



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie)

Vom 16. Dezember 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Dezember 2021 (BAnz AT 31.01.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Osimertinib gemäß dem Beschluss vom 17. Januar 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Beschluss wurde aufgehoben

Osimertinib

Beschluss vom: 16. Dezember 2021

In Kraft getreten am: 16. Dezember 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Mai 2021):

TAGRISSE 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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Dezember 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten (nur für Erwachsene im Stadium IB)
- oder
- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Osimertinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Osimertinib als Monotherapie gegenüber beobachtendes Abwarten:

Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-86) sofern nicht anders indiziert.

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑↑	Vorteile in den Endpunkten Rezidivraten und krankheitsfreies Überleben
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↓	Nachteil im körperlichen Summscore des SF-36v2
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei spezifischen UE
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie ADAURA

Studiendesign: randomisiert, multizentrisch, doppelblind

Vergleich: Osimertinib vs. Placebo

Mortalität

Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	339	n. e. 9 (2,7)	343	- 20 (5,8)	0,48 [0,23; 1,02] 0,055

Morbidität

Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Rezidive					
Rezidivrate	339	- 37 (10,9)	343	- 159 (46,4)	RR: 0,24 [0,17; 0,32] < 0,001
lokal / regionär	339	- 23 (6,8)	343	- 61 (17,8)	-
Fernrezidiv	339	- 10 (2,9)	343	- 78 (22,7)	-
ZNS-Rezidive	339	- 4 (1,2)	343	- 33 (9,6)	-
lokal / regionär und Fernrezidiv	339	- 4 (1,2)	343	- 18 (5,2)	-
Tod	339	- 0 (0)	343	- 2 (0,6)	-
krankheitsfreies Überleben	339	n. e. 37 (10,9)	343	27,5 [22,0; 35,0] 159 (46,4)	0,20 [0,15; 0,27] < 0,001

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
SF-36v2					
körperlicher Summscore (PCS)	339	n. e. 19 (5,6)	343	n. e. 8 (2,3)	2,21 [1,04; 4,70] 0,040
psychischer Summscore (MCS)	339	n. e. 30 (8,8)	343	n. e. 27 (7,9)	1,02 [0,60; 1,71] 0,950

Nebenwirkungen

Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	337	0,4 [0,3; 0,5] 329 (97,6)	343	1,0 [0,7; 1,1] 306 (89,2)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)					
	337	n. e. 54 (16,0)	343	n. e. 42 (12,2)	1,21 [0,81; 1,81] 0,343
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad > 3)					
	337	n. e. 68 (20,2)	343	n. e. 46 (13,4)	1,46 [1,01; 2,10] 0,045
Abbruch wegen UEs					
	337	n. e. 37 (11,0)	343	n. e. 10 (2,9)	3,08 [1,73; 5,45] < 0,001

Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	337	2,8 [1,9; 5,3] 238 (70,6)	343	n. e. 122 (35,6)	2,72 [2,20; 3,36] < 0,001
ILD und Pneumonitis ^c (PT, SUEs)	337	n. e. 1 (0,3)	343	n. e. 0 (0)	k. A.
Kardiale Ereignisse ^d (schwere UEs ^e)	337	n. e. 3 (0,9)	343	n. e. 1 (0,3)	2,53 [0,35; 18,05] 0,355
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	337	1,9 [1,1; 2,6] 239 (70,9)	343	26,9 [19,2; n. b.] 149 (43,4)	2,29 [1,87; 2,81]; < 0,001 AD: - 25 Monate
darin enthalten:					
Diarrhö (PT, UEs)	337	34,9 [14,3; n. b.] 156 (46,3)	343	n. e. 68 (19,8)	2,69 [2,07; 3,50] < 0,001
Mundulzeration (PT, UEs)	337	n. e. 39 (11,6)	343	n. e. 8 (2,3)	3,88 [2,19; 6,88] < 0,001
Stomatitis (PT, UEs)	337	n. e. 59 (17,5)	343	n. e. 14 (4,1)	3,73 [2,36; 5,90] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)	337	n. e. 17 (5,0)	343	n. e. 3 (0,9)	4,12 [1,71; 9,90] 0,002
Paronychie (PT, UEs)	337	n. e. 85 (25,2)	343	n. e. 5 (1,5)	6,79 [4,49; 10,27] < 0,001
Appetit vermindert (PT, UEs)	337	n. e. 44 (13,1)	343	n. e. 13 (3,8)	3,12 [1,85; 5,24] < 0,001

Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^b Angabe des pharmazeutischen Unternehmers, Dossier vom 18.06.2021, Modul 4 A ^c PT-Sammlung des pharmazeutischen Unternehmers (enthaltene PTs: interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, akute interstitielle Pneumonitis, Alveolitis, diffuse alveoläre Schädigung, idiopathische Lungenfibrose, Lungenerkrankung, pulmonale Toxizität und Lungenfibrose). ^d operationalisiert über die SMQ Herzinsuffizienz und die SMQ Kardiomyopathie. ^e operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 . Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI = Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; NE = not estimable (nicht schätzbar); PT = bevorzugter Begriff; PCS = Physical Component Summary; RR = relatives Risiko; SF-36v2 = Short Form-36 Health Survey Version 2; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus; ZNS = Zentralnervensystem					

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

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

ca. 640 - 930 Patientinnen und Patienten

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

ca. 640 - 930 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tagrisso (Wirkstoff: Osimertinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. September 2021):

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin und Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib	70 637, 96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten (nur für Erwachsene im Stadium IB)	nicht bezifferbar
Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin und Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib	70 637, 96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Inkrafttreten

- Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Dezember 2021 in Kraft**
- Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 01. Juli 2024 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken