

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Osimertinib (TAGRISSO®)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 06.01.2025

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.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

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: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie LAURA	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
€	Euro
AB	Aktiebolag (Aktiengesellschaft)
Alpha-ID	fortlaufende, stabile Identifikationsnummer, die jedem Eintrag des alphabetischen Verzeichnisses des ICD-10-GM zugeordnet ist
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BICR	Blinded Independent Central Review
BSC	Best-Supportive-Care
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CRT	Chemoradiotherapie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EGFRm	EGFR-Mutation/-mutiert
EORTC QLQ-C30/LC13	European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire 30/Lung Cancer 13
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
Ex19del	Exon-19-Deletion
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, – Version 10, German Modification
ILD	Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung)
inkl.	inklusive
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
L858R	Aminosäuresubstitution an Position 858 im Exon 21 des EGFR, von einem Leucin zu einem Arginin
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mg	Milligramm
n	Anzahl an Patient:innen mit Ereignis
N	Anzahl an Patient:innen der Grundgesamtheit
NE	not estimable (nicht schätzbar)
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1 (programmierter Zelltod-Ligand 1)
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PGIS	Patient's Global Impression of Symptom Severity
PZN	Pharmazentralnummer
QTc	frequenzkorrigiertes QT-Intervall
RKI	Robert Koch-Institut
SE	Schweden
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUESI	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
T790M	Aminosäuresubstitution an Position 790 im Exon 20 des EGFR, von einem Threonin zu einem Methionin
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
v.a.	vor allem
vs.	versus

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.

Des Weiteren erfolgt nachfolgend die Nutzung der Bezeichnungen „Chemoradiotherapie“ anstelle von „Radiochemotherapie“, „platinhaltig“ anstelle von „platinbasiert“ sowie „Chemoradiotherapie“ anstelle von „definitiver Chemoradiotherapie“, da diese jeweils gleichbedeutend sind.

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
TAGRISSO® ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.	19.12.2024	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 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
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). ^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
a: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der EPAR-Produktinformation von Osimertinib (TAGRISSO®) entnommen werden. 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 mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.	Teilpopulation 1^c Durvalumab
		Teilpopulation 2^d Best-Supportive-Care

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: Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren.

d: Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 28.06.2023 ein Beratungsgespräch beim G-BA (2023-B-108) in Anspruch genommen. Für das zu dem Zeitpunkt angefragte Anwendungsgebiet:

„Osimertinib (Tagrisso®) ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.“

hat der G-BA folgende Teilpopulationen gebildet und die entsprechenden zVT wie folgt festgelegt:

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

- Durvalumab

- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

- Best-Supportive-Care

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

*„Osimertinib (TAGRISSO®) ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten **mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem** NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung **während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie** nicht fortgeschritten ist.“*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aus Sicht von AstraZeneca hat die Anpassung des Wortlautes des Anwendungsgebietes keine Auswirkung auf die durch den G-BA festgelegte zVT.

AstraZeneca folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA. Die gewählte zVT entspricht den aktuellen Leitlinien und der derzeitigen Versorgungsrealität. Im Rahmen der Bestimmung der zVT hat laut 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 der VerfO bei der Beurteilung der Versorgungssituation das zu bewertende Arzneimittel außer Betracht zu bleiben. Es ist entsprechend die tatsächliche Versorgungssituation vor Hinzutreten des zu bewertenden Arzneimittels zu berücksichtigen.

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)

Sowohl in der bibliografischen Literaturrecherche als auch in der Studienregisterrecherche konnte weder eine Studie für die Teilpopulation 1 (PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen) noch eine Studie für die Teilpopulation 2 (PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen) identifiziert werden (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1), sodass keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens vorliegen.

Nachfolgend werden jedoch die Daten zur pivotalen Studie LAURA dargestellt, da die Ergebnisse dieser Studie aus Sicht von AstraZeneca die Relevanz von Osimertinib als neue, hochwirksame und zielgerichtete Therapieoption unterstreichen. Ein Zusatznutzen wird von den Ergebnissen der Studie LAURA nicht abgeleitet.

Die Ergebnisse der Studie LAURA werden anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit präsentiert. Die Studie LAURA ist eine randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Zulassungsstudie und entspricht nach der Verfo des G-BA (5. Kapitel, § 5 Absatz 6) der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für eine klinische Studie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie LAURA

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^d
Mortalität					
Gesamt- überleben (OS)	28/143 (19,6)	53,95 [46,49; NE]	15/73 (20,5)	NE [42,05; NE]	0,81 [0,42; 1,56] 0,530
Morbidität					
Progressions- freies Überleben (PFS)	57/143 (39,9)	39,13 [31,51; NE]	63/73 (86,3)	5,55 [3,71; 7,43]	0,16 [0,10; 0,24] <0,001
EORTC QLQ- C30 Symptom- skalen ^e					
Fatigue	102/143 (71,3)	1,8 [1,0; 3,6]	41/73 (56,2)	5,3 [1,9; 11,1]	1,42 [1,01; 2,00] 0,0454
Diarrhö	95/143 (66,4)	3,7 [3,6; 5,6]	33/73 (45,2)	10,5 [7,4; 18,8]	1,79 [1,25; 2,57] 0,0016
EORTC QLQ- LC13 Symptom- skalen ^e					
Dyspnoe	110/143 (76,9)	1,1 [0,9; 1,3]	48/73 (65,8)	1,9 [0,8; 6,4]	1,43 [1,04; 1,98] 0,0301
EQ-5D VAS	72/143 (50,3)	9,2 [5,5; 33,1]	27/73 (37,0)	NE [NE; NE]	1,33 [0,87; 2,02] 0,1878
PGIS	73/143 (51,0)	11,0 [3,8; 25,8]	51/73 (69,9)	3,7 [2,0; 5,6]	0,57 [0,38; 0,84] 0,0046
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ- C30 Funktions- skalen ^e	In den einzelnen Funktionsskalen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^d
Sicherheit					
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	50/143 (35,0)	NE [NE; NE]	9/73 (12,3)	NE [NE; NE]	1,98 [1,11; 3,54] 0,0206
Schwer- wiegende UE (SUE)	55/143 (38,5)	38,1 [30,4; NE]	11/73 (15,1)	NE [NE; NE]	1,83 [1,05; 3,17] 0,0316
Therapie- abbruch aufgrund von UE	18/143 (12,6)	NE [NE; NE]	4/73 (5,5)	NE [NE; NE]	1,60 [0,61; 4,19] 0,3382
UE von besonderem Interesse ^e	SUE: Strahlenpneumonitis				
	15/143 (10,5)	NE [NE; NE]	2/73 (2,7)	NE [NE; NE]	2,73 [1,004; 7,43] 0,0490
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. b: Anzahl analysierter Patient:innen. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. d: Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Das jeweilige verwendete statistische Modell ist den Operationalisierungstabellen in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3 zu entnehmen. e: Es werden nur statistisch signifikante Ergebnisse dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Mortalität**Gesamtüberleben**

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der primären PFS-Analyse betrug die Datenreife für das Gesamtüberleben 19,9%. Die mediane Überlebenszeit wurde nur im Osimertinib-Arm erreicht (53,95 Monate [46,49; NE]). Im Osimertinib-Arm waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 19,6% der Patient:innen im Vergleich zu 20,5% der Patient:innen des Placebo-Arms verstorben. Das Risiko, zu versterben, wurde unter der Behandlung mit Osimertinib im Vergleich zum Kontrollarm um 19% reduziert, der numerische Vorteil ist jedoch nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,81 [0,42; 1,56]; p=0,530).

Morbidität

PFS

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte unter Behandlung mit Osimertinib im Vergleich zu Placebo um fast 3 Jahre verlängert werden. Im Osimertinib-Arm betrug das mediane progressionsfreie Überleben 39,13 Monate, im Placebo-Arm hingegen belief sich dieses auf nur 5,55 Monate. Somit konnte das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben um 84% reduziert werden (HR [95%-KI]: 0,16 [0,10; 0,24]; $p<0,001$).

Die positiven Ergebnisse zur Wirksamkeit von Osimertinib in der vorliegenden Indikation lassen sich durch den Endpunkt PFS im ZNS (beurteilt durch einen Neuroradiologen (BICR) bestätigen. So ließ sich das Risiko, einen Progress im ZNS zu entwickeln oder zu versterben, unter der Behandlung mit Osimertinib statistisch signifikant um 83% reduzieren (HR [95%-KI]: 0,17 [0,09; 0,32]; $p<0,001$).

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich bzgl. der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung alleinig in den Items Fatigue (HR [95%-KI]: 1,42 [1,01; 2,00]; $p=0,0454$) und Diarrhö (HR [95%-KI]: 1,79 [1,25; 2,57]; $p=0,0016$) ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten des Placebo-Arms. Jedoch ist die Ausprägung des Effekts bei Fatigue nur geringfügig. Das Item Diarrhö ist eine unter der Behandlung mit Osimertinib bekannte Nebenwirkung, die im Allgemeinen gut zu behandeln ist. In allen anderen Symptomskalen war kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

EORTC QLQ-LC13 – Symptomskalen

Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 zeigte sich bzgl. der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung alleinig für das Item Dyspnoe ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten des Placebo-Arms (HR [95%-KI]: 1,43 [1,04; 1,98]; $p=0,0301$). Auch dieser ist in der Ausprägung nur geringfügig.

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zeigte sich über den gesamten Auswertungszeitraum kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

PGIS

Für den Endpunkt PGIS, bei dem die Patient:innen eigenständig ihre Krebs-Symptomatik insgesamt einschätzen, zeigte sich bzgl. der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung ein signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Osimertinib. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses bei Patient:innen im Osimertinib-Arm betrug 11,0 Monate im Vergleich zu 3,7 Monaten bei Patient:innen im Placebo-Arm (HR [95%-KI]: 0,57 [0,38; 0,84]; $p=0,0046$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergab sich über den gesamten Auswertungszeitraum in keiner der fünf Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Auch die allgemeine Lebensqualität/der globale Gesundheitsstatus zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Sicherheit

Im Osimertinib-Arm traten schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit 35,0% der Patient:innen häufiger auf als im Placebo-Arm (12,3% der Patient:innen). Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 1,98 [1,11; 3,54]; $p=0,0206$). Ebenfalls wurden SUE im Osimertinib-Arm mit 38,5% der Patient:innen häufiger beobachtet als im Placebo-Arm mit 15,1% der Patient:innen. Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten einer Behandlung mit Osimertinib (HR [95%-KI]: 1,83 [1,05; 3,17]; $p=0,0316$). Bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,60 [0,61; 4,19]; $p=0,3382$).

Bei Betrachtung der UESI zeigte sich nur für das SUESI Strahlenpneumonitis ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten einer Behandlung mit Osimertinib (HR [95%-KI]: 2,73 [1,004; 7,43]; $p=0,0490$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 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 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.	nein ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Für die Teilpopulation 1 (PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen) sowie für die Teilpopulation 2 (PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen) konnte im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregisterrecherche keine Studie identifiziert werden (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.1). Zur Ableitung des Zusatznutzens liegen somit keine geeigneten Studiendaten vor. 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)

Studie LAURA

Bei der pivotalen Studie LAURA handelt es sich um eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III, bei der erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC mit EGFR-Mutationen (Ex19del und L858R) eingeschlossen wurden, deren Erkrankung während oder nach einer vorangegangenen, platinhaltigen CRT nicht fortgeschritten war. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib als Erhaltungstherapie im Vergleich zu Placebo zu bestimmen (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1). Zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers liegt der primäre PFS-Datenschnitt (55,6% Datenreife) inklusive der Ergebnisse zum Endpunkt OS (19,9% Datenreife) sowie allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten der Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit vom 05.01.2024 vor.

Bis zur Zulassung von Osimertinib war im vorliegenden Anwendungsgebiet keine zielgerichtete Behandlungsoption gegen aktivierende EGFR-Mutationen verfügbar. Nach Therapie mit einer alleinigen CRT ist das Risiko hoch, bereits innerhalb des ersten Jahres einen Progress zu erleiden. Kommt es nach der CRT zu einem Fortschreiten der Erkrankung, bedeutet dies, dass der Heilungsversuch durch den primären, kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. In der Regel folgen palliative Behandlungsansätze, die jedoch bei den meisten Patient:innen nicht zu einer dauerhaften Krankheitskontrolle führen, sodass die Patient:innen letztlich an einem metastasierten Lungenkarzinom versterben. Vor allem Patient:innen mit einer aktivierenden EGFR-Mutation sind besonders vulnerabel, Hirnmetastasen zu entwickeln und somit einen Progress zu erleiden. Somit bleibt ein hoher, ungedeckter medizinischer Bedarf für diese Patient:innen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2).

Mit Osimertinib steht nun eine zielgerichtete und hochwirksame Therapie für Patient:innen mit aktivierenden EGFR-Mutationen zur Verfügung. Dies zeigt sich insbesondere anhand des PFS der Patient:innen in der Studie LAURA (siehe Modul 4, Tabelle 4-1 sowie Abschnitt 4.3.1.3).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Ein Zusatznutzen wird aufgrund fehlender Evidenz für die Teilpopulationen 1 und 2 nicht beansprucht.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie LAURA in den Kontext des zugrundeliegenden Anwendungsgebietes eingeordnet.

Es besteht ein bislang hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf an zielgerichteten Behandlungsalternativen, speziell bei Vorliegen einer EGFR-Mutation. Dieser kann, wie die vorliegenden Studienergebnisse zeigen, mittels Osimertinib adressiert werden. Die Behandlung mit Osimertinib zeigte in der Studie LAURA bis zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnittes eine erhebliche Reduktion des Progressionsrisikos inklusive des Auftretens von ZNS-Metastasen für die Gesamtpopulation gegenüber einer Behandlung mit Placebo (im Sinne von BSC), welches sich bei aktuell noch geringer Datenreife schon in einem Trend im Gesamtüberleben zugunsten von Osimertinib widerspiegelt. Ein langes, progressionsfreies Überleben nach Durchführung einer kurativ intendierten CRT unter Erhaltung des Gesundheitszustands ist für die Patient:innen von großer Bedeutung und stellt ein wichtiges, patientenrelevantes Charakteristikum des Therapieerfolges dar.

Durch die Therapie mit Osimertinib treten neben Diarrhö, einer bekannten Nebenwirkung von Osimertinib, keine klinisch relevanten Beeinträchtigungen auf Ebene der Symptom- und Funktionsskalen, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13, auf, die im Ausmaß mehr als geringfügig sind. Im EQ-5D VAS konnte über den gesamten Beobachtungszeitraum kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des allgemeinen patientenberichteten Gesundheitszustands gezeigt werden. Dahingegen zeigt sich anhand des PGIS eine deutliche Verzögerung der krebsspezifischen Symptomlast unter der Behandlung mit Osimertinib. Die Daten zur Sicherheit bestätigen zudem das bekannte Sicherheitsprofil von Osimertinib, das mit einer für eine onkologische Therapie guten Verträglichkeit einhergeht.

Schlussfolgernd wird ersichtlich, dass Osimertinib vor dem Hintergrund einer deutlichen Verzögerung oder gar Verhinderung der Krankheitsprogression bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine bedeutsame, hochwirksame und zielgerichtete neue Behandlungsoption für Patient:innen im Anwendungsgebiet darstellt.

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. Für das Jahr 2022 wurden seitens des RKI 32.922 Neuerkrankungen bei Männern und 23.655 Neuerkrankungen bei Frauen erfasst.

Der Großteil aller Lungenkarzinome (82,1% - 82,6%) gehört zum NSCLC. Im Gegensatz zu anderen Krebsarten gibt es beim NSCLC keine spezifische Symptomatik und im Frühstadium ist das NSCLC häufig noch asymptomatisch. In den Krankheitsstadien des NSCLC, die für ein primär kuratives Herangehen in Frage kommen (Operation oder CRT), ist der Befund eines NSCLC meist zufällig und ergibt sich im Rahmen von diagnostischen Maßnahmen bei anderen Erkrankungen oder Symptomen, die nicht durch das NSCLC verursacht werden.

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

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 Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen NSCLC

Im lokal fortgeschrittenen Stadium besteht grundsätzlich ein kurativer Therapieanspruch. Dies setzt eine lokal ablative Behandlung allen detektierten Tumorgewebes voraus. Wenn in der interdisziplinären Tumorkonferenz unter Berücksichtigung der Mehrdimensionalität der Entscheidungsfindung (Stadium, individuelle Tumorausbreitung, technische Resektabilität, funktionelle Operabilität im Sinne von Komorbiditäten und Lungenfunktion sowie Patientenwunsch) eine Inoperabilität festgestellt wurde, ist die CRT die lokal ablative Therapie der Wahl. Das oberste Ziel der Behandlung ist die vollständige Entfernung des detektierten Tumorgewebes sowie die dauerhafte Vermeidung eines Wiederauftretens/Fortschreitens der Erkrankung und damit die Erreichung der Kuration.

Trotz erfolgreicher CRT besteht bei den Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC weiterhin ein hohes Risiko für ein Wiederauftreten/ein Fortschreiten der Erkrankung. Etwa 80% bis 91% der Patient:innen sind innerhalb der auf die Behandlung folgenden drei bis fünf Jahre von einem Wiederauftreten/Fortschreiten der Erkrankung betroffen. Die absolute Überlebensrate liegt, je nach abgeschlossenem CRT-Regime, nach drei Jahren bei 18,1% bis 23,8% und verringert sich auf 10,6% bis 15,1% nach fünf Jahren.

Aktuelle Leitlinien empfehlen daher als konsolidierende Standardtherapie im Anschluss an die CRT bei ausgeschlossener Krankheitsprogression und gegebener PD-L1-Expression in $\geq 1\%$ der Tumorzellen eine Behandlung mit dem PD-L1-Inhibitor Durvalumab für ein Jahr. Für Patient:innen mit einer PD-L1-Tumorexpression $< 1\%$ steht gemäß den vorliegenden Leitlinien keine antineoplastische Therapie zur Verfügung und es sollte zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität eine patientenindividuell bestmögliche, optimierte, unterstützende Behandlung erfolgen.

Für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ steht mit Durvalumab eine hochwirksame Therapieoption im Anschluss an die CRT zur Verfügung. Die Standardtherapie wird aktuell jedoch ohne Berücksichtigung molekularer Treibermutationen wie aktivierende EGFRm eingesetzt, da eine Testung auf diese bisher keine Therapierelevanz hatte. Dabei sind Patient:innen mit einer EGFR-Mutation besonders vulnerabel, nach CRT ein Wiederauftreten/Fortschreiten der Erkrankung zu erleiden. Während 76,1% der Patient:innen mit EGFRm nach einer alleinigen CRT Fernmetastasen ausbilden, sind dies 61,2% der Patient:innen mit Wildtyp-EGFR. Darunter weisen 38,8% der Patient:innen mit EGFRm Metastasen im Gehirn auf, im Gegensatz zu 12,7% der Patient:innen mit Wildtyp-EGFR.

In der Gesamtschau wird ersichtlich, dass für NSCLC-Patient:innen im lokal fortgeschrittenen, inoperablen Stadium, deren Tumoren EGFR-Mutationen aufweisen, nach einer CRT ein hoher therapeutischer Bedarf besteht. Dieser erklärt sich hauptsächlich durch fehlende spezifische, zielgerichtete Therapieoptionen. Diese Behandlungen sollten:

- Ein Wiederauftreten/Fortschreiten der Erkrankung (inkl. der Bildung von Fern- und ZNS-Metastasen) verhindern,
- auf lange Sicht zur Verlängerung der Überlebenszeit beitragen
- und gleichzeitig die gesundheitsbezogene Lebensqualität während der Therapie aufrechterhalten
- sowie eine geringe Kurz- und Langzeittoxizität aufweisen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Osimertinib

Der zuvor beschriebene therapeutische Bedarf kann durch Osimertinib gedeckt werden.

Osimertinib ist eine hochspezifische, zielgerichtete und wirksame Therapieoption für Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren aktivierende EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen.

Osimertinib ist ein potenter, oral einzunehmender, selektiver, irreversibler EGFR-TKI, der als TKI der dritten Generation 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. Osimertinib ist bereits zur Behandlung von frühen operablen Stadien in der Adjuvanz sowie in der palliativen Therapiesituation auch für lokal fortgeschrittene bzw. metastasierte Stadien des EGFRm NSCLC zugelassen. Durch den Wirkmechanismus von Osimertinib können die Entwicklung und das Wachstum von (ZNS-) Metastasen und das Fortschreiten der Erkrankung erheblich verzögert oder sogar verhindert werden. So wurde in der Studie LAURA das mediane PFS durch die Behandlung mit Osimertinib von 5,6 Monaten auf 39,1 Monate verlängert. Damit konnte entscheidend zu einem wichtigen Therapieziel des NSCLC und zu einer systemischen Kontrolle der Erkrankung beigetragen werden, wodurch sich die Prognose der Patient:innen entscheidend verbessert. Somit kann mit Osimertinib die bisherige Therapielücke des in kurativer Intention behandelten, lokal fortgeschrittenen, inoperablen EGFRm NSCLC geschlossen werden. Des Weiteren birgt Osimertinib durch seine geringe Bindungsaffinität zur Wildtypform des EGFR und zu strukturähnlichen Rezeptortyrosinkinasen nur ein geringes Nebenwirkungspotenzial.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass bis zur Zulassung von Osimertinib keine spezifische, zielgerichtete Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügbar war. Durch Osimertinib steht nun eine hochwirksame und zielgerichtete Therapieoption des EGFRm NSCLC zur Verfügung, die gut verträglich ist und das Risiko des Wiederauftretens/Fortschreitens der Erkrankung nach CRT bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität weiter reduzieren kann.

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 mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.	Teilpopulation 1^b 127 ^d (68-186)
		Teilpopulation 2^c 122 ^d (66-178)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren.

c: Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren.

d: 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 Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.	Teilpopulation 1 ^b	Es liegen keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzen vor.	127 ^d (68-186)
		Teilpopulation 2 ^c	Es liegen keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzen vor.	122 ^d (66-178)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in ≥1% der Tumorzellen exprimieren.

c: Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in <1% der Tumorzellen exprimieren.

d: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patientenzahlen.

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 mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.	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	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen Ex19del oder L858R aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten CRT nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren	Durvalumab	Teilpopulation 1 ^b	77.596,35 ^{d,e} - 89.338,47 ^{d,f}
	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten CRT nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren	BSC	Teilpopulation 2 ^c	Patienten-individuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren. c: Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren. d: Die Kosten wurden für die Darstellung im Dossier auf zwei Nachkommastellen gerundet. e: Gabe von Imfinzi 1500 mg alle 4 Wochen. f: Gabe von Imfinzi 10 mg/kg alle 2 Wochen. 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 oder für die Therapie lokal fortgeschrittener, inoperabler Tumoren und in Tumor- oder Plasmaproben bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung) mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4 der EPAR-Produktinformation).

Die empfohlene Dosierung von TAGRISSO beträgt 80 mg Osimertinib einmal täglich.

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.

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, einschließlich bei Behandlung mit TAGRISSO nach einer definitiven platinhaltigen Radiochemotherapie. 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.

Im Falle des Auftretens einer Strahlenpneumonitis geschieht dies gewöhnlich in einem Zeitraum von bis zu einem Jahr nach Erhalt der Strahlentherapie der Lunge. Für Empfehlungen zu Dosisanpassungen von TAGRISSO aufgrund einer Strahlenpneumonitis nach einer definitiven platinhaltigen Radiochemotherapie, siehe Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation.

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.

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.