

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Osimertinib (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und
platinhaltiger Chemotherapie)

Vom 6. Februar 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Osimertinib (Tagrisso) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	13
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	15
2.4	Therapiekosten	15
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	20
3.	Bürokratiekostenermittlung	23
4.	Verfahrensablauf	23

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Absatz 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Am 28. Juni 2024 hat Osimertinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 23. Juli 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3

Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Osimertinib mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Tagrisso ist angezeigt in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Osimertinib (Tagrisso) gemäß Fachinformation

Tagrisso ist angezeigt in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.02.2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen; Erstlinienbehandlung

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie:

- Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19)
oder
- Osimertinib

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie sind zur Erstlinienbehandlung des EGFR-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) Afatinib, Amivantamab, Bevacizumab, Cisplatin, Dacomitinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Lazertinib, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Osimertinib, Paclitaxel, Pembrolizumab, Pemetrexed, Ramucirumab, Vindesin und Vinorelbin zugelassen. Die Zulassungen basieren zum Teil auf der Anwendung als Monotherapie oder in bestimmten Kombinationstherapien. Zudem ist im vorliegenden Anwendungsgebiet Carboplatin im Off-Label-Use verordnungsfähig.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. Die Durchführung einer Operation oder Strahlentherapie als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

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

- Ramucirumab: Beschluss vom 20.08.2020
- Dacomitinib: Beschluss vom 17.10.2019
- Pembrolizumab: Beschluss vom 19.09.2019
- Osimertinib: Beschlüsse vom 17.01.2019 und 15.09.2016
- Afatinib: Beschluss vom 15.11.2015

Richtlinien:

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

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

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

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Osimertinib keine andere molekular stratifizierte Therapie (gegen

ALK, BRAF-, Exon-20, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.

Ferner handelt es sich bei dem EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorhistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.

Es wird zudem davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht.

Laut den vorliegenden Leitlinien orientieren sich die Therapieempfehlungen für Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen an der spezifischen EGFR-Mutation.

Patientinnen und Patienten mit einer Deletion im Exon 19 sollten laut aktueller S3-Leitlinie aufgrund der Überlebensdaten bevorzugt Osimertinib angeboten werden. In der gemeinsamen Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren (im Folgenden: Stellungnahme der Fachgesellschaften) werden für Patientinnen und Patienten mit einer Deletion im Exon 19 neben Osimertinib auch Afatinib oder Dacomitinib empfohlen. Dabei wird Osimertinib wegen des Überlebensvorteils gegenüber Erst-Generations-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und der besseren Verträglichkeit gegenüber Zweit-Generations-TKI als präferierter Standard bei „Common Mutations“, bezeichnet.

In der Nutzenbewertung zu Osimertinib wurde für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer Deletion im Exon 19 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Gefitinib oder Erlotinib festgestellt (Beschluss vom 17. Januar 2019).

Im Ergebnis der Nutzenbewertung für den Wirkstoff Afatinib wurde für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC in der Patientengruppe mit einer Deletion im Exon 19 ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed festgestellt (Beschluss vom 5. November 2015).

Für den Wirkstoff Dacomitinib hingegen stellte der G-BA in der Nutzenbewertung für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer Deletion im Exon 19 keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest (Beschluss vom 17. Oktober 2019).

In Bezug auf die Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) sollte die Therapieauswahl laut der S3-Leitlinie, aufgrund der Überlebens- und/oder Wirksamkeitsdaten bei L858R-Mutationen, von Effektivität und Toxizität der zugelassenen TKI (Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab, Erlotinib in Kombination mit Ramucirumab) abhängig gemacht werden.

In der Stellungnahme der Fachgesellschaften werden für die Behandlung bei einer L858R-Mutation die Wirkstoffe Osimertinib oder Dacomitinib oder ein anderer der zugelassenen TKI empfohlen.

Dabei wird, wie bereits dargelegt, Osimertinib wegen des Überlebensvorteils gegenüber Erst-Generations- Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und der besseren Verträglichkeit gegenüber Zweit-Generations-TKI als präferierter Standard bei „Common Mutations“, bezeichnet.

In der Nutzenbewertung zu Osimertinib wurde für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer L858R-Mutation ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Gefitinib oder Erlotinib festgestellt (Beschluss vom 17. Januar 2019).

Demgegenüber ergaben die Nutzenbewertungen zu Afatinib (Beschluss vom 5. November 2015), Dacomitinib (Beschluss vom 17. Oktober 2019) und Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib (Beschluss vom 20. Oktober 2020) für Patientinnen und Patienten mit einer L858R-Mutation jeweils kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassend sieht es der G-BA auf Basis der zugrundeliegenden Evidenz, der Stellungnahme der Fachgesellschaften sowie den Ergebnissen der Nutzenbewertung als sachgerecht an, Osimertinib oder Afatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen. Afatinib ist dabei nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19 angezeigt.

Bei Amivantamab in Kombination mit Lazertinib handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Wirkstoffkombination wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung von Amivantamab am 19.12.2024). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Amivantamab in Kombination mit Lazertinib für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Osimertinib wie folgt bewertet:

Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen; Erstlinienbehandlung

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der noch laufenden, offenen RCT FLAURA-2 vor. Die Studie wurde in 153 Studienzentren weltweit durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialen, nicht-resezierbaren NSCLC im Stadium IIIB, IIIC und IV eingeschlossen, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufwiesen und keine Vortherapie erhalten haben. Adjuvante oder neoadjuvante Therapien waren erlaubt, wenn diese mindestens 12 Monate vor Auftreten eines Rezidivs abgeschlossen waren. Eine Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) war grundsätzlich ausgeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand aufweisen (World Health Organization Performance Status [WHO-PS] ≤ 1).

In der Studie wurden 557 Patientinnen und Patienten randomisiert. 279 Patientinnen und Patienten befanden sich im Osimertinib + Chemotherapie- Arm und 278 Patientinnen und Patienten im Osimertinib-Arm.

Der primäre Endpunkt der Studie FLAURA-2 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die Studie FLAURA-2 liegen bisher drei Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 22.09.2021 (Interim Futility Analyse)
- 2. Datenschnitt vom 03.04.2023 (präspezifizierte primäre PFS-Analyse)
- 3. Datenschnitt vom 08.01.2024 (von EMA gefordert zur Unterstützung des Zulassungsverfahrens)

Der pharmazeutische Unternehmer führt zum zweiten Datenschnitt keine Analysen zum Gesamtüberleben durch. Im Dossier sind für den dritten Datenschnitt ausschließlich Analysen zum Gesamtüberleben durchgeführt worden. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen aus dem nicht präspezifizierten dritten Datenschnitt sind unvollständig, da ausschließlich Ergebnisse zum Gesamtüberleben dargestellt und Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Morbidität und Nebenwirkungen nicht vorgelegt worden sind. Gemäß den Angaben im Dossier wurden zum zweiten Datenschnitt noch etwa 50 % der Patientinnen und Patienten mit der Studienmedikation behandelt und somit für die Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen weiterbeobachtet. Obwohl die Behandlung mit platinhaltiger Chemotherapie zu Therapiebeginn erfolgte, verbleiben Unsicherheiten, ob zwischen dem zweiten und dritten Datenschnitt noch Ereignisse in den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen in einem potenziell relevanten Umfang hinzugekommen sind. Daher wird der dritte Datenschnitt (Daten zum Gesamtüberleben) für die vorliegende Bewertung nur ergänzend betrachtet.

Zu den Folgetherapien

In der Studie FLAURA-2 war eine Fortsetzung der Studienbehandlung nach Krankheitsprogression möglich, wenn nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüffarztes ein klinischer Nutzen bestand und keine Abbruchkriterien vorlagen. In der Studie wurden circa 85 % der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression mit Osimertinib weiterbehandelt. Diese Fortsetzung der Behandlung mit Osimertinib entspricht nicht der Empfehlung der Fachinformation zu Osimertinib.

Demgegenüber entspricht laut Stellungnahme der Fachgesellschaften eine Fortsetzung der Behandlung mit Osimertinib über den Progress in der Bildgebung hinaus der Versorgungsrealität. Damit wird eine Umstellung auf eine stärker belastende Therapie bei vielen klinisch asymptomatischen Patientinnen und Patienten bis zu einem klinischen Progress verzögert.

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie sieht eine Folgetherapie nach klinischem Progress und damit nach ärztlichem Ermessen vor. Dazu wird in der S3-Leitlinie ausgeführt, dass bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit EGFR-Mutationen Oligoprogressionen relativ häufig vorkommen, die sich durch Lokaltherapien, vorwiegend Bestrahlung oder Operation, behandeln lassen. Ein derartiger Einsatz von ablativen Verfahren unter Fortführung der bisherigen molekular-zielgerichteten Systemtherapie hat in mehreren retrospektiven Studien zu einem Hinauszögern des Systemtherapiewechsels von circa 5-10 Monate im Median geführt und ist stets vor einem Wechsel der Systemtherapie zu prüfen.

Anhand der Angaben zu den Folgetherapien ist zudem auffällig, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten einen EGFR-TKI als Folgetherapie erhielt, was nicht den Empfehlungen der Leitlinie entspricht.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie FLAURA-2 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

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

Aus den Daten des 3. Datenschnitts geht ein positiver Effekt von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib hervor.

In Bezug auf die eingesetzten Folgetherapien (siehe oben) ergibt sich eine Unsicherheit in der Bewertung des Effektes.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie FLAURA-2 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung oder ab der ersten Dosis der Studienbehandlung für den Sicherheits-Run-In bis zur objektiven Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 durch die Prüferinnen und Prüfer.

Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall potenziell von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Das verlängerte PFS unter Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie war in der Studie FLAURA-2 nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden.

Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien – mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.

Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

ZNS-Metastasen

Der Anteil von Patientinnen und Patienten mit ZNS-Metastasen lag in der Studie FLAURA-2 bei 41 %. In den Stellungnahmen der Fachgesellschaften wird angeführt, dass sich in den Subgruppenanalysen der Unterschied im PFS zugunsten des Chemotherapie-Arms am deutlichsten bei Patientinnen und Patienten mit ZNS-Metastasen zeigt. Angesichts der höheren Nebenwirkungsrate durch die Chemotherapie sehen die Fachgesellschaften die Indikation für Osimertinib in Kombination mit Chemotherapie vor allem bei Patientinnen und Patienten mit ZNS-Metastasen.

Das Subgruppenmerkmal „ZNS-Metastasen zu Baseline“ war für den Endpunkt PFS prädefiniert. In den vorliegenden Subgruppenanalysen zeigen sich bei den anderen Endpunkten keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen durch das Merkmal „ZNS-Metastasen zu Baseline“. Lediglich aus den Subgruppenanalysen zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 geht für den einzelnen Endpunkt „Husten“ eine entsprechende Effektmodifikation hervor.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und PGIS)

Die Symptomatik wird in der Studie FLAURA-2 mittels der Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und PGIS erhoben. Für die Nutzenbewertung werden zur Auswertung die Mittelwertdifferenzen herangezogen.

Für die Endpunkte Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigt sich in den Auswertungen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied dessen Relevanz durch die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht bestätigt werden kann. (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Husten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied dessen Relevanz durch die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht bestätigt werden kann. Für Patientinnen und Patienten mit ZNS-Metastasen zu Baseline konnte jedoch ein Anhaltspunkt für einen Vorteil für die Therapie von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zu Osimertinib festgestellt werden. (EORTC QLQ-LC13)

Für die Endpunkte Hämoptyse, Dysphagie, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere Körperteile). Schmerzen (Brust), Dyspnoe, periphere Neuropathie und Alopezie zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. (EORTC QLQ-LC13)

Für den Endpunkt Schmerzen (andere Körperteile) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nachteil für die Therapie von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zu Osimertinib. (EORTC QLQ-LC13)

Für den Endpunkt wunder Mund zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied dessen Relevanz durch die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht bestätigt werden kann. (EORTC QLQ-LC13)

Für die Endpunkte Hämoptyse, Dysphagie, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere Körperteile). Schmerzen (Brust), Dyspnoe, periphere Neuropathie und Alopezie zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. (PGIS)

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Der Gesundheitsstatus wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D erhoben. Für die Nutzenbewertung werden zur Auswertung die Mittelwertdifferenzen herangezogen.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

EORTC-QLQ-30

Die Lebensqualität wird in der Studie FLAURA-2 mittels der Funktionsskala des Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Mittelwertdifferenzen zwischen den Behandlungsarmen herangezogen.

Für die Endpunkte Rollenfunktion und emotionale Funktion zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen.

Für die Endpunkte körperliche Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion und globaler Gesundheitsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied dessen Relevanz durch die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht bestätigt werden kann.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich keine Vorteile von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie gegenüber Osimertinib als Monotherapie.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schwere Unterwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

PRO-CTCAE

Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen im Dossier keine geeigneten Daten vor.

Spezifische Unterwünschte Ereignisse

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) und ILD und Pneumonitis (schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) und ILD und Pneumonitis (schwere UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Kardiale Effekte (schwere UEs)

Für den Endpunkt kardiale Effekte (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

Weitere spezifische UEs

Für die Endpunkte Appetit vermindert (UEs), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs) und Untersuchungen (SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie für Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC deren Tumoren eine EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 aufweisen, liegen Ergebnisse für Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie FLAURA-2 vor. In der Studie FLAURA-2 wurde Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie gegen Osimertinib verglichen. Die Bewertung basiert auf dem 2. Datenschnitt vom 3. April 2023 (primärer PFS-Datenschnitt).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aus den Daten des 3. Datenschnitts geht ein positiver Effekt von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib hervor.

Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und PGIS) zeigen sich vereinzelt positive und negative Effekte und überwiegend keine statistisch signifikanten Unterschiede. Insgesamt ergibt sich kein relevanter Unterschied. Die Daten zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen ebenfalls keinen relevanten Unterschied auf.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich insgesamt kein relevanter Unterschied.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich bedeutsame Nachteile bei den schweren UEs, schwerwiegenden UEs, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail bei spezifischen UEs.

In einer Abwägungsentscheidung unter ergänzender Betrachtung des positiven Effektes beim Gesamtüberleben im 3. Datenschnitt gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 aufweisen, ein Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit Osimertinib nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Osimertinib:

Tagrisso ist angezeigt in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Behandlung mit Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19) oder Osimertinib.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der offenen RCT FLAURA-2 vor. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialen, nicht-resezierbaren NSCLC im Stadium IIIB, IIIC und IV eingeschlossen, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufwiesen und keine Vortherapie erhalten haben.

In der Studie wurden 557 Patientinnen und Patienten randomisiert. 279 Patientinnen und Patienten befanden sich im Osimertinib + Chemotherapie- Arm und 278 Patientinnen und Patienten im Osimertinib-Arm.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aus den Daten des dritten Datenschnitts geht ein positiver Effekt von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie im Vergleich zu Osimertinib hervor. Der dritte Datenschnitt wurde von der EMA angefordert. Zu diesem Datenschnitt wurden ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben vorgelegt, die für die vorliegende Bewertung ergänzend betrachtet werden.

Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und PGIS) zeigen sich vereinzelt positive und negative Effekte und überwiegend keine statistisch signifikanten Unterschiede. Insgesamt ergibt sich kein relevanter Unterschied. Die Daten zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen ebenfalls keinen relevanten Unterschied auf.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigt sich insgesamt kein relevanter Unterschied.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich bedeutsame Nachteile bei den schweren UEs, schwerwiegenden UEs, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail bei spezifischen UEs.

In einer Abwägungsentscheidung unter ergänzender Betrachtung des positiven Effektes beim Gesamtüberleben im dritten Datenschnitt gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 aufweisen, ein Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit Osimertinib nicht belegt ist.

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

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

Für die Anzahl der deutschen Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom wird die Inzidenz für 2020 (56 690 Patientinnen und Patienten)² als Grundlage für die Berechnungen herangezogen. In den aktuellen Veröffentlichungen fehlen prognostische Daten. Aus diesem Grund ist eine Darstellung späterer Entwicklungen hier nicht möglich.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 %³ (41 723 bis 47 392 Patientinnen und Patienten).
2. Davon befinden sich 46,63 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IV⁴. Von den übrigen 53,37 % der Patientinnen und Patienten, die sich in Stadium I-IIIb befinden, progredieren 37,7 % im Jahr 2022 in Stadium IV⁵. Der Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIb/IIIC beträgt 4,5 % bis 6,1 %⁶. In der Summe beträgt die Anzahl 32 273 bis 36 658 Patientinnen und Patienten.
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 %³ der Fälle durchgeführt (24 818 bis 35 228 Patientinnen und Patienten).
4. Eine nicht-plattenepitheliale Histologie weisen 63,1 % bis 78,6 % der NSCLC-Patienten im Stadium IIIb/IV auf⁷ (15 660 bis 27 689 Patientinnen und Patienten).
5. Die Eignung für eine platinhaltige Therapie besteht bei 70 %-90 % der Patientinnen und Patienten (10 962 bis 24 920 Patientinnen und Patienten).
6. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation liegt bei 10,3 % bis 14,1 % (1 129 bis 3 513 Patientinnen und Patienten).⁸
7. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder Exon 19 Deletion liegt bei 85,6%-88,7% (966 bis 3116 Patientinnen und Patienten).⁸
8. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 87,28 % ergeben sich in der Erstlinientherapie 843 bis 2 720 Patientinnen und Patienten.

² Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023

³ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-27, Selpercatinib, 11.06.2021

⁴ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-29 | A23-31, Durvalumab und Tremelimumab, 29.06.2023

⁵ Tumorregister München ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC Survival [online]. 2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf; 37,7% (für den längst möglichen Betrachtungszeitraum von 15 Jahren)

⁶ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-37, Cemiplimab, 28.04.2023

⁷ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A19-84, Atezolizumab, 02.04.2020

⁸ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-86, Osimertinib, 29.09.2021

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tagrisso (Wirkstoff: Osimertinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Oktober 2024):

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2025).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁹.

Für Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie werden die in der Zulassungsstudie FLAURA-2 verwendeten Behandlungsregime herangezogen.

Die Berechnung der Dosierung nach Ziel-AUC von Carboplatin erfolgt mithilfe der Calvert-Formel und der Abschätzung der Nierenfunktion mit der Cockcroft-Gault-Gleichung unter Heranziehung der Durchschnittsgröße (Frauen: 166 cm, Männer: 179 cm), des Durchschnittsgewichts (Frauen 69,2 kg, Männer 85,8 kg) und des Durchschnittsalters von Frauen und Männern in Deutschland im Jahr 2021 (Frauen: 46 Jahre, Männer: 43,4 Jahre)¹⁰

⁹ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

¹⁰ Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2021) <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>

und der mittleren Norm-Serumkreatininkonzentration (Frauen: 0,75 mg/dl, Männer: 0,9 mg/dl)¹¹.

Der aus diesen Dosierungen für Frauen (AUC 5 = 637 mg) und Männer (AUC 5 = 764,5 mg) gebildete Mittelwert (AUC 5 = 700,7 mg) wurde als Berechnungsgrundlage zur Ermittlung der Kosten für Carboplatin herangezogen.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie				
Osimertinib + Pemetrexed + Cisplatin				
Osimertinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Osimertinib + Pemetrexed + Carboplatin				
Osimertinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19)				
Afatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Osimertinib als Monotherapie				
Osimertinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

¹¹ DocCheck Flexikon – Serumkreatinin, URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin> [letzter Zugriff am: 06.01.2025]

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie					
Osimertinib + Pemetrexed + Cisplatin					
Osimertinib	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	365,0	365 x 80 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² KOF = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Cisplatin	75 mg/m ² KOF = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4	1 x 50 mg + 1 x 100 mg
Osimertinib + Pemetrexed + Carboplatin					
Osimertinib	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	365,0	365 x 80 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² KOF = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Carboplatin	AUC 5 = 700,7 mg	700,7 mg	1 x 600 mg + 1 x 150 mg	4	4 x 600 mg + 4 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19)					
Afatinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365,0	365 x 40 mg
Osimertinib als Monotherapie					
Osimertinib	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	365,0	365 x 80 mg

Kosten:

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

ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Osimertinib 80 mg	30 FTA	5 760,15 €	2,00 €	325,67 €	5 432,48 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	2,00 €	3,40 €	77,66 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	2,00 €	3,10 €	71,49 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	2,00 €	1,73 €	43,98 €
Pemetrexed 1 000 mg	1 IFK	1 124,81 €	2,00 €	52,84 €	1 069,97 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Osimertinib 80 mg	30 FTA	5 760,15 €	2,00 €	325,67 €	5 432,48 €
Afatinib 40 mg	28 FTA	2 515,27 €	2,00 €	140,35 €	2 372,92 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Steuer: 1. Januar 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:							
Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie							
Osimertinib + Pemetrexed + Cisplatin							
Pemetrexed (17,4 Zyklen)							
Dexamethason 2 x 4 mg ¹²	100 x 4 mg TAB	79,54 €	2,00 €	5,40 €	72,14 €	52,2	75,31 €
Folsäure 350 – 1000 µg/Tag ¹³	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	2,12 €	14,60 €	365,0	53,29 € - 106,58 €
Vitamin B12 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen ¹²	10 x 1 000 µg AMP	8,19 €	0,41 €	0,37 €	7,41 €	6,8	5,04 €
Cisplatin (4 Zyklen)							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrisierung und forcierte Diurese							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	4	96,00 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 500 ml INF	13,28 €	0,66 €	0,96 €	11,66 €	4	34,98 € -
	10 x 1000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €		40,10 €
Osimertinib + Pemetrexed + Carboplatin							
Pemetrexed (17,4 Zyklen)							
Dexamethason 2 x 4 mg ¹²	100 x 4 mg TAB	79,54 €	2,00 €	5,40 €	72,14 €	52,2	75,31 €
Folsäure 350 – 1000 µg/Tag ¹³	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	2,12 €	14,60 €	365,0	53,29 € - 106,58 €

¹² Festbetrag

¹³ Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 – 1 000 µg angegeben ist.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Vitamin B12 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen ¹²	10 x 1 000 µg AMP	8,19 €	0,41 €	0,37 €	7,41 €	6,8	5,04 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung

erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut

Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen; Erstlinienbehandlung

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Osimertinib (Tagrisso); Fachinformation Tagrisso 40 mg Filmtabletten Tagrisso 80 mg Filmtabletten; Stand: Juni 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Mai 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Die AG 35a hat in ihrer Sitzung am 2. Juli 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 23. Juli 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Osimertinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. Juli 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des

Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Osimertinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Oktober 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Dezember 2024 statt.

Mit Schreiben vom 10. Dezember 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 7. Januar 2025 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Januar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Juli 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Dezember 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Dezember 2024 14. Januar 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Februar 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken