

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Osimertinib (TAGRISSO®)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.06.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie ADAURA.....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
DFS	Disease-Free Survival (krankheitsfreies Überleben)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
Ex19del	Exon-19-Deletion
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
L858R	Aminosäuresubstitution an Position 858 im Exon 21 des EGFR, von einem Leucin zu einem Arginin
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCS	Mental Component Summary (psychische Gesundheit)
mg	Milligramm
n	Anzahl Patient:innen mit Ereignis
N	Anzahl analysierter Patient:innen
NC	not calculable (nicht berechenbar)
NE	not estimable (nicht schätzbar)
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PCS	Physical Component Summary (körperliche Gesundheit)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert-Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SF-36	Short Form Health 36 (Gesundheitsfragebogen)
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T790M	Aminosäuresubstitution an Position 790 im Exon 20 des EGFR, von einem Threonin zu einem Methionin
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TFST	Time To First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TNM-Klassifikation	Tumor-Node-Metastases-Klassifikation (Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

AstraZeneca bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans*- und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Quellen werden dabei immer korrekt zitiert, sodass in diesem Dokument teilweise von Patient:innen, teilweise von Patienten die Rede ist.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca GmbH
Anschrift:	Friesenweg 26 22763 Hamburg
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	SE-151 85 Södertälje Schweden
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Osimertinib
Handelsname:	TAGRISSE [®] 40 mg bzw. 80 mg Filmtabletten
ATC-Code:	L01EB04
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41453
Pharmazentralnummer (PZN)	12743321 12743338
ICD-10-GM-Code	C33-C34
Alpha-ID	I25478, I107749, I106711, I25477, I84703, I106984, I24593, I106680, I84952, I116362, I24595, I24594, I105741, I105744, I105742, I105743, I30011, I25480, I111154, I111155, I30009, I30012, I81923, I30010, I105745, I30013, I116363, I30015, I30014, I105746, I30019, I25479, I30021, I30020, I30022, I116392, I104492, I17812, I67014, I74251, I16099, I105747, I102593, I102595, I22628, I102594, I67012, I74254, I30023, I74342, I30025, I111139, I22630, I127385, I24288, I17813, I30024, I16100, I116421, I116693, I109558, I116690, I110813, I17811, I104907, I104855, I116422, I16101
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
TAGRISSO® ist als Monotherapie angezeigt zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumoresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1). ^b	21.05.2021	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Osimertinib (TAGRISSO®) entnommen werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
TAGRISSE® ist als Monotherapie angezeigt zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	07.06.2018
TAGRISSE® ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC.	02.02.2016
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten nach vollständiger Tumorresektion mit NSCLC der Stadien IB-IIIa, deren Tumoren eine EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.	Teilpopulation 1 Beobachtendes Abwarten
		Teilpopulation 2 Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im zweiten Beratungsgespräch vom 25.05.2023 (2023-B-061) die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Osimertinib für das Anwendungsgebiet der adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen abhängig von einer vorher durchgeführten Chemotherapie mittels einer Unterteilung der Patient:innen bestimmt:

- a) Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und
- postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von
 - Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin
 - und
 - Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium)

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums.

- b) Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

- beobachtendes Abwarten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

AstraZeneca folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA, ordnet die Patient:innen des Stadiums IB jedoch der Teilpopulation 1 zu. Dieses Vorgehen wird im Folgenden begründet:

Für Patient:innen des Stadiums IB liegt entsprechend den aktuellen Leitlinien und der klinischen Praxis in der Regel keine medizinische Indikation für eine Chemotherapie vor. Sollte im Einzelfall die Indikation gegeben sein, so ist entsprechend den Einschlusskriterien der dem Dossier zugrundeliegenden Studie bei diesen Patient:innen bereits eine platinbasierte Chemotherapie erfolgt. Für Patient:innen mit einer Tumorgroße von >4 cm, die zur Ersteinreichung des Dokuments nach der Tumor-Node-Metastases (TNM)-Klassifikation der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (Union for International Cancer Control, UICC) Version 7 dem Stadium IB zugeordnet waren und nun zur Wiedereinreichung gemäß UICC Version 8 dem Stadium IIA zuzuordnen sind, ist weiterhin eine Chemotherapie indiziert.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Grundlage für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens bilden die Ergebnisse der Datenschnitte vom 11.04.2022 (aktuellster Datenschnitt für Rezidive, SF-36 und Sicherheit) und 27.01.2023 (aktuellster Datenschnitt für Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) und Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time To First Subsequent Therapy, TFST)) der randomisierten, kontrollierten und doppelt verblindeten Phase-III-Studie ADAURA.

Mortalität

Für das Gesamtüberleben zeigte sich zum Datenschnitt vom 27.01.2023 nach einer medianen Beobachtungszeit von ca. 5 Jahren ein schon früh einsetzender, deutlicher klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil für Osimertinib im Vergleich zu Placebo (HR [95%-KI]: 0,4912 [0,3440; 0,7014]; $p < 0,0001$). Das Risiko zu versterben, wurde durch den Einsatz von Osimertinib mehr als halbiert. Bis zum Datenschnitt waren im Osimertinib-Arm 12,4% und im Placebo-Arm 23,9% der Patient:innen verstorben. Nach 5 Jahren waren im Osimertinib-Arm noch 87,6% der Patient:innen am Leben, im Placebo-Arm hingegen nur 77,7% der Patient:innen.

Morbidität

Rezidive

In der Studie ADAURA traten bis zum Datenschnitt vom 11.04.2022 bei deutlich weniger Patient:innen im Osimertinib-Arm (27,7%) Rezidive oder Todesfälle auf als im Kontrollarm, in dem bereits mehr als die Hälfte ein Rezidiv entwickelt hatte oder verstorben war (61,5%). Dieser Unterschied in Form einer Halbierung des Rezidivrisikos war statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,45 [0,37; 0,54]; $< 0,0001$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Literatur sowie in onkologischen Fachkreisen wird der Hochrisikozeitraum für die Entwicklung eines Rezidivs mit etwa 3 Jahren angegeben, danach treten Rezidive nur noch vereinzelt auf. Da alle Patient:innen mindestens 3 Jahre und 75% mindestens 4 Jahre vor diesem Datenschnitt randomisiert wurden und demzufolge ausreichend lange für ein Rezidiv nachbeobachtet werden konnten, deckt dies den Hochrisikozeitraum für die Entwicklung eines Rezidivs ab und ermöglicht eine fundierte Bewertung der Wirksamkeit von Osimertinib in Bezug auf die Aufrechterhaltung der Heilungschance in der adjuvanten Therapiesituation des EGFRm NSCLC.

Im Rahmen der Studie ADAURA wurde auch die Zeit bis zum Rezidivereignis oder Tod ausgewertet. Durch die Abwesenheit einer potenziell nicht mehr heilbaren Erkrankung erhalten die Patient:innen einen Zugewinn an Lebenszeit sowie Lebensqualität. Diesen krankheitsfreien Zustand möglichst lange aufrechtzuerhalten ist neben der absoluten Aussage, ob eine Heilung tatsächlich erfolgt ist, ebenso wichtig für die einzelnen Patient:innen. Die Ereigniszeitanalyse bestätigt den Vorteil von Osimertinib, da hier das Risiko für das Auftreten von Rezidiven oder Tod unter Osimertinib im Vergleich zu Placebo im Beobachtungszeitraum um 73% gesenkt werden konnte (HR [95%-KI]: 0,27 [0,21; 0,34]; $p < 0,0001$). Das mediane rezidivfreie Überleben betrug analog dazu unter Osimertinib 65,8 Monate, unter Placebo jedoch nur 28,1 Monate.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)

Im Osimertinib-Arm erhielten im Vergleich zum Placebo-Arm signifikant weniger Patient:innen eine erste Folgetherapie oder verstarben (26,3% vs. 58,6%). Dabei war das Risiko im Osimertinib-Arm für den Erhalt einer ersten Folgetherapie oder Tod um 72% reduziert (HR [95%-KI]: 0,28 [0,22; 0,35]; $p < 0,0001$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens SF-36 erhoben. Die Studienteilnehmer:innen wiesen zu Studienbeginn ein hohes Maß an körperlicher (PCS) und psychischer (MCS) Gesundheit auf. Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der PCS (HR [95%-KI]: 0,99 [0,68; 1,44]; $p = 0,9444$) und der MCS (HR [95%-KI]: 1,01 [0,76; 1,35]; $p = 0,9276$) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheit

In der Studie ADAURA wurde das Sicherheitsprofil von Osimertinib mit einer Placebo-Kontrolle verglichen. Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse (UE) mit CTCAE Grad ≥ 3 liegt für Osimertinib im Vergleich zu Placebo ein Nachteil vor, dessen Ausmaß jedoch gering ist (HR [95%-KI]: 1,55 [1,09; 2,19]; $p=0,0142$). Die Risiken, ein schwerwiegendes UE (SUE) zu erleiden, unterschieden sich hingegen nicht statistisch signifikant voneinander (Osimertinib: 20,2%; Placebo: 13,7%; HR [95%-KI]: 1,28 [0,88; 1,84]; $p=0,1932$). Ein Therapieabbruch aufgrund von UE trat im Osimertinib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm zwar häufiger auf (Osimertinib: 12,8%; Placebo: 2,6%), ist jedoch für onkologische Therapien insgesamt als vergleichsweise niedrig einzustufen. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 3,44 [1,99; 5,93]; $p<0,0001$).

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten nach vollständiger Tumoresektion mit NSCLC der Stadien IB-III A, deren Tumoren eine EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.	Ja ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Gilt für Teilpopulation 1. Für Teilpopulation 2 wird kein Zusatznutzen beansprucht. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie ADAURA weist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die angewandten Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und akzeptiert. Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens liegen valide und konsistente Ergebnisse vor, sodass ein **Hinweis** auf einen insgesamt **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber *beobachtendem Abwarten* abgeleitet werden kann (Tabelle 1-8).

Mortalität

Osimertinib zeigt in dem finalen Datenschnitt vom 27.01.2023 einen deutlichen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu Placebo. Somit zeigt sich, dass durch frühzeitigen Einsatz von Osimertinib als adjuvante Behandlung nicht nur unmittelbar ein Rezidiv der Erkrankung verhindert werden kann, sondern den Patient:innen zusätzlich langfristig ein erheblicher Überlebenszugewinn ermöglicht wird. Dies ist in der vorliegenden Indikation vor dem Hintergrund der kurativ intendierten Behandlung einzigartig und bestätigt den therapeutischen Mehrwert von Osimertinib im Hinblick auf eine Verbesserung der Chance auf Heilung in der vorliegenden Indikation. Für die Nutzendimension Mortalität ergibt sich aufgrund des deutlichen klinisch relevanten und bisher nicht erreichten Effektes ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber *beobachtendem Abwarten*.

Morbidität

Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essenzielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation nach vollständiger Tumorresektion dar. Patient:innen profitieren im Rahmen der adjuvanten Behandlung mit Osimertinib von einer bisher nicht erreichten erheblichen Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens und von einem erheblich reduzierten Risiko ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben, d.h. die Chance auf Heilung wird weiterhin aufrechterhalten. Die damit verbundene Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt, dass sich der primäre Therapieeffekt von Osimertinib nachhaltig positiv über den Krankheitsverlauf aufrechterhalten lässt.

Für die Nutzendimension Morbidität lässt sich aufgrund einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung in den Endpunkten Rezidive und Folgetherapien nach Rezidiv ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber *beobachtendem Abwarten* ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gute Lebensqualität in Form von körperlicher und psychischer Gesundheit konnte im Studienverlauf in beiden Behandlungsarmen aufrechterhalten werden. Insgesamt ist ein Zusatznutzen für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber *beobachtendem Abwarten* **nicht belegt**.

Sicherheit

Osimertinib wurde von dem größten Teil der Studienteilnehmer:innen gut toleriert. Die Sicherheitsdaten der Studie ADAURA stimmen mit dem aus vorangegangenen Studien bekannten Sicherheitsprofil von Osimertinib überein. Insgesamt wurde Osimertinib von dem größten Teil der Studienteilnehmer:innen gut toleriert. Im Regelfall können UE, die seit der Erstzulassung von Osimertinib hinreichend bekannt sind, gut behandelt werden. Dies wird unterstützt von den Studienergebnissen des Fragebogens SF-36, die zeigen, dass Osimertinib keine Einbußen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hervorruft.

Für die Nutzendimension Sicherheit ergibt sich ein **Nachteil** gegenüber *beobachtendem Abwarten*, der jedoch die erheblichen Vorteile bei der Mortalität und der Morbidität nicht in Frage stellt.

Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mit den vorliegenden Ergebnissen kann durch die deutlich verlängerten Beobachtungszeiträume aller patientenrelevanten Endpunkte der Zusatznutzen von Osimertinib im Anwendungsgebiet (AWG) abschließend bewertet werden. Insbesondere wird nun der Hochrisikozeitraum für das Auftreten von Rezidiven vollständig abgedeckt.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib, der für die Patient:innen eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung in Form einer Halbierung des Sterberisikos darstellt. Auch hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens bzw. der Rezidivrate wird durch die Gabe von Osimertinib ein erheblicher Behandlungsvorteil erzielt. Die vom G-BA in den tragenden Gründen zum letzten Beschluss benannten Nachteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (basierend auf den Ergebnissen zur körperlichen Gesundheit des SF-36) zeigen sich aufgrund höherer Datenreife zum aktuellen Datenschnitt nicht mehr. Die aktualisierten Daten zur Sicherheit bestätigen weiterhin die für eine onkologische Therapie gute Verträglichkeit von Osimertinib.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die oben beschriebenen Ergebnisse sind im adjuvanten NSCLC einmalig und bestätigen die unmittelbare Relevanz von Osimertinib in der vorliegenden Behandlungssituation, in der eine Heilung der Erkrankung noch möglich ist. Patient:innen können durch den frühzeitigen Einsatz von Osimertinib nicht nur von einer deutlich verlängerten Krankheitsfreiheit bzw. einer kompletten Verhinderung eines Rezidivs der Erkrankung profitieren, sondern auch insgesamt infolgedessen von einem enormen, schon früh einsetzenden und langanhaltenden Überlebensvorteil. Insgesamt lässt sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Osimertinib feststellen und somit vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes nun ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber *beobachtendem Abwarten* ableiten.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie ADAURA

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%- KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer ^d [95%-KI] p-Wert	
ADAURA						
Mortalität^e						
Gesamtüberleben (OS) ^e	42/339 (12,4)	NE [NE; NE]	82/343 (23,9)	NE [NE; NE]	HR: 0,4912 [0,3440; 0,7014] <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität						
Rezidive						
Krankheitsfreies Überleben (DFS) ^e	94/339 (27,7)	65,8 [61,7; NE]	211/343 (61,5)	28,1 [22,1; 35,0]	HR: 0,27 [0,21; 0,34] <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Rezidivrate ^f	94/339 (27,7)	-	211/343 (61,5)	-	RR: 0,45 [0,37; 0,54] <0,0001	
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) ^e	89/339 (26,3)	NE [NE; NE]	201/343 (58,6)	34,7 [28,8; 44,6]	HR: 0,28 [0,22; 0,35] <0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%- KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer ^d [95%-KI] p-Wert	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
SF-36 Körperliche Gesundheit (PCS) Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlech- terung (Reduktion um ≥9,423 Punkte)	57/339 (16,8)	NE [NE; NE]	53/343 (15,5)	NE [NE; NE]	HR: 0,99 [0,68; 1,44] 0,9444	Zusatznutzen nicht belegt
SF-36 Psychische Gesundheit (MCS) Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlech- terung (Reduktion um ≥9,618 Punkte)	98/339 (28,9)	NE [NE; NE]	89/343 (25,9)	NE [NE; NE]	HR: 1,01 [0,76; 1,35] 0,9276	
Sicherheit^g						
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	79/337 (23,4)	NE [NE; NE]	48/343 (14,0)	NE [NE; NE]	HR: 1,55 [1,09; 2,19] 0,0142	Nachteil gegenüber beobachtendem Abwarten
Schwerwiegende UE (SUE)	68/337 (20,2)	NE [NE; NE]	47/343 (13,7)	NE [NE; NE]	HR: 1,28 [0,88; 1,84] 0,1932	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	43/337 (12,8)	NE [NE; NE]	9/343 (2,6)	NE [NE; NE]	HR: 3,44 [1,99; 5,93] <0,0001	
UE von besonderem klinischen Interesse ^h Interstitielle Lungen- erkrankung und Pneumonitis	11/337 (3,3)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	HR: NC [NC; NC] 0,0011	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%- KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer ^d [95%-KI] p-Wert	
<p>Datenschnitt: 11.04.2022 (Rezidive, SF-36 und Sicherheit) Datenschnitt: 27.01.2023 (OS und TFST)</p> <p>a: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. b: Anzahl analysierter Patient:innen. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Ein HR <1 bzw. RR begünstigt Osimertinib. e: Analyse mittels stratifiziertem Log-Rank-Test nach Stadium (IB vs. II vs. IIIA), EGFR-Mutationsstatus (Ex19del vs. L858R) und Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch). Die Stratifikationsfaktoren entsprechen den Angaben im IVRS. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. f: Analyse des RR basiert auf Log-Binomial-Modell. g: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. Bindungskorrekturen wurden mithilfe der Breslow-Methode vorgenommen. h: Es werden nur statistisch signifikante UE von besonderem Interesse dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das Lungenkarzinom ist in Deutschland die Krebserkrankung mit der zweithöchsten Zahl an Neuerkrankungen bei Männern und der dritthöchsten bei Frauen. Im Jahr 2019 erkrankten ca. 35.890 Männer und 23.720 Frauen an einem Lungenkarzinom, dabei lag das mediane Erkrankungsalter im Jahr 2019 bei Männern bei 70 Jahren und bei Frauen bei 69 Jahren. Für das Jahr 2022 wurden seitens des Robert Koch-Instituts (RKI) 34.700 Neuerkrankungen bei Männern und 25.000 Neuerkrankungen bei Frauen angegeben.

Der Großteil aller Lungenkarzinome (82,1% bis 82,6%) gehört zum NSCLC. In seinen frühen, operablen Stadien IB-IIIa, die im vorliegenden Dossier betrachtet werden, ist das NSCLC häufig noch asymptomatisch. NSCLC-spezifische Symptome wie Husten und Schmerzen treten erst im späteren Verlauf der Erkrankung auf, wodurch der Befund eines NSCLC in den frühen Stadien meist zufällig ist und sich erst im Rahmen von diagnostischen Maßnahmen bei anderen Erkrankungen oder Symptomen, die nicht durch das NSCLC verursacht werden, ergibt.

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patient:innen mit NSCLC im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und für die eine adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion in Frage kommt.

Die Patient:innen erhalten nach Komplettresektion, je nach Krankheitsstadium und Eignung, zunächst eine adjuvante Chemotherapie oder bei Nicht-Eignung eine leitliniengerechte Nachsorge bis zum Rezidiv. Patient:innen, die für eine adjuvante Chemotherapie geeignet sind, sollen nicht direkt nach vollständiger Tumorresektion mit Osimertinib behandelt werden, da dies in den Leitlinien und in der Fachinformation (Abschnitt 5.1) nicht vorgesehen ist. Nach der adjuvanten Chemotherapie bzw. anstelle der leitliniengerechten Nachsorge steht mit Osimertinib erstmals ein EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor (EGFR-TKI) für Patient:innen zur Verfügung.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Therapieziele und therapeutischer Bedarf in der adjuvanten Behandlung des NSCLC

Die adjuvante Therapie der frühen Stadien IB bis IIIA hat einen kurativen Anspruch mit dem Ziel der dauerhaften Tumorfreiheit und einer dadurch bedingten Verlängerung der Überlebenszeit. Gleichzeitig sollte die Therapie im Idealfall gut verträglich sein und die Lebensqualität der Patient:innen erhalten bzw. nicht negativ beeinflussen.

Trotz der kurativen Absicht in den frühen NSCLC-Stadien ist der Anteil an Patient:innen, die im Laufe ihres Lebens ein Rezidiv erleiden, bisher hoch. Die Prognose ist dabei primär vom jeweiligen Krankheitsstadium bei Erstdiagnose abhängig. So sind im Stadium IB etwa die Hälfte der Patient:innen (45%) und im fortgeschrittenen Stadium IIIA bereits ca. drei Viertel der Patient:innen (76%) von einem Wiederauftreten der Erkrankung innerhalb von fünf Jahren betroffen. Innerhalb der ersten drei Jahre ist das Risiko eines Rezidivs dabei am höchsten. Häufig geht das Wiederauftreten lokaler Tumore auch in zeitlich geringem Abstand mit dem Auftreten von Fernmetastasen einher. In einer Studie von 975 Patient:innen (Stadium I und II bei Erstdiagnose) traten bei 26% Rückfälle auf. Bei 74,2% davon wurden gleichzeitig Metastasen nahe und entfernt von der Stelle des resezierten Primärtumors lokalisiert. Die postoperative 5-Jahres-Überlebensrate ist mit etwa 73% im Stadium IB, ca. 60% bis 65% im Stadium IIA, 53% bis 56% im Stadium IIB und ca. 15% bis 40% für das sehr heterogene Stadium IIIA niedrig. Aus diesen Gründen ist das oberste Ziel der adjuvanten Behandlung früher NSCLC-Stadien, das Auftreten von Rezidiven zu vermeiden und so unter Erhalt einer hohen Lebensqualität die Überlebensprognose deutlich zu verbessern. Die Rezidiv- und 5-Jahres-Überlebensraten zeigen jedoch deutlich, dass dieses Ziel durch die bisherigen Therapieoptionen nur unzureichend erfüllt wird und der therapeutische Bedarf an wirksamen, zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten nicht gedeckt ist.

Eine besondere Herausforderung beim NSCLC ist die Therapie von Metastasen des Zentralnervensystems (ZNS), deren erstmaliges Auftreten mit einer besonders schlechten Überlebensprognose und einer teilweise stark beeinträchtigenden Symptomatik (z.B. neurokognitive Defizite, Krampfanfälle) verbunden ist. So liegt die mediane Überlebenszeit nach der Diagnosestellung nur noch bei wenigen Monaten. Bei Patient:innen mit EGFR-mutiertem NSCLC ist die Entwicklung von Metastasen im ZNS mit bis zu 50% besonders häufig. Ein entscheidender Faktor für den Behandlungserfolg von ZNS-Metastasen ist die ZNS-Gängigkeit eines Wirkstoffs.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die EGFR-TKI der ersten und zweiten Generation können aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften die intakte Blut-Hirn-Schranke nur in eingeschränktem Maße passieren oder werden aktiv aus dem ZNS geschleust. Dadurch können die Entwicklung und das Wachstum von ZNS-Metastasen nicht verhindert werden und es kommt zum Fortschreiten der Erkrankung. Auch in den frühen NSCLC-Stadien werden dringend Therapieoptionen benötigt, die das Auftreten von ZNS-Metastasen verhindern bzw. deutlich hinauszögern.

In der Gesamtschau der Therapieziele und des therapeutischen Bedarfs beim NSCLC wird deutlich, dass in der adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion wirksame und zielgerichtete Therapieoptionen bei aktivierenden Mutationen des EGFR benötigt werden, die

- durch Verhinderung eines Rezidivs der Erkrankung zur deutlichen Verlängerung der Überlebenszeit beitragen,
- die Entstehung von ZNS-Metastasen vermeiden,
- die gesundheitsbezogene Lebensqualität während der Therapie aufrechterhalten,
- eine geringe Kurz- und Langzeittoxizität aufweisen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Osimertinib

Bis zur Zulassung von Osimertinib am 21.05.2021 stand für die adjuvante Behandlung der Stadien IB-IIIa bei EGFR-mutierten Patient:innen in Deutschland keine zugelassene, zielgerichtete adjuvante Behandlung zur Verfügung. Weitere EGFR-TKIs wurden nur im Rahmen von Studien als zielgerichtete adjuvante Therapiemaßnahme in den frühen Stadien des NSCLC geprüft. In der Zwischenzeit wurde nun auch Pembrolizumab für die adjuvante Behandlung der Stadien IB-IIIa zugelassen.

Mit Osimertinib steht bis heute der einzige Wirkstoff zur zielgerichteten, adjuvanten Behandlung der Stadien IB-IIIa des EGFR-mutierten NSCLC zur Verfügung, der entscheidend zur Vermeidung von Rezidiven und zur Erhöhung der Wahrscheinlichkeit auf Kuration beiträgt und zudem Hinweise auf einen protektiven Effekt in Bezug auf ZNS-Metastasen als Erstmanifestation eines Rezidivs liefert. Osimertinib besitzt eine sehr gute ZNS-Gängigkeit und kann so entscheidend zu einem wichtigen Therapieziel des NSCLC und zu einer systemischen Kontrolle der Erkrankung beitragen, wodurch sich die Prognose der Patient:innen entscheidend verbessert. Des Weiteren birgt Osimertinib durch seine geringe Bindungsaffinität zur Wildtypform des EGFR und zu strukturähnlichen Rezeptortyrosinkinasen nur ein geringes Nebenwirkungspotenzial. Der Einsatz von Osimertinib in der adjuvanten Behandlung wird zudem in den deutschen Leitlinien für die Stadien II-IIIa bei EGFR-mutierten NSCLC-Patient:innen empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten nach vollständiger Tumorresektion mit NSCLC der Stadien IB-III A, deren Tumoren eine EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.	Teilpopulation 1^b 785 (640-930)
		Teilpopulation 2 <10 bzw. nicht zutreffend
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: AstraZeneca zieht die Patient:innenanzahlen aus Erstbeschluss und Tragenden Gründen zum Erstbeschluss vom 16. Dezember 2021 heran. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten nach vollständiger Tumorresektion mit NSCLC der Stadien IB-III A, deren Tumoren eine EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.	Teilpopulation 1 ^b	Erheblich	785 (640-930)
		Teilpopulation 2	Kein Zusatznutzen	<10 bzw. nicht zutreffend
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: AstraZeneca zieht die Patient:innenanzahlen aus Erstbeschluss und Tragenden Gründen zum Erstbeschluss vom 16. Dezember 2021 heran. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten nach vollständiger Tumorresektion mit NSCLC der Stadien IB-IIIa, deren Tumoren eine EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.	66.095,17 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
A	Erwachsene Patienten nach vollständiger Tumorresektion mit NSCLC der Stadien IB-IIIa, deren Tumoren eine EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.	Beobachtendes Abwarten	Teilpopulation 1	Nicht bezifferbar
		Cisplatin (Cisplatin Accord)	Teilpopulation 2	in Kombination mit Vinorelbin: 7.888,61 € - 8.074,68 €
				in Kombination mit Paclitaxel: 19.447,34 € - 19.540,38 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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

Die empfohlene Dosierung beträgt 80 mg Osimertinib einmal täglich. Patienten, die adjuvant behandelt werden, sollten die Therapie bis zum Auftreten eines Rezidivs oder inakzeptabler Toxizität erhalten. Eine Behandlungsdauer von mehr als 3 Jahren wurde nicht untersucht. Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Lungenkarzinom sollten die Therapie bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität erhalten. Falls eine TAGRISSO-Dosis ausgelassen wird, sollte die Einnahme nachgeholt werden, es sei denn, bis zur nächsten Dosis bleiben weniger als 12 Stunden. Eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion kann aufgrund individueller Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte erforderlich sein. Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, sollte die Dosis auf 40 mg einmal täglich reduziert werden.

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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