

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

Beschluss vom: 6. Februar 2025

Gültig bis: unbefristet

In Kraft getreten am: 6. Februar 2025

BAnz AT 20.03.2025 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Juni 2024):

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 6. Februar 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

oder

- Osimertinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie gegenüber Osimertinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in schweren UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs. Im Detail Nachteile bei einzelnen spezifischen UEs.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied Ø: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie FLAURA-2

- RCT, offen, parallel
- Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie **vs.** Osimertinib
- Datenschnitte:
 - 2. Datenschnitt vom 03. April 2023 (primäre PFS-Analyse, herangezogen für die Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen)
 - 3. Datenschnitt vom 08. Januar 2024 (von EMA angefordert; Endpunkt Gesamtüberleben; für die vorliegende Bewertung ergänzend betrachtet)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-77) und dem Addendum (A24-119), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Osimertinib + Pemetrexed + Platinhaltige Chemotherapie ^b		Osimertinib		Intervention vs. Kontrolle
	N ^c	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N ^c	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	279	n. e. [31,9; n. b.] 71 (25,4)	278	n. e. 78 (28,1)	HR: 0,90 [0,65; 1,24]; 0,524 ^e
Datenschnitt vom 08.01.2024 (ergänzend dargestellt)	279	n. e. 100 (35,8)	278	36,7 [33,2; n.b.] 126 (45,3)	HR 0,75 [0,57; 0,97]; 0,028

Morbidität

Endpunkt	Osimertinib + Pemetrexed + Platinhaltige Chemotherapie ^b		Osimertinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Progressionsfreies Überleben (PFS)²					
	279	25,5 [24,7; n.e.] 120 (43,0)	278	16,7 [14,1; 21,3] 166 (59,7)	HR: 0,62 [0,49; 0,79]; <0,0001

² Daten aus Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers zu Osimertinib vom 23.07.2024

Endpunkt	Osimertinib + Pemetrexed + Platinhaltige Chemotherapie ^b			Osimertinib			Intervention vs. Kontrolle
	N ^j	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^k (SE)	N ^j	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^k (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^k
Symptomatik (EORTC-QLQ-30)ⁱ							
Fatigue	253	29,60 (21,33)	0,13 (0,89)	253	34,12 (26,73)	-4,28 (0,90)	4,40 [1,91; 6,89]; < 0,001 SMD: 0,31 [0,13; 0,48]
Schmerzen	253	26,28 (24,26)	-7,97 (0,87)	253	29,78 (28,80)	-8,78 (0,88)	0,81 [-1,61; 3,23]; 0,511
Übelkeit und Erbrechen	253	6,19 (12,56)	1,45 (0,50)	253	5,99 (14,86)	-0,94 (0,51)	2,40 [1,00; 3,80]; < 0,001 SMD: 0,30 [0,12; 0,47]
Dyspnoe	253	24,64 (25,96)	-6,88 (0,92)	253	29,64 (28,86)	-8,68 (0,93)	1,79 [-0,77; 4,36]; 0,170
Schlaflosigkeit	253	29,91 (25,31)	-8,98 (0,91)	253	31,49 (31,79)	-10,92 (0,92)	1,94 [-0,59; 4,48]; 0,133
Appetitverlust	253	20,95 (26,98)	2,01 (0,99)	253	21,87 (29,63)	-3,02 (1,00)	5,04 [2,27; 7,81]; < 0,001 SMD: 0,32 [0,14; 0,49]
Verstopfung	253	14,76 (23,04)	-0,13 (0,80)	253	14,49 (24,32)	-3,04 (0,81)	2,91 [0,67; 5,15]; 0,011 SMD: 0,23 [0,05; 0,40]
Diarrhö	253	5,01 (12,30)	9,51 (0,85)	253	6,59 (15,45)	11,00 (0,86)	-1,49 [-3,86; 0,88]; 0,219
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)ⁱ							

Husten	253	32,41 (27,44)	-12,66 (0,83)	251	31,34 (28,61)	-10,04 (0,84)	-2,62 [-4,94; -0,31]; 0,027 SMD: -0,20 [-0,37; -0,02]
Hämoptyse	253	2,11 (8,66)	-1,94 (0,20)	251	5,58 (16,99)	-1,94 (0,21)	0,00 [-0,57; 0,58]; 0,988
Dysphagie	253	5,53 (15,00)	3,07 (0,63)	251	4,78 (14,43)	2,16 (0,64)	0,91 [-0,85; 2,68]; 0,310
Schmerzen (Arm / Schulter)	253	17,79 (22,12)	-3,61 (0,80)	251	18,86 (24,92)	-2,86 (0,81)	-0,75 [-2,99; 1,49]; 0,510
Schmerzen (andere Körperteile)	253	21,87 (23,67)	-2,47 (0,83)	251	27,09 (29,68)	-3,80 (0,84)	1,34 [-0,98; 3,65]; 0,258
Schmerzen (Brust)	253	16,86 (20,49)	-5,82 (0,69)	251	21,25 (25,47)	-5,80 (0,69)	-0,02 [-1,94; 1,90]; 0,980
wunder Mund	253	3,82 (12,19)	11,12 (0,84)	251	4,78 (14,73)	8,74 (0,84)	2,38 [0,06; 4,71]; 0,045 SMD: 0,18 [0,00; 0,35]
Dyspnoe	253	23,54 (20,58)	-2,52 (0,81)	251	26,69 (24,25)	-4,42 (0,82)	1,90 [-0,36; 4,16]; 0,099
periphere Neuropathie	253	7,77 (16,70)	9,08 (0,84)	251	7,17 (16,65)	7,84 (0,85)	1,24 [-1,11; 3,58]; 0,301
Alopezie	253	5,67 (16,76)	6,63 (0,84)	251	9,96 (23,53)	6,44 (0,85)	0,19 [-2,17; 2,55]; 0,874
Symptomatik (PGIS)^l							
	242	1,58 (1,40)	-0,16 (0,05)	248	1,75 (1,47)	-0,24 (0,05)	0,09 [-0,06; 0,23]; 0,230
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^m							

	246	71,94 (18,26)	1,26 (0,79)	249	71,28 (19,47)	2,49 (0,79)	-1,23 [-3,42; 0,96]; 0,272
--	-----	------------------	----------------	-----	------------------	----------------	----------------------------------

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Osimertinib + Pemetrexed + Platinhaltige Chemotherapie ^b			Osimertinib			Intervention vs. Kontrolle
	N ^j	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^k (SE)	N ^j	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^k (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^k
EORTC-QLQ-30^m							
körperliche Funktion	253	78,66 (20,30)	1,91 (0,80)	253	75,97 (23,07)	4,62 (0,81)	-2,71 [-4,94; -0,47; 0,018 SMD: -0,21 [-0,39; -0,04]
Rollen- funktion	253	76,94 (25,93)	1,09 (1,06)	253	72,86 (30,01)	3,98 (1,07)	-2,89 [-5,86; 0,08]; 0,056
kognitive Funktion	253	85,64 (16,20)	-2,75 (0,72)	253	85,51 (19,88)	-0,43 (0,72)	-2,32 [-4,31; -0,32; 0,023 SMD: -0,20 [-0,38; -0,03]
emotionale Funktion	253	74,60 (20,40)	6,22 (0,78)	253	74,47 (21,90)	7,45 (0,79)	-1,23 [-3,42; 0,95]; 0,268
soziale Funktion	253	75,69 (23,50)	0,09 (1,01)	253	74,18 (27,87)	5,40 (1,01)	-5,31 [-8,12; -2,51]; < 0,001 SMD: -0,33 [-0,51; -0,16]
globaler Gesundheits- status	253	65,91 (19,45)	3,04 (0,80)	253	63,77 (21,56)	5,51 (0,80)	-2,47 [-4,69; -0,25; 0,029 SMD: -0,19 [-0,37; -0,02]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Osimertinib + Pemetrexed + Platinhaltige Chemotherapie		Osimertinib		Intervention vs. Kontrolle
	N ^c	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N ^c	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	RR [95 %-KI] p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	276	– 276 (100)	275	– 268 (97,5)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	276	– 104 (37,7)	275	– 53 (19,3)	1,96 [1,47; 2,60]; < 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse ^f					
	276	– 176 (63,8)	275	– 75 (27,3)	2,34 [1,89; 2,89]; < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ^g					
	276	– 132 (47,8)	275	– 17 (6,2)	7,74 [4,80; 12,46]; < 0,001
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten				
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgeweb es (SOC, UEs)	276	– 191 (69,2)	275	– 184 (66,9)	1,03 [0,92; 1,16]; 0,602
ILD und Pneumonitis ^h (PTs, schwere UEs ^f)	276	– 2 (0,7)	275	– 5 (1,8)	0,40 [0,08; 2,04]; 0,268
kardiale Effekte ⁱ (SMQs, schwere UEs ^f)	276	– 12 (4,3)	275	– 3 (1,1)	3,99 [1,14; 13,97]; 0,020
Appetit vermindert (PT, UEs)	276	– 85 (30,8)	275	– 26 (9,5)	3,26 [2,17; 4,89]; < 0,001

allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs ^f)	276	– 10 (3,6)	275	– 2 (0,7)	4,98 [1,10; 22,53]; 0,021
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs)	276	– 18 (6,5)	275	– 0 (0,0)	36,87 [2,23; 608,72]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs ^f)	276	– 20 (7,2)	275	– 4 (1,5)	4,98 [1,73; 14,39]; < 0,001
Untersuchungen (SOC, SUEs)	276	– 10 (3,6)	275	– 1 (0,4)	9,96 [1,28; 77,31]; 0,006

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

b. Cisplatin / Carboplatin

c. Angaben zur Mortalität beziehen sich auf die Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Angaben zu Nebenwirkungen beziehen sich auf die Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Kontrollarm, die mindestens 1 Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (276 vs. 275 Patientinnen und Patienten).

d. für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: eigene Berechnung von RR, 95 %-KI und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)

e. Analyse mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach Abstammung (chinesisch / asiatisch vs. nicht chinesisch / asiatisch vs. nicht asiatisch), WHO-PS (0 vs. 1) und Methode der Gewebetestung (zentral vs. lokal).

f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

g. Abbruch mindestens einer Komponente

h. PT-Sammlung des pU (enthaltene PTs: akute interstitielle Pneumonitis, Alveolitis, diffuse alveoläre Schädigung, idiopathische Lungenfibrose, interstitielle Lungenerkrankung, Lungenerkrankung, organisierende Pneumonie, Pneumonitis, pulmonale Toxizität und Lungenfibrose; davon sind folgende PTs aufgetreten: interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, organisierende Pneumonie)

i. operationalisiert über die SMQs Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie

j. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

k. MMRM (enthält Daten zu allen Erhebungszeitpunkten bis einschließlich Woche 100) mit Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie Baselinewert als Kovariate und Interaktion zwischen Baseline und Visite

l. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

m. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand / bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus

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

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

circa 840 bis 2 720 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie	
Osimertinib + Pemetrexed + Cisplatin	
Osimertinib	66 095,17 €
Pemetrexed	18 617,48 €
Cisplatin	461,88 €
Gesamt	85 174,53 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	264,62 € - 323,03 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Osimertinib + Pemetrexed + Carboplatin	
Osimertinib	66 095,17 €
Pemetrexed	18 617,48 €
Carboplatin	1 451,04 €
Gesamt	86 163,69 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	133,64 € - 186,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19)	
Afatinib	30 932,71 €
Osimertinib als Monotherapie	
Osimertinib	66 095,17 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie					
Osimertinib + Pemetrexed + Cisplatin					
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €
Osimertinib + Pemetrexed + Carboplatin					
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €
-------------	---	-------	---	---	-------

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.