrisso®) ist ein weiteres Verfahren zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren *EGFR*-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen. Osimertinib ist als Monotherapie zugelassen bei Pat., deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist. Der G-BA hat zwei Subgruppen gebildet und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

| G-BA | | Pharmazeutischer Unternehmer | | IQWiG | |
|-----------------|----------------------|------------------------------|--------------------|--------------|--------------------|
| Subgruppen | ZVT | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit |
| PD-L1 \geq 1% | Durvalumab | nicht beansprucht | - | nicht belegt | - |
| PD-L1 <1% | Best Supportive Care | nicht beansprucht | - | nicht belegt | - |

Unsere Anmerkungen sind:

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

Die langzeitige Therapie mit Osimertinib führt bei Pat. mit fortgeschrittenem, nicht resektablem NSCLC und Nachweis der *EGFR*-Mutationen *del19* oder *L858R* zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.

| | | | | | | | |
|--|--|------|--|--|--|--|------------------------|
| | | 2025 | | | | | 0,67 (KI 0,40-1,14) |
|--|--|------|--|--|--|--|------------------------|

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Ansprechrate, in %; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, in Monaten; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ HR - Hazard Ratio; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie**; ⁸ n. e. - nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Osimertinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Geeigneter Vergleich für Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC und *EGFR* del19 oder L858R nach definitiver Radiochemotherapie ist beobachtendes Verhalten.

Formal zugelassen ist Durvalumab bei Expression von PD-L1 $\geq 1\%$. Allerdings ist die Wirksamkeit von Durvalumab nicht gesichert bei Pat. mit diesen *EGFR* Aberrationen. In PACIFIC, der Zulassungsstudie zu Durvalumab, hatten 6% der Pat. eine *EGFR* Aberration, allerdings war der *EGFR* Status bei etwa einem Viertel der Pat. nicht bekannt. In einer Post Hoc-Analyse zeigte sich kein Unterschied zwischen Durvalumab vs Placebo [8].

Auch in einer aktuellen, retrospektiven Kohortenstudie aus den USA bei 136 Pat. mit aktivierenden *EGFR* Aberrationen in dieser Behandlungssituation zeigte sich beim progressionsfreien Überleben kein signifikanter Unterschied zwischen Durvalumab und Beobachtung [5].

4. 2. Studien

Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist LAURA, eine internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Osimertinib-Arms. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt.

Die Auswertung im Dossier beruht auf der primären PFS-Analyse vom 8. 1. 2024.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der entscheidende Studienparameter bei Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC. Sie war einer der sekundären Endpunkte von LAURA. In der Auswertung für das Dossier fand sich keine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.

Eine im März 2025 präsentierte, aktuelle Auswertung zeigt die Tendenz zu einem Überlebensvorteil (HR 0,67), aber nicht statistisch signifikant.

Zu berücksichtigen ist, dass in der aktuellen Auswertung 77% der Pat. im Placebo-Arm Osimertinib bei Krankheitsprogress erhielten. Hier ist der Einsatz bereits akzeptierter Rechenmodelle zur Berücksichtigung des Switching (Crossover) erforderlich.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Studienendpunkt. Die Therapie mit Osimertinib führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung mit einer HR von 0,16 ($p < 0,001$).

Die Wirksamkeit zeigt sich auch beim Endpunkt PFS im ZNS. Auch hier wurde das Risiko signifikant reduziert (HR 0,17; $p < 0,001$).

4. 3. 2. 2. Nebenwirkungen

Die Daten zu den Nebenwirkungen sind übersichtlich in der Primärpublikation zusammengefasst, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse, die bei >5% der Pat. in einem Studienarm auftraten [6]

| Adverse Event | Osimertinib (N=143) | | | | | Placebo (N=73) | | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|---------|---------|---------|---------|-------------------|---------|---------|---------|---------|
| | Any grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Any grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
| | <i>number of patients (percent)</i> | | | | | | | | | |
| Any adverse event | 140 (98) | 16 (11) | 74 (52) | 42 (29) | 5 (3) | 64 (88) | 23 (32) | 32 (44) | 6 (8) | 1 (1) |
| Radiation pneumonitis | 68 (48) | 21 (15) | 44 (31) | 3 (2) | 0 | 28 (38) | 14 (19) | 14 (19) | 0 | 0 |
| Diarrhea | 51 (36) | 45 (31) | 3 (2) | 3 (2) | 0 | 10 (14) | 6 (8) | 4 (5) | 0 | 0 |
| Rash | 34 (24) | 28 (20) | 6 (4) | 0 | 0 | 10 (14) | 10 (14) | 0 | 0 | 0 |
| Coronavirus 2019 | 29 (20) | 4 (3) | 24 (17) | 1 (1) | 0 | 6 (8) | 4 (5) | 2 (3) | 0 | 0 |
| Paronychia | 24 (17) | 16 (11) | 8 (6) | 0 | 0 | 1 (1) | 0 | 1 (1) | 0 | 0 |
| Cough | 23 (16) | 11 (8) | 12 (8) | 0 | 0 | 7 (10) | 5 (7) | 2 (3) | 0 | 0 |
| Decreased appetite | 21 (15) | 11 (8) | 9 (6) | 1 (1) | 0 | 4 (5) | 3 (4) | 1 (1) | 0 | 0 |
| Dry skin | 18 (13) | 15 (10) | 2 (1) | 1 (1) | 0 | 4 (5) | 4 (5) | 0 | 0 | 0 |
| Pruritus | 18 (13) | 17 (12) | 1 (1) | 0 | 0 | 5 (7) | 5 (7) | 0 | 0 | 0 |
| Stomatitis | 17 (12) | 11 (8) | 6 (4) | 0 | 0 | 2 (3) | 2 (3) | 0 | 0 | 0 |
| Decreased white-cell count | 17 (12) | 6 (4) | 10 (7) | 1 (1) | 0 | 2 (3) | 0 | 2 (3) | 0 | 0 |
| Pneumonia | 16 (11) | 3 (2) | 9 (6) | 3 (2) | 0 | 6 (8) | 1 (1) | 2 (3) | 3 (4) | 0 |
| Anemia | 14 (10) | 6 (4) | 7 (5) | 1 (1) | 0 | 3 (4) | 1 (1) | 2 (3) | 0 | 0 |
| Herpes zoster | 13 (9) | 3 (2) | 10 (7) | 0 | 0 | 2 (3) | 1 (1) | 1 (1) | 0 | 0 |
| Urinary tract infection | 11 (8) | 2 (1) | 8 (6) | 1 (1) | 0 | 2 (3) | 1 (1) | 1 (1) | 0 | 0 |
| Increased ALT level | 10 (7) | 7 (5) | 2 (1) | 1 (1) | 0 | 2 (3) | 2 (3) | 0 | 0 | 0 |
| Arthralgia | 10 (7) | 5 (3) | 4 (3) | 1 (1) | 0 | 6 (8) | 4 (5) | 2 (3) | 0 | 0 |
| Upper respiratory tract infection | 10 (7) | 3 (2) | 7 (5) | 0 | 0 | 1 (1) | 1 (1) | 0 | 0 | 0 |
| Acneiform dermatitis | 9 (6) | 9 (6) | 0 | 0 | 0 | 2 (3) | 2 (3) | 0 | 0 | 0 |
| Decreased platelet count | 8 (6) | 7 (5) | 1 (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dyspnea | 8 (6) | 7 (5) | 1 (1) | 0 | 0 | 5 (7) | 4 (5) | 1 (1) | 0 | 0 |
| Increased AST level | 8 (6) | 7 (5) | 1 (1) | 0 | 0 | 1 (1) | 1 (1) | 0 | 0 | 0 |
| Nasopharyngitis | 8 (6) | 2 (1) | 6 (4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Adverse Event | Osimertinib (N=143) | | | | | Placebo (N=73) | | | | |
|-------------------|-------------------------------------|---------|---------|---------|---------|-------------------|---------|---------|---------|---------|
| | Any grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Any grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
| | <i>number of patients (percent)</i> | | | | | | | | | |
| Pneumonitis | 8 (6) | 2 (1) | 4 (3) | 1 (1) | 0 | 1 (1) | 1 (1) | 0 | 0 | 0 |
| Sinus tachycardia | 8 (6) | 3 (2) | 5 (3) | 0 | 0 | 1 (1) | 1 (1) | 0 | 0 | 0 |

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lag im Osimertinib-Arm mit **35%** signifikant höher als in der Kontrolle mit **12%**. Am häufigsten traten Strahlenpneumonie und Diarrhoe auf. Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen waren ebenfalls höher im Chemotherapiearm mit **12,6 vs 5,5%**.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 sowie des EQ-5D VAS erhoben. Hier zeigten sich in den Symptomskalen Fatigue und Diarrhoe Unterschiede zuungunsten von Osimertinib.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht ist relativ kurz. Schwerpunkt ist die Feststellung, dass die vorgelegten Daten aufgrund der fehlenden Differenzierung zwischen PD-L1-negativen und positiven Pat. nicht den Vorgaben der ZVT entsprechen.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von ausgewiesener, ärztlicher Expertise für das Lungenkarzinom und ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Pat.-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Osimertinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [9].

ESMO-MCBS v1.1 Osimertinib nach definitiver Strahlenchemotherapie: 4

6. Kombinationstherapie

Osimertinib wird in dieser Indikation nicht mit ‚neuen‘, antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln kombiniert.

7. Diskussion

Osimertinib führt bei Pat. mit nichtresektablem NSCLC und aktivierenden nach definitiver Radiochemotherapie zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Ergebnisse sind nicht

überraschend angesichts der nachgewiesenen Wirksamkeit von Osimertinib beim *EGFRmut* NSCLC in anderen Indikationen der nicht-kurativen Situation. Im Rahmen dieser frühen Nutzenbewertung sind insbesondere diese Aspekte zu diskutieren:

Studienendpunkte

Auch innerhalb der Experten gibt es aktuell eine engagierte Diskussion über den Therapieanspruch bei Pat. mit *EGFRmut* NSCLC nach Radiochemotherapie. Die langen Überlebenszeiten unterstützen die Hoffnung, dass hier ein kuratives Potenzial besteht. Das würde in Terminologie und Methodik bedeuten, dass das krankheitsfreie Überleben (KFÜ, DFS) der entscheidende und korrekte Endpunkt ist. Konzeptionell beeinflusst diese Definition des Therapieanspruch potenziell auch die Akzeptanz/Toleranz von Nebenwirkungen.

Die Gesamtüberlebenszeit wird zum jetzigen Analysezeitpunkt nicht signifikant verlängert. Dieses Ergebnis wird wesentlich durch das hohe Switching (Crossover) von Pat. aus dem Placebo- in den Verum-Arm beeinflusst. In der letzten Veröffentlichung liegt die Rate bei 77%. Solange es keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit gibt, liegt die patienten-individuelle Entscheidung zur Therapie mit Osimertinib zwischen einem frühen Einsatz nach Abschluss der definitiven Radiochemotherapie versus einem späten Einsatz bei Progress/Rezidiv.

Hier müssen Pat. mit einbezogen werden. Deren Entscheidung gestaltet sich wie in der adjuvanten Therapiesituation zwischen der Hoffnung auf Schutz vor Progress/Rezidiv und der Inkaufnahme auch belastender Nebenwirkungen.

Therapiedauer

Entsprechend dem Konzept der Zulassungsstudie wird die Therapie mit Osimertinib bis zum Progress fortgeführt. Angesichts des mittleren progressionsfreien Überlebens von etwa 4,5 Jahren erhebt sich die Frage, ob und unter welchen Regeln die Entscheidung über eine zeitliche Begrenzung gefällt werden kann.

Nebenwirkungen

Interstitielle Lungenerkrankungen sind eine mögliche Nebenwirkung von Osimertinib. Pat. mit einer entsprechenden Vorerkrankung waren von LAURA ausgeschlossen. Die Rate an Strahlenpneumonitiden lag bei 48%, die große Mehrzahl im Grad 1 und 2. In der Fachinformation sind spezifische Empfehlungen zum Umgang mit dem Risiko auf interstitielle Lungenerkrankungen enthalten. Diese müssen strikt beachtet werden. Die in frühen Studien beobachteten Todesfälle sind bei Beachtung früher Symptomatik, gezielter Therapie und ggf. Therapieabbruch vermeidbar.

Die langzeitige Therapie mit Osimertinib führt bei Pat. mit fortgeschrittenem, nicht resektablem NSCLC und Nachweis der *EGFR*-Mutationen del19 oder L858R zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.

8. Literatur

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, April 2025, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, April 2025. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>

3. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J et al.: Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 34:339-357, 2023. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.12.009](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009)
4. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al.: Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell-Lung Cancer. *N Engl J Med* 377:1919-1929, 2017. DOI:[10.1056/NEJMoa1709937](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937)
5. Aredo JV, Mambetsariev I, Hellyer JA et al.: Durvalumab for Stage III EGFR-Mutated NSCLC After Definitive Chemoradiotherapy. *J Thor Oncol* 16:1030-1041, 2021. DOI:[10.1016/j.jtho.2021.01.1628](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.1628)
6. Lu S, Kato T, Dong X et al.: Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med* 391:585-597, 2024. DOI:[10.1056/NEJMoa2402614](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2402614)
7. Ramalingam SS, Özgüroglu M, Ahn M-J, et al. Osimertinib after definitive chemoradiotherapy in patients with unresectable stage III EGFRm NSCLC: Updated overall survival analysis from the LAURA study. Presented at: 2025 European Lung Cancer Congress; March 26-29, 2025; Paris, France. Abstract LBA4.
8. Nassar AH, Kim SY, Aredo JV et al.: Consolidation Osimertinib Versus Durvalumab Versus Observation After Concurrent Chemoradiation in Unresectable EGFR-Mutant NSCLC: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *J Thorac Oncol* 19:928-940, 2024. DOI: [10.1016/j.jtho.2024.01.012](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.01.012)
9. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), PD Dr. Martin Faehling (Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Esslingen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Dr. Sylvia Gütz (Ev. Diakonissenkrankenhaus Leipzig), Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber (Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Lungentumorzentrum München, München), Prof. Dr. Niels Reinmuth (Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Thorakale Onkologie, Gauting), Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt) und Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) erarbeitet.