

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: 23.07.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie FLAURA-2.....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	32

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AB	Aktiebolag (Aktiengesellschaft)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
cFAS	CNS Full Analysis Set
CNS	Central Nervous System (Zentralnervensystem; ZNS)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
ctDNA	Circulating tumor DNA (zirkulierende Tumor-DNA)
DoR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EORTC QLQ	European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
FAS	Full Analysis Set (Gesamtpopulation)
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ID	Identifikationsnummer
i.d.R.	in der Regel
inkl.	inklusive
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L858R	Aminosäuresubstitution an Position 858 im Exon 21 des EGFR, von einem Leucin zu einem Arginin
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
MMRM	Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messwerte)
mg	Milligramm
NE	not estimable (nicht schätzbar)
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
ORR	Objective response rate (Allgemeine Ansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PFS2	Second Progression-free survival (Zeit bis zum zweiten Progress)
PGIS	Patient global impression of severity
PRO	Patient-reported outcome (patientenberichteter Endpunkt)
PS	Performance Status
PZN	Pharmazentralnummer
QTc	Corrected QT (frequenzkorrigierte QT)
RKI	Robert-Koch-Institut
SAS	Safety Analysis set
SE	Schweden
SGB	Sozialgesetzbuch
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
TSST	Time to second subsequent therapy (Zeit bis zur zweiten Folgetherapie)
u.a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
v.a.	vor allem
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
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:	TAGRISSO® 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
TAGRISSE [®] 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.	28.06.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
TAGRISSO® ist als Monotherapie angezeigt zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion 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). ^a	21.05.2021
TAGRISSO® ist als Monotherapie angezeigt zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	07.06.2018
TAGRISSO® ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC.	02.02.2016
<p>a: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Osimertinib (TAGRISSO®) entnommen werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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 Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen Ex19del und L858R	Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19) <i>oder</i> <u>Osimertinib^c</u>
<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. c: AstraZeneca stimmt der Festlegung der zVT gemäß des G-BA Beratungsgespräch vom 25.05.2023 nicht zu und sieht Osimertinib als alleinige zVT für Patient:innen mit Ex19del und L858R EGFR-Mutationen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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

AstraZeneca hat am 25.05.2023 ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Anspruch genommen. Für das zu dem Zeitpunkt angefragte Anwendungsgebiet:

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

Hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wie folgt festgelegt:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R); Erstlinienbehandlung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde der Wortlaut des Anwendungsgebietes wie folgt angepasst:

- Osimertinib 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.

Mit Blick auf die Setzung der zVT stimmt AstraZeneca der Festlegung seitens des G-BA nicht zu. Aufgrund der nachfolgend näher beschriebenen Empfehlung, Osimertinib gegenüber Afatinib bevorzugt anzuwenden, wird eine Osimertinib-Monotherapie als alleinige zVT angesehen und im vorliegenden Dossier berücksichtigt.

Bei Vorliegen einer epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)-Mutation im fortgeschrittenen NSCLC empfehlen nationale und internationale Leitlinien eine Behandlung mit Osimertinib. Bei einer EGFR-Mutation als Ex19del wird von der deutschen S3-Leitlinie sowie aktuellen internationalen Leitlinien eine Behandlung mit Osimertinib sogar bevorzugt empfohlen. Die Empfehlungen basieren auf den eindrücklichen Daten der FLAURA-Studie, in welcher bei Patient:innen mit einer EGFR-Mutation als Ex19del oder L858R-Substitutionsmutation eine Osimertinib-Monotherapie deutliche Vorteile gegenüber einer Behandlung mit Erstgenerations-EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) (Gefitinib oder Erlotinib) gezeigt werden konnten und welche die Versorgungsrealität in der Erstlinie maßgeblich geprägt hat. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes vom Juni 2017 der FLAURA-Studie, welcher für die Nutzenbewertung nach der entsprechenden Zulassungserweiterung von Osimertinib herangezogen wurde, zeigte sich beim OS ein statistisch signifikanter Vorteil für Osimertinib gegenüber der Vergleichstherapie (HR [95%-KI]: 0,63 [0,45; 0,88]; p=0,006). Weiterhin ergaben sich Vorteile von Osimertinib hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (UE). Auf Basis der FLAURA-Studiendaten bescheinigte der G-BA für diese Nutzenbewertung einen beträchtlichen Zusatznutzen für Osimertinib gegenüber der zVT (Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib) zur Behandlung von Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer EGFR-Mutation als Ex19del oder L858R-Substitutionsmutation.

In der inzwischen publizierten finalen OS-Analyse wurden die positiven Ergebnisse der Zwischenauswertung bestätigt. So betrug das mediane OS 38,6 Monate (95%-KI: 34,5; 41,8) im Osimertinib-Arm und 31,8 Monate (95%-KI, 26,6; 36,0) im Kontroll-Arm (HR [95%-KI]: 0,799 [0,64; 1,00]; p=0,046).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In den Leitlinien wird eine Differenzierung der Therapie nach EGFR-Mutationsstatus vorgenommen. Die häufigsten Mutationen betreffen Exon 21 (L858R) und Exon 19. Aus dem Beratungsgespräch vom 25.05.2023 ist ersichtlich, dass der G-BA eine Osimertinib-Monotherapie als alleinige zVT bei der Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) anerkennt, jedoch Afatinib als weitere Vergleichstherapie für Patient:innen mit der aktivierenden Deletion im Exon 19 des EGFR festlegt.

Osimertinib konnte in der FLAURA-Studie eine signifikante und klinisch relevante Steigerung der Gesamtüberlebenszeit gegenüber den EGFR-TKI Gefitinib und Erlotinib in der Erstlinien-therapie bei Patient:innen mit einer Ex19del zeigen. In der LUX-Lung 7 Studie wurde hingegen festgestellt, dass Afatinib gegenüber Gefitinib keine signifikante Verlängerung des OS in dieser Patient:innen-Population vermitteln konnte. Aus diesem patientenrelevanten Unterschied zwischen Afatinib und Osimertinib lässt sich die Schlussfolgerung ableiten, dass die beiden Therapien keine gleichwertigen Therapieoptionen bei der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC darstellen. Dies anerkennend, wird in der S3-Leitlinie mit einem starken Konsens der Empfehlungsgrad B ausgesprochen, Patient:innen im NSCLC Stadium IV beim Vorliegen einer Ex19del bevorzugt mit Osimertinib zu behandeln.

AstraZeneca ist aufgrund der eindrücklichen Überlebensdaten von Osimertinib in der FLAURA-Studie sowie der Empfehlung der S3-Leitlinie der Auffassung, dass Osimertinib sowohl für Patient:innen mit L858R-Substitutionsmutation als auch für Patient:innen mit Ex19del die alleinige zVT darstellt.

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 primären progressionsfreien Überlebens (Progression-free survival, PFS)-Analyse der Studie FLAURA-2 vom 03.04.2023 (aktuellster Datenschnitt für PFS, EORTC QLQ-C30 (Symptom- und Funktionsskalen), EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS, PGIS, Sicherheit (inkl. PRO-CTCAE) und des behördlich angeforderten OS-Datenschnittes vom 08.01.2024 (aktuellster Datenschnitt nur für OS) der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III-Studie FLAURA-2.

Die Patient:innen aus der Studie FLAURA-2 können als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1). Auf Grundlage der beschriebenen hinreichenden Vergleichbarkeit wesentlicher Patientencharakteristika zwischen der Studienpopulation und Patient:innen in Deutschland wird davon ausgegangen, dass die beobachteten klinischen Effekte der Studie FLAURA-2 auch in der deutschen Zielpopulation in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten.

Im vorliegenden Nutzendossier werden die Daten zu folgenden Analysepopulationen betrachtet: dem Full Analysis Set (FAS) und dem Safety Analysis Set (SAS). Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Daten zur FAS bzw. SAS-Population herangezogen.

Nach individueller Abwägung des Gesundheitszustands, der Krankheitsprognose und der persönlichen Umstände und Präferenzen der Patient:innen wird den behandelnden Ärzt:innen mit der Kombinationstherapie gemäß Anwendungsgebiet eine intensivierete Erstlinientherapie ermöglicht. Eine solche Therapieintensivierung kann notwendig sein, wenn das Risiko für eine Krankheitsprogression als relevant erhöht eingeschätzt wird, wie bei vorliegenden zentralen Nervensystem (ZNS)-Metastasen oder einer L858R-Mutation, oder ein verlängertes Überleben unter Inkaufnahme von vermehrten Nebenwirkungen, wie beispielsweise bei jungen Patient:innen unter 65 Jahren angestrebt wird.

Insgesamt sind jüngere Patient:innen eher für eine Chemotherapie zugänglich, da die entstehenden Nebenwirkungen von diesen im Normalfall besser toleriert werden können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Studienprotokoll wurde ein CNS Full Analysis Set (cFAS) a priori definiert und untersucht. Die Relevanz einer intensivierten Erstlinientherapie zeigte sich in dieser Population besonders. Aufgrund von Abweichungen in der Erhebung der Endpunkte für das cFAS werden zur besseren Vergleichbarkeit mit der Gesamtpopulation (FAS-Population) die OS- und PFS-Daten zur a priori definierten Subgruppe „ZNS-Metastasen zu Baseline“ abgebildet (siehe Modul 4). Ergebnisse zu weiteren Endpunkten für diese Subgruppe befinden sich im Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.10). Die Daten zur ZNS-Subgruppenpopulation werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sondern nur supportiv betrachtet (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1).

Mortalität***Gesamtüberleben***

Für das Gesamtüberleben zeigte sich zum behördlich angeforderten Datenschnitt vom 08.01.2024, dass die mediane Überlebenszeit nur im Osimertinib-Arm erreicht wurde (36,7 Monate [33,2; NE]). Im Osimertinib + Chemo-Arm waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 35,8% der Patient:innen im Vergleich zu 45,3% verstorben (Datenreife insgesamt 40,6%). Das Risiko zu versterben, wurde unter der Therapie mit Osimertinib + Chemo im Vergleich zum Kontrollarm um 25% verringert, der Unterschied ist statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,75 [0,57; 0,97]; p=0,0280).

In der Subgruppe „ZNS-Metastasen zu Baseline“ war für Patient:innen mit ZNS-Metastasen das Risiko zu versterben unter der Therapie mit Osimertinib + Chemo im Vergleich zum Kontrollarm um 41% statistisch signifikant verringert (HR [95%-KI]: 0,59 [0,40; 0,87]; p=0,0075). Die mediane Überlebenszeit wurde nur im Osimertinib-Arm erreicht (31 Monate [26,2; 36,7]) (siehe Anhang 4-G).

Morbidität***PFS***

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte zur primären PFS-Analyse vom 03.04.2023 (51,3% Datenreife) unter Behandlung mit Osimertinib + Chemo im Vergleich zu Osimertinib statistisch signifikant verlängert werden und entspricht einem um 38% reduzierten Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,62 [0,49; 0,79]; p<0,0001). Im Kontrollarm betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses 16,7 Monate, im Behandlungsarm hingegen belief sie sich auf 25,5 Monate. Somit wurde eine Verlängerung des PFS von ca. 9 Monaten im Behandlungsarm mit Osimertinib + Chemo erreicht.

In der Subgruppe „ZNS-Metastasen zu Baseline“ zeigte sich für Patient:innen mit ZNS-Metastasen ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS (HR [95%-KI]: 0,47 [0,33; 0,66]; p<0,0001). Im Kontrollarm betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses 13,8 Monate, im Behandlungsarm hingegen belief sie sich auf 24,9 Monate. Somit wurde eine Verlängerung des PFS von 11,1 Monaten im Behandlungsarm mit Osimertinib + Chemo erreicht (siehe Anhang 4-G).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die positiven Ergebnisse lassen sich bei der Gesamtpopulation durch weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte bestätigen. So wird beispielsweise eine Verlängerung der medianen Dauer des Ansprechens (Duration of Response (DoR)) im Osimertinib + Chemo-Arm auf 24,0 Monate im Vergleich zu 15,3 Monaten im Osimertinib-Arm gezeigt. Außerdem wurde im Osimertinib + Chemo-Arm mit 83,2% im Vergleich zu 75,5% eine erhöhte Allgemeine Ansprechrate (Objective Response Rate (ORR)) sowie mit 95,3% im Osimertinib + Chemo-Arm im Vergleich zu 93,9% eine erhöhte Krankheitskontrollrate beobachtet. Auch die mediane Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie (time to first subsequent therapy (TFST) bzw. time to second subsequent therapy (TSST)) war mit 30,7 Monaten (TFST) und nicht erreichtem Median (TSST) im Osimertinib + Chemo-Arm im Vergleich zu 25,4 Monaten (TFST) und 33,2 Monaten (TSST) im Kontrollarm verlängert. Für das PFS2 wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapie mit Osimertinib + Chemo im Vergleich zu Osimertinib beobachtet (HR [95%-KI]: 0,70 [0,52; 0,93]; p=0,0132). Im Median erlitten Patient:innen im Osimertinib + Chemo-Arm nach 30,6 Monaten im Vergleich zu 27,8 Monaten im Osimertinib-Arm ein PFS2-Ereignis. In der Wirksamkeit unterstreichen diese Effekte somit die gezeigten Vorteile.

PRO-Endpunkte: Morbidität

Um die Entwicklung sowie den Verlauf der Symptomatik anhand des gesamten Beobachtungszeitraums adäquat abbilden zu können, was aufgrund des früheren Ausscheidens der Chemotherapiekomponenten aus dem Therapieregime und der damit verbundenen Beeinflussung der Symptomatik von großer Relevanz für den Therapiekontext ist, wurden für die patientenberichteten Endpunkte (Patient-reported outcome, PRO) MMRM-Analysen durchgeführt.

EORTC QLQ-C30-Symptomskalen

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zeigte sich zu den Items Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung und Finanzielle Schwierigkeiten ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten des Kontrollarms, jedoch ist dieser Unterschied unter Berücksichtigung des Hedges'g nicht von klinischer Relevanz, da die jeweiligen 95%-KI von Hedges'g nicht vollständig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegen. Dies wird auch verdeutlicht anhand der grafischen Darstellungen der mittleren Veränderungen (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.3).

EORTC QLQ-LC13-Symptomskalen

Für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen zeigten sich zu den Items Husten und wunder Mund statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten des Kontrollarms, welche jedoch, beurteilt anhand des Hedges'g, nicht klinisch relevant waren. Dies wird auch anhand der grafischen Darstellungen der mittleren Veränderungen verdeutlicht (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.4).

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zeigten sich im Durchschnitt über den Studienverlauf keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Dies wird auch verdeutlicht anhand der grafischen Darstellung der mittleren Veränderung (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.5).

PGIS

Für den Endpunkt PGIS zeigten sich über den Studienverlauf keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Osimertinib + Chemo-Behandlung und Osimertinib. Dies wird auch verdeutlicht anhand der grafischen Darstellung der mittleren Veränderung (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.6).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PRO-Endpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auch im Rahmen der PRO-Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden MMRM-Analysen durchgeführt (siehe Modul 4, Abschnitt 4.1, Beschreibung der Ergebnisse, PRO-Endpunkten - Morbidität).

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, ergab sich bei insgesamt vier der sechs Funktionsskalen ein statistisch signifikanter, jedoch nicht klinisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Dies betrifft die Items Physische Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion und Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitszustand.

Sicherheit

Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurden im Osimertinib + Chemo-Arm mit 63,8% der Patient:innen häufiger beobachtet als im Osimertinib-Arm mit 27,3% der Patient:innen. Das Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden, war unter Therapie mit Osimertinib + Chemo statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 3,32 [2,58; 4,27]; $p < 0,0001$). Auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden im Osimertinib + Chemo-Arm mit 37,7% der Patient:innen häufiger beobachtet als im Osimertinib-Arm mit 19,3% der Patient:innen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Osimertinib + Chemo (HR [95%-KI]: 2,10 [1,53; 2,87]; $p < 0,0001$). Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden unter Osimertinib + Chemo häufiger beobachtet als unter Osimertinib (Osimertinib + Chemo: 47,8%; Osimertinib: 6,2%). Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Osimertinib + Chemo (HR [95%-KI]: 6,01 [4,35; 8,31]; $p < 0,0001$). Dabei war der überwiegende Anteil von Therapieabbrüchen auf Pemetrexed zurückzuführen. Es ist zu berücksichtigen, dass der Abbruch einer einzelnen Therapiekomponente bereits als Therapieabbruch gewertet wurde, die anderen Komponenten jedoch weitergegeben werden konnten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Betrachtung der UE von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad zeigten sich für die UE Hämatologische Toxizitäten (HR [95%-KI]: 4,30 [3,35; 5,51]; $p < 0,0001$) und Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz) (HR [95%-KI]: 2,31 [1,20; 4,45]; $p = 0,0120$) signifikante Unterschiede zuungunsten von Osimertinib + Chemo im Vergleich zum Osimertinib-Arm. Auch innerhalb der schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) UE von besonderem Interesse wurden die UE Hämatologische Toxizitäten und Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz) beobachtet. Es zeigte sich für beide UE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Osimertinib + Chemo (Hämatologische Toxizitäten: HR [95%-KI]: 7,24 [5,13; 10,22]; $p < 0,0001$; Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz): HR [95%-KI]: 3,28 [1,19; 9,02]; $p = 0,0216$). Für die SUE von besonderem Interesse zeigten sich ebenfalls für die beiden UE Hämatologische Toxizitäten und Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Osimertinib + Chemo-Armes (Hämatologische Toxizitäten: HR [95%-KI]: 6,47 [2,91; 14,41]; $p < 0,0001$; Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz): HR [95%-KI]: NC [NC; NC]; $p = 0,0455$).

Das Sicherheitsprofil der Kombination von Osimertinib mit einer Chemotherapie ist im Allgemeinen vorhersehbar und entspricht den bekannten Sicherheitsprofilen der einzelnen Arzneimittel. Die Ereignisraten der UE sind im Osimertinib + Chemo-Arm höher, was auf gut charakterisierte chemotherapiebedingte UE zurückzuführen ist. Nach Beendigung der Chemotherapiezyklen klingen diese UE meist im zeitlichen Verlauf der weiteren Therapie in Häufigkeit und Intensität ab (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.8.2).

Die zu den UESI zählenden Hämatologischen Toxizitäten sind unter der Behandlung mit Osimertinib sowie unter Cis- bzw. Carboplatin und Pemetrexed bereits bekannt. Die dazu gehörigen hämatologischen bzw. gastrointestinalen Toxizitäten sind ebenfalls bekannte UE von Cis-/Carboplatin und Pemetrexed. Auch die UESI Kardiale Effekte werden in den Fachinformationen der Kombinationspartner gelistet.

PRO-CTCAE

Auch im Rahmen des PRO-CTCAE wurden MMRM-Analysen durchgeführt (siehe Modul 4, Abschnitt 4.1, Beschreibung der Ergebnisse, PRO-Endpunkten - Morbidität). Für den Endpunkt PRO-CTCAE zeigte sich zu dem Item Erbrechen ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten des Kontrollarms, der jedoch nicht klinisch relevant war. Für das Item Übelkeit zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied sowie ein klinisch relevanter Unterschied, der auf die Chemotherapie zurückzuführen ist (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.9).

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren im EGFR Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen	ja, es wird ein beträchtlicher Zusatznutzen beansprucht
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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 randomisierte, kontrollierte Studie FLAURA-2 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 **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT *Osimertinib* abgeleitet wird (Tabelle 1-8).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigt die Studie FLAURA-2 anhand direkt vergleichender Evidenz, dass die Kombinationstherapie Osimertinib + Chemo für Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R und Ex19del gegenüber der Standardtherapie und zVT *Osimertinib* überlegen ist. Hierbei stellt die Kombinationstherapie eine intensiviertere Therapiealternative für Patient:innen mit Eignung für eine Chemotherapie und bei Vorliegen von ungünstigen prognostischen Faktoren dar. Die Notwendigkeit einer intensivierten Erstlinientherapie ergibt sich aus den Beobachtungen, dass die meisten Patient:innen trotz erwiesener guter Effektivität mit eindeutigen OS-Vorteil von Osimertinib eine Krankheitsprogression erleiden. Dies kann auf eine Kombination aus intrinsischen und verschiedenen erworbenen Resistenzmechanismen zurückzuführen sein, die insgesamt eine Herausforderung für die effektive Langzeitbehandlung dieser Patientenpopulation darstellen. Das Vorliegen von ZNS-Metastasen oder einer L858R-Substitutionsmutation gilt außerdem als Faktor, der sich negativ auf die Prognose auswirken kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es besteht daher ein bislang hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf, der, wie die vorliegenden Studienergebnisse zeigen, mittels der Kombinationstherapie adressiert werden kann. Aufgrund der erhöhten Belastung einer Chemotherapie-basierten Kombinationstherapie ist diese intensivierete Erstlinientherapie neben der Standardtherapie mit Osimertinib i.d.R. jedoch nur für ein geeignetes Patientenkollektiv in gutem Allgemeinzustand/guter individueller Konstitution unter Berücksichtigung von Kontraindikationen der einzelnen Kombinationspartner sinnvoll.

Die Behandlung mit Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie zeigte in der Studie FLAURA-2 bis zum Zeitpunkt der vorliegenden Datenschnitte eine beträchtliche Reduktion des Progressionsrisikos für die Gesamtpopulation, die sich in einen signifikanten Überlebensvorteil übersetzt.

Dieser Effekt konnte insbesondere bei der supportiv dargestellten Subgruppe „ZNS-Metastasen zu Baseline“ gezeigt werden.

Durch die Kombination der Standardtherapie Osimertinib mit Chemotherapie treten keine klinisch relevanten Beeinträchtigungen auf Ebene der Symptom- und Funktionskalen, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13, auf. Im EQ-5D VAS konnte über den gesamten Beobachtungszeitraum, der maßgeblich über die Dauer der Chemotherapie hinausging, keine statistisch signifikante Verschlechterung der patientenberichteten Symptome gezeigt werden. Ein langes progressionsfreies Überleben unter Erhalt des Gesundheitszustands ist für die Patient:innen von großer Bedeutung und stellt ein wichtiges, patientenrelevantes Charakteristikum des Therapieerfolges dar.

Das Sicherheitsprofil der Kombination von Osimertinib mit einer Chemotherapie ist im Allgemeinen vorhersehbar und entspricht den bekannten Sicherheitsprofilen der einzelnen Arzneimittel. Nach Beendigung der Chemotherapiezyklen zeigt sich eindeutig, dass die Chemotherapie-spezifischen UE im zeitlichen Verlauf der Therapie in Häufigkeit und Intensität abnehmen (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.8.2).

Gemäß dem bisherigen Therapiestandard erfolgt im Anschluss an eine Osimertinib-Monotherapie in der Erstlinie bisher i.d.R. eine chemotherapiebasierte Zweitlinienbehandlung. Durch die jetzt vorliegende Kombinationstherapie mit Osimertinib wird die Chemotherapie in die Erstlinie vorgezogen, was mit einer erhöhten Wirksamkeit und besseren Tolerierbarkeit im Vergleich zum Einsatz in der Zweitlinie einhergeht und sich insbesondere in der Verlängerung des Gesamtüberlebens zeigt. Zudem erhalten nicht alle Patient:innen eine Zweitlinientherapie, beispielsweise aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder weil sie vor Einleitung einer Zweitlinientherapie bereits verstorben sind.

Schlussfolgernd lässt sich aufgrund einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten Verbesserung des Gesamtüberlebens sowie der Verhinderung und Verzögerung der Krankheitsprogression durch die Kombinationstherapie Osimertinib + Chemo ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber *Osimertinib* ableiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie FLAURA-2

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib + Chemo		Osimertinib		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Dimension
	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	
Mortalität						
Gesamtüber- leben (OS) ^e	<i>Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses</i>					Mortalität: Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	100/279 (35,8)	NE [NE; NE]	126/278 (45,3)	36,7 [33,2; NE]	HR: 0,75 [0,57; 0,97] 0,0280	
Morbidität						
PFS ^e	<i>Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses</i>					Morbidität: Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	120/279 (43,0)	25,5 [24,7; NE]	166/278 (59,7)	16,7 [14,1; 21,3]	HR: 0,62 [0,49; 0,79] <0,0001	
EORTC QLQ-C30 – Symptom- skalen ^{f,g}	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					Morbidität: Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Fatigue	253	MW (SD): 29,60 (21,327)	253	MW (SD): 34,12 (26,733)	MWD: 4,40 [1,913; 6,892] 0,0006 Hedges'g: 0,31 [0,133; 0,484] 0,0006	
Übelkeit und Erbrechen	253	MW (SD): 6,19 (12,558)	253	MW (SD): 5,99 (14,858)	MWD: 2,40 [0,997; 3,800] 0,0008 Hedges'g: 0,30 [0,123; 0,474] 0,0008	
Appetitverlust	253	MW (SD): 20,95 (26,979)	253	MW (SD): 21,87 (29,628)	MWD: 5,04 [2,265; 7,810] 0,0004 Hedges'g: 0,32 [0,141; 0,492] 0,0004	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib + Chemo		Osimertinib		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Dimension
	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	
Verstopfung	253	MW (SD): 14,76 (23,042)	253	MW (SD): 14,49 (24,323)	MWD: 2,91 [0,674; 5,150] 0,0109 Hedges'g: 0,23 [0,052; 0,402] 0,0110	
Finanzielle Schwierig- keiten	253	MW (SD): 26,35 (28,936)	253	MW (SD): 27,27 (31,681)	MWD: 5,29 [2,012; 8,575] 0,0016 Hedges'g: 0,28 [0,106; 0,456] 0,0016	
EORTC QLQ-LC13 – Symptom- skalen ^{f,g}	Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline					
Husten	253	MW (SD): 32,41 (27,443)	251	MW (SD): 31,34 (28,605)	MWD: -2,62 [-4,937; -0,307] 0,0265 Hedges'g: -0,20 [-0,373; -0,023] 0,0267	
Wunder Mund	253	MW (SD): 3,82 (12,185)	251	MW (SD): 4,78 (14,733)	MWD: 2,38 [0,055; 4,713] 0,0448 Hedges'g: 0,18 [0,004; 0,354] 0,0450	
EQ 5D VAS ^g	246	MW (SD): 71,94 (18,257)	249	MW (SD): 71,28 (19,465)	MWD: -1,23 [-3,418; 0,964] 0,2717 Hedges'g: -0,10 [-0,275; 0,078] 0,2725	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib + Chemo		Osimertinib		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Dimension
	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	
PGIS ^g	242	MW (SD): 1,58 (1,404)	248	MW (SD): 1,75 (1,474)	MWD: 0,09 [-0,056; 0,231] 0,2303 Hedges'g: 0,11 [-0,069; 0,286] 0,2310	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 – Funktions- skalen ^{f,g}	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					Gesundheits- bezogene Lebensqualität: Zusatznutzen nicht belegt
Physische Funktion	253	MW (SD): 78,66 (20,301)	253	MW (SD): 75,97 (23,065)	MWD: -2,71 [-4,941; -0,469] 0,0178 Hedges'g: -0,21 [-0,386; -0,036] 0,0180	
Kognitive Funktion	253	MW (SD): 85,64 (16,202)	253	MW (SD): 85,51 (19,884)	MWD: -2,32 [-4,314; -0,321] 0,0230 Hedges'g: -0,20 [-0,377; -0,028] 0,0231	
Soziale Funktion	253	MW (SD): 75,69 (23,496)	253	MW (SD): 74,18 (27,870)	MWD: -5,31 [-8,115; -2,511] 0,0002 Hedges'g: -0,33 [-0,506; -0,155] 0,0002	
Allgemeine Lebensqualität /Gesundheits- zustand	253	MW (SD): 65,91 (19,451)	253	MW (SD): 63,77 (21,564)	MWD: -2,47 [-4,691; -0,250] 0,0293 Hedges'g: -0,19 [-0,369; -0,019] 0,0294	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib + Chemo		Osimertinib		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Dimension
	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	
Sicherheit						
	Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses					
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3) ^h	176/276 (63,8)	3,1 [2,7; 6,9]	75/275 (27,3)	NE [NE; NE]	HR: 3,32 [2,58; 4,27] <0,0001	Sicherheit: Nachteil gegenüber Osimertinib bedingt durch Chemotherapie ^h
Schwer- wiegende UE (SUE) ^h	104/276 (37,7)	NE [NE; NE]	53/275 (19,3)	NE [NE; NE]	HR: 2,10 [1,53; 2,87] <0,0001	
Therapie- abbrüche aufgrund von UE ^h	132/276 (47,8)	23,1 [12,7; NE]	17/275 (6,2)	NE [NE; NE]	HR: 6,01 [4,35; 8,31] <0,0001	
UE von besonderem Interesse ^{f,i}	UE von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad					
	Hämatologische Toxizitäten					
	197/276 (71,4)	2,1 [1,4; 2,4]	66/275 (24,0)	NE [NE; NE]	HR: 4,30 [3,35; 5,51] <0,0001	
	Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)					
	26/276 (9,4)	NE [NE; NE]	10/275 (3,6)	NE [NE; NE]	HR: 2,31 [1,20; 4,45] 0,0120	
	UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥3)					
	Hämatologische Toxizitäten					
	122/276 (44,2)	NE [NE; NE]	10/275 (3,6)	NE [NE; NE]	HR: 7,24 [5,13; 10,22] <0,0001	
	Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)					
	12/276 (4,3)	NE [NE; NE]	3/275 (1,1)	NE [NE; NE]	HR: 3,28 [1,19; 9,02] 0,0216	
	SUE von besonderem Interesse					
	Hämatologische Toxizitäten					
	23/276 (8,3)	NE [NE; NE]	1/275 (0,4)	NE [NE; NE]	HR: 6,47 [2,91; 14,41] <0,0001	
	Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)					
4/276 (1,4)	NE [NE; NE]	0/275 (0,0)	NE [NE; NE]	HR: NC [NC; NC] 0,0455		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib + Chemo		Osimertinib		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Dimension
	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	
PRO- CTCAE ^{f,g}	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
Übelkeit	213	MW (SD): 1,23 (0,499)	215	MW (SD): 1,24 (0,574)	MWD: 0,24 [0,165; 0,319] <0,0001 Hedges'g: 0,60 [0,404; 0,792] <0,0001	
Erbrechen	213	MW (SD): 1,05 (0,242)	215	MW (SD): 1,10 (0,429)	MWD: 0,06 [0,021; 0,107] 0,0035 Hedges'g: 0,28 [0,094; 0,474] 0,0035	
<p>Primäre PFS-Analyse: 03.04.2023 (PFS, EORTC QLQ-C30 (Symptom- und Funktionsskalen), EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS, PGIS, Sicherheit (inkl. PRO-CTCAE)).</p> <p>Behördlich angeforderter OS-Datenschnitt: 08.01.2024 (nur OS).</p> <p>a: Anzahl Patient:innen mit Ereignis.</p> <p>b: Anzahl analysierter Patient:innen bzw. im Falle von MMRM-Analysen: Anzahl Patient:innen mit Ereignis, d.h. mit mindestens einer Veränderung gegenüber Baseline, die für die MMRM-Analyse verwendet wurden.</p> <p>c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode bzw. im Falle von MMRM-Analysen: Mittlerer Baselinewert für Patient:innen mit Veränderung gegenüber Baseline, der für die MMRM-Analyse verwendet wurden.</p> <p>d: Ein HR <1 begünstigt Osimertinib.</p> <p>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) zur Ermittlung des p-Wertes. Der HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten.</p> <p>f: Es werden nur statistisch signifikante Ergebnisse dargestellt.</p> <p>g: Der Behandlungsunterschied wird anhand einer MMRM-Analyse zur Veränderung von Baseline mit Behandlung, Visite und Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, Baseline als Kovariate und Interaktion zwischen Baseline und Visite berechnet. Die Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. Da das MMRM-Modell mit einer unstrukturierten Varianz-Kovarianz-Matrix nicht konvergiert, wurde eine Varianz-Kovarianz-Matrix nach Toeplitz (Heterogen) zur Modellierung des Within Subject Errors verwendet. Hedges'g=Standardisierte Mittelwertdifferenz.</p> <p>h: Chemotherapie entspricht einer Kombination von Cisplatin/Carboplatin mit Pemetrexed.</p> <p>i: Analyse mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Der HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten.</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% - 82,6%) gehört zum NSCLC. Es gibt im Gegensatz zu anderen Krebsarten keine spezifische Symptomatik. Die initial auftretenden Symptome – insbesondere Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen und Hämoptyse – stehen bei vielen Patient:innen in direktem Zusammenhang mit dem Primärtumor. Die große Spanne in der Häufigkeit der Symptome und klinischen Zeichen ist ein Zeichen für die Heterogenität der Krankheitsstadien bei der Erstdiagnose. Ein Großteil der Betroffenen in den späteren Stadien der Erkrankung leidet zudem an Symptomen, welche mit Fernmetastasen, z.B. in Knochen, Leber oder Gehirn, assoziiert sind. Mit einer Fernmetastasierung gehen in der Regel unspezifische systemische Symptome wie z.B. Gewichtsverlust, Schwächegefühl, Anämie oder Anorexie einher. Bei fortschreitender Fernmetastasierung können auch Symptome wie z.B. Krampfanfälle oder Verwirrtheit auftreten.

Die Zielpopulation in der Erstlinienbehandlung mit Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie umfasst erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 im fortgeschrittenen NSCLC

Die Prognose für Patient:innen mit einem fortgeschrittenen NSCLC liegt bei einer relativen Überlebensrate nach fünf Jahren von nur 20% im Stadium III und lediglich 7,8% im Stadium IV und ist somit insgesamt sehr schlecht.

Eine große Herausforderung bei der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC ist die Therapie von Hirnmetastasen, deren Auftreten außerdem mit einer besonders schlechten Überlebensprognose verbunden ist sowie mit starken Beeinträchtigungen durch z.B. neurokognitive Defizite. So liegt die mediane Überlebenszeit nach der Diagnosestellung für Patient:innen mit Hirnmetastasen nur noch bei wenigen Monaten.

Aufgrund der Verfügbarkeit zielgerichteter Therapieoptionen ist eine molekulargenetische Charakterisierung des Tumors zur Identifikation von Treibermutationen vor Therapiebeginn essenziell. Die am häufigsten vorkommenden aktivierenden Mutationen sind eine Ex19del, oder die L858R-Punktmutation im Exon 21 des EGFR-Gens.

Zielgerichtete Therapieoptionen für die Ex19del und L858R-Mutationen stellen die TKI der ersten (Erlotinib und Gefitinib) und zweiten Generation (Afatinib) dar sowie irreversible TKI der dritten Generation wie Osimertinib. Osimertinib wird in der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung der Ex19del und L858R aufgrund der erhöhten Aktivität und einem günstigeren Nebenwirkungsprofil empfohlen. In der aktualisierten NCCN Leitlinie wird Osimertinib als präferierte Therapieoption in der Erstlinie festgelegt.

In der Gesamtschau der Therapieziele und des therapeutischen Bedarfs wird deutlich, dass für Patient:innen mit fortgeschrittenem EGFRm NSCLC bereits in der Erstlinie spezifische Therapieoptionen benötigt werden, die

- zu einer Verlängerung der Überlebenszeit durch Reduktion des Sterberisikos führen,
- eine Krankheitsprogression hinauszögern,
- die durch die Tumorlast entstandenen Symptome effektiv kontrollieren und lindern,
- gegenüber Hirnmetastasen wirksam sind und/oder deren Entstehung hinauszögern können.

Osimertinib als Monotherapie in der Erstlinie des EGFR-mutationspositiven NSCLC

Osimertinib ist ein potenter, oral einzunehmender, selektiver, irreversibler EGFR-TKI, der sowohl gegen aktivierende EGFR-Mutationen (v.a. Ex19del und L858R) als auch gegen TKI-resistenzverleihende Mutationen im EGFR-Enzym wie die T790M-Mutation wirksam ist und eine erhöhte ZNS-Gängigkeit aufweist, die bisher in dem Maß von keinem anderen zugelassenem TKI erreicht wird. Osimertinib ist bereits als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC zugelassen, deren Tumoren EGFR-Ex19del- oder L858R-Substitutionsmutationenaufweisen, und gilt aufgrund seiner Überlegenheit gegenüber den EGFR-TKI-Therapien der ersten Generation (Gefitinib/Erlotinib) als bevorzugte Standardtherapie in diesem Setting.

Trotz deutlicher Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit durch den Einsatz von Osimertinib im Vergleich zu EGFR-TKI der ersten Generation, kommt es bei den meisten Patient:innen im fortgeschrittenen NSCLC unter einer Erstlinientherapie mit Osimertinib zu einer Krankheitsprogression. Diese kann auf eine Kombination aus intrinsischen und verschiedenen erworbenen Resistenzmechanismen zurückzuführen sein, die insgesamt eine Herausforderung für die effektive Langzeitbehandlung dieser Patientenpopulation darstellen. Dabei sind sowohl ZNS-Metastasen als auch die L8585R-Substitutionsmutation Faktoren, die sich negativ auf die Prognose auswirken.

Darüber hinaus können nicht alle Patient:innen, bei denen die Krankheit unter der Erstlinientherapie mit EGFR-TKIs fortschreitet, u.a. aufgrund des nachlassenden Gesundheitszustandes eine Zweitlinientherapie erhalten.

Daher besteht ein ungedeckter Bedarf für eine intensiviertere Therapieoption in der Erstlinie.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch die Kombinationstherapie

Sowohl in der deutschen S3 Leitlinie als auch in der aktualisierten NCCN Leitlinie wird Osimertinib als präferierte Therapieoption in der Erstlinie festgelegt. Trotz dessen besteht bei einigen Patient:innen ein erhöhtes Progressionsrisiko, was u.a. auf unzureichende TKI-sensitive Zellpopulationen des heterogenen Tumors oder auf eine erworbene Resistenz zurückzuführen sein kann. Für diese Patient:innen besteht ein bislang hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf in der Erstlinie, der durch eine Therapieintensivierung auf Basis einer Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie gedeckt werden kann. Aufgrund der erhöhten Belastung einer Kombinationstherapie ist diese jedoch nur für ein geeignetes Patientenkollektiv in gutem Allgemeinzustand/guter individueller Konstitution sinnvoll.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach individueller Abwägung des Gesundheitszustands, der Krankheitsprognose und der persönlichen Umstände und Präferenzen der Patient:innen wird den behandelnden Ärzt:innen mit der Kombinationstherapie gemäß Anwendungsgebiet eine intensivierete Erstlinientherapie ermöglicht. Eine solche Therapieintensivierung kann notwendig sein, wenn das Risiko für eine Krankheitsprogression als relevant erhöht eingeschätzt wird, wie bei vorliegenden ZNS-Metastasen oder einer L858R-Mutation, oder ein verlängertes Überleben unter Inkaufnahme von vermehrten Nebenwirkungen, wie beispielsweise bei jungen Patient:innen unter 65 Jahren angestrebt wird.

In der Phase III Studie NEJ009 konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus einem EGFR-TKI der ersten Generation mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zur EGFR-TKI Monotherapie ein signifikant verlängertes PFS vermittelte. Zudem hatte die Kombinationstherapie ein akzeptables Sicherheitsprofil. Das akzeptable Sicherheitsprofil von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wurde zudem in der Safety run-in Periode der FLAURA2-Studie bestätigt.

Für Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR steht mit der Kombinationstherapie aus Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin/Carboplatin somit eine intensivierete Therapieoption in der Erstlinie zur Verfügung. Dies trägt entscheidend dazu bei, den therapeutischen Bedarf sowie derzeit bestehende Therapielücken bei der Behandlung dieser schwerwiegenden Erkrankung zu decken.

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 Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren im EGFR Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen	1.309 ^b (698 – 1.920)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patientenzahlen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren im EGFR Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren im EGFR Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen	Beträchtlich	1.309 ^b (698 - 1.920)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patientenzahlen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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 Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren im EGFR Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen	Osimertinib (Tagrisso [®]): 66.095,17 €
		+ Pemetrexed (Seacross [®]): 18.895,98 € - 18.947,48 €
		+ Cisplatin (z.B. Cisplatin NeoCorp [®]): 531,66 € - 553,04 €
		+ Carboplatin (Carboplatin Bendalis): 1.980,00 €
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	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren im EGFR Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen	Osimertinib (Tagrisso [®])	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen	66.095,17 €
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 (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die empfohlene Dosierung von TAGRISSO beträgt 80 mg Osimertinib einmal täglich bei gleichzeitiger Anwendung mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie. Es wird auf die Fachinformationen von Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin für die entsprechenden Dosierungshinweise verwiesen. Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Lungenkarzinom sollten die TAGRISSO-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 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 toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) im Zusammenhang mit einer TAGRISSO-Behandlung sind mit den Häufigkeitskategorien selten bzw. nicht bekannt berichtet worden. Vor Behandlungsbeginn sollten die Patienten über Anzeichen und Symptome für SJS und TEN unterrichtet werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf SJS oder TEN hindeuten, sollte die TAGRISSO-Therapie sofort unterbrochen werden. TAGRISSO sollte sofort abgesetzt werden, wenn SJS oder TEN diagnostiziert werden.

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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