

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Osimertinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nicht-
kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante
Therapie)

Vom 19. Dezember 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Osimertinib (Tagrisso) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	15
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	17
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	17
2.4	Therapiekosten	18
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	24
3.	Bürokratiekostenermittlung	27
4.	Verfahrensablauf	27

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Osimertinib (Tagrisso) am 18. Juni 2021 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 16. Dezember 2021 wurde eine Befristung bis zum 1. Juli 2024 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tagrisso am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 28. Juni 2024. das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Osimertinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Osimertinib (Tagrisso) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.12.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit 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 Tumoresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- beobachtendes Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB)

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

und

- postoperative (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von
 - o Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin
 - und
 - o Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums und des Allgemeinzustands.

- b) Erwachsene mit 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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von

Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Osimertinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit den Wirkstoffen Pembrolizumab und Vinorelbin zugelassen.
- zu 2. Für Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC kann im Einzelfall nach einer adjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie eine Strahlentherapie folgen. Diese wird aber nicht regelhaft angewendet. Für die vorliegende Therapiesituation geht der G-BA daher davon aus, dass eine Strahlentherapie nur im Einzelfall für wenige Patientinnen und Patienten infrage kommt und daher nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt wird.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Osimertinib (Beschluss vom 16. Dezember 2021)
 - Pembrolizumab (Beschluss vom 17. Oktober 2024)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die Empfehlungen in Leitlinien zu adjuvanten Therapieoptionen erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium.

Das von der ADAURA Studienpopulation umfasste Erkrankungsstadium IB gemäß Stadien-Gruppierung nach UICC Version 7.0 entspricht nicht der aktuellen UICC Version 8.0, die auch den aktuell gültigen Leitlinien zu Grunde liegt. Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie basiert auf der aktuell gültigen TNM-Tumorklassifikation in der 8. Edition UICC.

Es ergeben sich Änderungen der Stadienklassifikationen insbesondere in den Stadien IB und III im Vergleich zur Stadienklassifikation in der 7. Edition UICC. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien IB bis IIIA nach TNM-Tumorklassifikation in der 8. Edition UICC bestimmt.

Vom zugelassenen Anwendungsgebiet sind sowohl Patientinnen und Patienten umfasst, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind und diese noch nicht erhalten haben, als auch Patientinnen und Patienten, die bereits eine vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben oder die für diese nicht geeignet sind. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird daher zwischen Patientinnen und Patienten unterschieden, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind (Patientengruppe a) oder die eine vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben oder die für diese nicht geeignet sind (Patientengruppe b).

- a) Erwachsene mit 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

Die Empfehlungen in den vorliegenden Leitlinien^{2,3,4,5} zu adjuvanten Therapieoptionen erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium.

In der S3-Leitlinie wird empfohlen, Patientinnen und Patienten nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendissektion in den Stadien II oder IIIa eine adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie anzubieten. Als Komponenten für die adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie auch niedrigerer Stadien werden in den Leitlinien die Wirkstoffe Cisplatin, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed genannt. Patienten mit NSCLC im Stadium II und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) soll nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden. Da es sich vorliegend jedoch um die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Osimertinib handelt, scheidet Osimertinib selber als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.

In der mündlichen Anhörung im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde von klinischen Experten ausgeführt, dass eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und bei bestimmten Risikokonstellationen, eine Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed die Standardtherapie im

² S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“, Version 2.1, Dezember 2022.

³ Daly ME et al., 2022. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline.

⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019. Lung cancer: diagnosis and management.

⁵ Pisters K et al., 2022. Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I-IIIa completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update.

vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt. Eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel habe jedoch keinen Stellenwert in der adjuvanten Chemotherapie des NSCLC. Die Kombinationstherapie mit Paclitaxel wird für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für die adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie werden somit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed als zweckmäßige Vergleichstherapien im Rahmen einer patientenindividuellen Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands auf Basis Verträglichkeit der Wirkstoffe Vinorelbin und Pemetrexed bestimmt.

Von den vorgenannten Behandlungsoptionen ist nur Vinorelbin in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie für die vorliegende Indikation zugelassen.

Hinsichtlich des Stadiums IB besteht laut vorliegender Evidenz keine Indikation zur adjuvanten Chemotherapie. Für dieses Stadium stellt das beobachtende Abwarten eine geeignete Vergleichstherapie dar. Das beobachtende Abwarten umfasst die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen.

Insgesamt handelt es sich somit um eine heterogene Patientenpopulation, bei der die Wahl der Therapie in Abhängigkeit vom individuellen Tumorstadium erfolgt. Daher kommt neben einer adjuvanten Chemotherapie in Abhängigkeit der Tumormgröße auch das beobachtende Abwarten als eine Vergleichstherapie in Betracht.

Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und einer postoperativen (adjuvanten) systemischen Chemotherapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums und des Allgemeinzustands bestimmt.

Die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet, insbesondere innerhalb des Stadiums IIIA, wird als sehr heterogen eingeschätzt. Nach R0 Resektion besteht für Patientinnen und Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 und IIIA2 zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Therapieoption der postoperativen Mediastinalbestrahlung. Die Indikation sollte laut aktuellen Leitlinien individuell geprüft, aber nicht routinemäßig gestellt werden. Aufgrund der unklaren Datenlage wird die adjuvante Chemotherapie mit anschließender Strahlentherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zur Bestimmung einer zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für die systemische adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die noch keine Platin-basierte Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung erhalten haben, ist nur der Wirkstoff Vinorelbin in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zugelassen.

Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed

In der S3-Leitlinie² wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen, die bei Patientinnen und Patienten im Stadium II und bei gutem Allgemeinzustand mit einer cisplatinhaltigen Kombination erfolgen sollte. In Bezug auf die Wirkstoffe für die Kombination mit Cisplatin wird in der S3-Leitlinie ausgeführt, dass die größte Evidenz für die Kombination aus Cisplatin und Vinorelbin vorliegt. Zudem wird zur Kombination aus Cisplatin und Pemetrexed ausgeführt, dass diese in einer randomisierten Studie mit 804 Patientinnen und Patienten im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin ein ähnliches

Gesamtüberleben bei allerdings besserer Verträglichkeit (weniger schwergradig febrile Neutropenie, Neutropenie und Anämie) zeigte.⁶ Weiterhin legt die S3-Leitlinie dar, dass Unverträglichkeiten von Cisplatin und Vinorelbine zu einer signifikanten Dosisreduktion dieser Kombination führten. In der mündlichen Anhörung im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde seitens der klinischen Experten auf den Stellenwert von Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed in bestimmten Risikokonstellationen hingewiesen und dargelegt, dass Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed einen Teil des Therapiestandards darstellt. Somit wird festgestellt, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der Wirkstoffe Cisplatin und Pemetrexed in der Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin und Pemetrexed nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für eine relevante Patientengruppe im Anwendungsgebiet den bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 Nummer 3 AM-NutzenV.

b) Erwachsene mit 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

Für Patientinnen und Patienten in den Tumorstadien Stadium II und 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, kann, entsprechend der aktuellen S3-Leitlinienempfehlung, nach kompletter Tumorresektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.

Da es sich vorliegend um die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie handelt, scheidet Osimertinib als Monotherapie selber als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.

Zudem steht für die adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC und nach platinbasierter Chemotherapie der Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab als Monotherapie zur weiteren adjuvanten Therapie zur Verfügung. Für diese Indikation wurde Pembrolizumab erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 12.10.2023). Das zugelassene Anwendungsgebiet weist dabei keine Einschränkung in Hinblick auf den EGFR-Status auf. In der Nutzenbewertung wurde für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss vom 17.10.2024).

Laut S3-Leitlinie sollte Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC in den Stadien II oder IIIa nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab angeboten werden. In der Empfehlung wird jedoch eingeschränkt auf Patientinnen und Patienten ohne EGFR oder ALK Alteration.

⁶ Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T, et al. Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin (Pem/Cis) versus vinorelbine /cisplatin (Vnr/Cis) for completely resected stage II-IIIa non-squamous non-small-cell lung cancer (Ns-NSCLC): The JIPANG study. Journal of Clinical Oncology. 2019;37:8501.

Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Pembrolizumab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.

In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapiesituation, wonach die Patientinnen und Patienten nach vollständiger Tumorresektion in der medizinischen Versorgung entsprechenden Nachsorgeuntersuchungen zugeführt werden, hat der G-BA „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für

- a) Erwachsene mit 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

wurde ursprünglich wie folgt bestimmt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

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

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren und aus den oben genannten Gründen wird bei der postoperativen (adjuvanten) systemischen Chemotherapie die Behandlungsoption „Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel“ entfernt und die Behandlungsoption „Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed“ aufgenommen.

Infolge der Aufnahme dieser Behandlungsoption wird zudem ergänzt, dass für die patientenindividuelle Auswahl zusätzlich der Allgemeinzustand berücksichtigt werden soll.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die Nutzenbewertung, da der pharmazeutische Unternehmer die Patientengruppe a) in seinem Dossier nicht berücksichtigt und somit auch keine Daten vorgelegt hatte.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Osimertinib wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit 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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. In seinem Dossier berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die Patientenpopulation a) nicht und legt entsprechend auch keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor.

- b) Erwachsene mit 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

Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zu Patientenpopulation b) legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der abgeschlossenen doppelblinden randomisierten, Placebo kontrollierten Phase-III-Studie ADAURA vor. Die Studie wurde in 185 Studienzentren in Australien, Asien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa nach vollständiger Tumorresektion eingeschlossen, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufwiesen. Die Stadieneinteilung zu Studienbeginn erfolgte anhand der Klassifikation der 7. Edition der Union for International Cancer Control (UICC). Im Dossier wurde zusätzlich eine Klassifizierung nach der 8. Edition der UICC vorgelegt. Eine Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie war erlaubt. Die Patientinnen und Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand aufweisen (World Health Organization Performance Status [WHO-PS] ≤ 1).

In der Studie wurden randomisiert 339 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Osimertinib und 343 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit Placebo zugeteilt. Dies erfolgte stratifiziert nach dem Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIa, klassifiziert nach der 7. Edition der UICC), dem EGFR-Mutationsstatus (Deletion in Exon 19 vs. Substitutionsmutation in Exon 21 [L858R]) und der Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch).

Die Behandlung mit Osimertinib erfolgte bis zum Auftreten eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität, bis zur Entscheidung der Patientin oder des Patienten oder bis zur regulären Beendigung der Studienbehandlung nach 3 Jahren. Ab Protokoll-Amendment 4 vom

02.07.2020 durften Patientinnen und Patienten nach einem Rezidiv und bei Vorliegen eines fortgeschrittenen (nicht mehr kurativ behandelbaren) oder metastasierten Stadiums auf eine unverblindete Gabe von Osimertinib wechseln.

Der primäre Endpunkt der Studie ADAURA war das krankheitsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Für die Studie ADAURA liegen 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 17.01.2020 (DFS-Interimsanalyse)
- 2. Datenschnitt vom 11.04.2022 (finale DFS-Analyse)
- 3. Datenschnitt vom 27.01.2023 (präspezifizierte finale Analyse des Gesamtüberlebens)

Für die Nutzenbewertung werden zum Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse zum 3. Datenschnitt vom 27.01.2023 herangezogen. Für alle anderen relevanten Endpunkte werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 11.04.2022 herangezogen.

Zur Umsetzung der Befristungsauflagen

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 16. Dezember 2021 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie ADAURA erwartet wurden, die für die Nutzenbewertung relevant sein können. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollte der pharmazeutische Unternehmer neue Ergebnisse aus der Studie ADAURA zum Gesamtüberleben und zum krankheitsfreien Überleben und allen patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, vorlegen.

Dabei sollten Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie und ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie vorgelegt werden. Sofern möglich, sollten für die Patientinnen und Patienten, die keine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten, zudem die näheren Gründe für diese Therapieentscheidung dargelegt werden.

Darüber hinaus sollten Unterschiede zwischen der in der Studie ADAURA verwendeten Stadieneinteilung gemäß der 7. Edition UICC und der derzeit geltenden und in aktuellen Leitlinien verwendeten 8. Edition UICC im Dossier für die erneute Nutzenbewertung dargestellt werden. Dies betraf insbesondere Patientinnen und Patienten im Stadium IB und Stadium IIIA nach 7. Edition UICC.

Für die erneute Bewertung nach Fristablauf legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die finalen Ergebnisse der Studie ADAURA vor. Die Befristungsaufgaben werden insgesamt als umgesetzt angesehen.

Zu verbleibenden Limitationen:

Subgruppe der Patientinnen und Patienten ohne vorherige adjuvante Chemotherapie

Es bleibt unklar, ob die Patientenpopulation der Studie ADAURA vollständig der Patientengruppe b) der vorliegenden Nutzenbewertung zugeordnet werden kann, oder ob unter den 40% der Studienpatientinnen und -patienten ohne vorherige adjuvante Therapie auch ein relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurde, der für eine adjuvante Chemotherapie geeignet gewesen wäre, diese aber nicht erhalten hat, damit der Patientengruppe a) zuzuordnen und im Kontrollarm potentiell untertherapiert wäre. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurde durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt

vor der Randomisierung entschieden, ob die Patientinnen und Patienten eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten sollten. Aus den eingereichten Unterlagen geht allerdings nicht hinreichend hervor, nach welchen Kriterien diese Entscheidung getroffen wurde. Gemäß den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien wird eine adjuvante Chemotherapie nach vollständiger Tumorresektion für Patientinnen und Patienten in den Krankheitsstadien II und IIIA mit einem guten Allgemeinzustand und ohne relevante Komorbiditäten regelhaft empfohlen. In die ADAURA-Studie wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand eingeschlossen (WHO-PS 0-1).

Durch die Unsicherheiten bei der Zuweisung der gesamten Patientenpopulation der Studie ADAURA zur Patientenpopulation b) ist unklar, inwieweit für einen Anteil der Patientinnen und Patienten nicht beobachtendes Abwarten als Behandlung im Vergleichsarm, sondern eine Behandlung gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten-population a) angezeigt gewesen wäre.

Stadieneinteilung gemäß der aktuell gültigen 8. Edition der UICC-Klassifikation

Darüber hinaus hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier angegeben, wie sich die Stadieneinteilung der Patientinnen und Patienten gemäß der aktuell gültigen 8. Edition der UICC-Klassifikation darstellt. Hier zeigen sich vor allem Verschiebungen innerhalb der Stadien IIA und IIB. In den übergeordneten Stadien IA, II und IIIA ergeben sich keine relevanten Veränderungen in den Anteilen der Patientinnen und Patienten. Allerdings befinden sich nach der neuen Stadieneinteilung gemäß der 8. Edition der UICC-Klassifikation 3,8 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation in einem Stadium, das außerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebiets liegt oder zu dem keine Angaben vorliegen. Der pharmazeutische Unternehmer hat diese Patientinnen und Patienten dennoch in seine vorgelegten Analysen der Studie ADAURA einbezogen. Aufgrund des geringen Anteils an Patientinnen und Patienten, die sich außerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebiets befinden, bleibt dies für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie ADAURA operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder Studienende.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten. Der Median der Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen zum vorliegenden Datenschnitt (finale Analyse des Gesamtüberlebens) nicht erreicht, was vor dem Hintergrund einer vorliegend frühen Therapiesituation im Krankheitsverlauf zu betrachten ist. Bei der Interpretation des Effektes ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie ADAURA von einer unzureichenden Folgetherapie mit einem EGFR-Tyrosin-Kinase-Inhibitor auszugehen ist. Angesichts der Größe des Effektes wird der Vorteil von Osimertinib im Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage gestellt, allerdings ist dessen Ausmaß nicht sicher quantifizierbar.

Morbidität

Rezidive

Der Endpunkt wird dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben und umfasst die Ereignisse lokales / regionäres Rezidiv, Fernrezidiv mit ZNS-Rezidiven und Tod aus jeglichem Grund.

Die Rezidivrate ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach vollständiger Tumorresektion bis zum vorliegenden Datenschnitt ein Rezidiv erleiden oder versterben. Als Ereignis gilt das erste Auftreten eines lokoregionären Rezidivs, eines Fernrezidivs oder des Todes.

Das krankheitsfreie Überleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Rezidiv der Erkrankung oder Tod (jedweder Ursache beim Ausbleiben eines Rezidivs).

In beiden Endpunkten (Rezidivraten und krankheitsfreies Überleben) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib, dessen Ausmaß als eine sehr große Verbesserung bewertet wird.

Lebensqualität

SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore

Die Lebensqualität wurde mittels SF-36v2 erhoben.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung des körperlichen Summenscores (PCS) und psychischen Summenscores (MCS) vor. Eine Bestätigung in der darauffolgenden Visite war nicht notwendig. Als Verschlechterung galt eine Abnahme um $\geq 9,423$ Punkte (PCS) bzw. $\geq 9,618$ Punkte (MCS). Dies entspricht jeweils einer Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite. Dementsprechend können die Responderanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Für die Endpunkte körperlicher Summenscore (PCS) und psychischer Summenscore (MCS) zeigt sich in der Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen somit weder positive noch negative Effekte von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)

In der Studie ADAURA traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für die Endpunkte schwere UE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Spezifische UE

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

ILD und Pneumonitis (PTs, SUEs) und kardiale Ereignisse (schwere UEs)

Für die Endpunkte ILD und Pneumonitis (PTs, SUEs) und kardiale Ereignisse (schwere UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

weitere spezifische UE

Für die spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs, darin enthalten: Diarrhö [PT, UEs], Mundulzeration [PT, UEs], Stomatitis [PT, UEs]), Paronychie (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs) und Untersuchungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund mehrerer negativer Effekte bei schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei spezifischen UE ein Nachteil für die Behandlung mit Osimertinib feststellen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Osimertinib als Monotherapie 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, liegen Ergebnisse der Studie ADAURA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten. Der Median der Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen zum vorliegenden Datenschnitt (finale Analyse des Gesamtüberlebens) nicht erreicht, was vor dem Hintergrund einer vorliegend frühen Therapiesituation im Krankheitsverlauf zu betrachten ist. Bei der Interpretation des Effektes ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie ADAURA von einer unzureichenden Folgetherapie mit einem EGFR-Tyrosin-Kinase-Inhibitor auszugehen ist. Angesichts der Größe des Effektes wird der Vorteil von Osimertinib im Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage gestellt, allerdings ist dessen Ausmaß nicht sicher quantifizierbar.

Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. In den beiden Endpunkten Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib, der als eine sehr große Verbesserung gewertet wird.

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei den spezifischen UE liegen negative Effekte von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor, weshalb insgesamt ein Nachteil für die Behandlung mit Osimertinib festzustellen ist.

In der Gesamtbetrachtung stehen den positiven Effekten bei den Endpunkten Rezidive und Gesamtüberleben die negativen Effekte bei den Endpunkten zu den Nebenwirkungen gegenüber. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen wird vor dem Hintergrund des kurativen Therapieanspruches gewichtet und stellt das Ausmaß der Verbesserung in der Gesamtbewertung nicht infrage.

In der Gesamtbewertung wird für Osimertinib ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Phase-III-Studie ADAURA.

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie ADAURA von einer unzureichenden Folgetherapie mit einem EGFR-Tyrosin-Kinase-Inhibitor auszugehen ist, woraus sich eine Unsicherheit ergibt.

Für den Endpunkt Rezidive wird unter Berücksichtigung der Größe des Effektes von einer insgesamt hohen Aussagesicherheit ausgegangen.

Den Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt ein hohes Verzerrungspotenzial zugrunde. Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen wird von einer insgesamt hohen Aussagesicherheit ausgegangen.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ist insgesamt aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich der Zuordnung der gesamten Patientengruppe der Studie ADAURA zu Patientengruppe b) in einem relevanten Ausmaß limitiert. Diesbezüglich verbleibt es unklar, inwieweit in die Studie auch Patientinnen und Patienten zu einem relevanten Anteil eingeschlossen wurden, für die eine adjuvante Chemotherapie geeignet gewesen wäre, und die damit der Patientengruppe a) zuzuordnen wäre.

Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Anhaltspunkt abgeleitet.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf für ein Anwendungsgebietes des Wirkstoffs Osimertinib.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit 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
- b) Erwachsene mit 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

Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und einer postoperativen (adjuvanten) Chemotherapie unter Auswahl von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Pemetrexed unter Berücksichtigung des Tumorstadiums und des Allgemeinzustands.

Für die Patientenpopulation a) hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde beobachtendes Abwarten bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie ADAURA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten. Der Median der Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Unsicherheiten ergeben sich aufgrund von unzureichenden Folgetherapien im Vergleichsarm.

In Anbetracht des vorliegenden kurativen Therapieansatzes stellt die Vermeidung von Rezidiven ein bedeutendes Therapieziel dar. Die Ergebnisse zu den Endpunkten Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Osimertinib.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende UE kein statistisch signifikanter Unterschied. Bei den Endpunkten schwere UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei den spezifischen UE liegt ein Nachteil für Osimertinib vor.

In der Gesamtbetrachtung stehen den positiven Effekten bei den Endpunkten Rezidive und Gesamtüberleben die negativen Effekte bei den Endpunkten zu den Nebenwirkungen gegenüber. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen wird vor dem Hintergrund des kurativen Therapieanspruches gewichtet und stellt das Ausmaß der Verbesserung in der Gesamtbewertung nicht infrage.

Im Ergebnis wird für Osimertinib ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Unsicherheiten ergeben sich beim Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund unzureichender Folgetherapien im Vergleichsarm sowie insgesamt aufgrund der Zuordnung der gesamten Patientenpopulation zu Patientengruppe b). Die Aussagesicherheit wird daher in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, dem Beschluss die Patientenzahlen aus dem vorangegangenen Beschluss vom 16. Dezember 2021 zugrunde zu legen, ist nachvollziehbar. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass die Angaben zur GKV-Zielpopulation weiterhin als unsicher zu betrachten sind. Die Annahme des pharmazeutischen Unternehmers, dass alle Patientinnen und Patienten mit Eignung für eine adjuvante Chemotherapie diese auch erhalten und die daraus resultierende Zuweisung der gesamten GKV-Zielpopulation zu der Patientenpopulation b) ist jedoch nicht nachvollziehbar. Denn gemäß der Fachinformation kann Osimertinib unabhängig davon verabreicht werden, ob für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Chemotherapie infrage kommt, sodass Osimertinib auch als Therapieoption für die Patientenpopulation a) infrage kommt. Die dargestellte GKV-Zielpopulation umfasst daher Patientinnen und Patienten der Patientenpopulationen a) und b) und wird im gesamten dargestellt.

2.3 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: 30. August 2024):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Osimertinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2024).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁷.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Für die Kostendarstellung für die Therapieoption Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin wird auf die S3-Leitlinie und die darin referenzierte Quelle abgestellt^{8,9}.

Für Pemetrexed als Bestandteil der als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapieoption Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed besteht keine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für die Kostendarstellung wird auf die Studie von Kenmotsu et al¹⁰ abgestellt.

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene mit 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

⁷ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

⁸ S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“, Version 2.1, Dezember 2022.

⁹ Randomized Phase III Study of Cisplatin With Pemetrexed and Cisplatin With Vinorelbine for Completely Resected Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: The JIPANG Study Protocol. Yamamoto, Nobuyuki et al. Clinical Lung Cancer, Volume 19, Issue 1.

¹⁰ Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T, et al. Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin (Pem/Cis) versus vinorelbine /cisplatin (Vnr/Cis) for completely resected stage II-IIIa non-squamous non-small-cell lung cancer (Ns-NSCLC): The JIPANG study. Journal of Clinical Oncology. 2019;37:8501. URL: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8501

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osimertinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von				
- beobachtendes Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB)				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			
Und				
- postoperative (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von				
o Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Und				
o Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed ¹⁰				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

b) Erwachsene mit 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	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osimertinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

a) Erwachsene mit 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	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient in bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Osimertinib	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	365,0	365 x 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von					
- beobachtendes Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB)					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Und					
- postoperative (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von					
o Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin					
Cisplatin	80 mg/m ² KOF = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 10 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² KOF = 47,8 mg -	47,8 mg -	1 x 50 mg -	34,8	34,8 x 50 mg -
	30 mg/m ² KOF = 57,3 mg	57,3 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg		

Und					
o Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed ¹⁰					
Cisplatin	75 mg/m ² KOF = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² KOF = 955 mg	955 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg

b) Erwachsene mit 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	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Osimertinib	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	365,0	365 x 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Osimertinib 80 mg	30 FTA	5 760,15 €	2,00 €	325,67 €	5 432,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene mit 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					
Beobachtendes Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB)	nicht bezifferbar				
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,53 €	2,00 €	0,30 €	15,23 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	2,00 €	1,73 €	43,98 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	2,00 €	3,10 €	71,49 €
Pemetrexed 500 mg	1 IFK	567,62 €	2,00 €	26,40 €	539,22 €
Vinorelbin 50 mg	1 IFK	152,64 €	2,00 €	6,71 €	143,93 €
Vinorelbin 10 mg	1 IFK	38,90 €	2,00 €	1,31 €	35,59 €
b) Erwachsene mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung.

Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Da vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln in der Therapieoption Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed bestimmt wurde, kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden daher vorliegend keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der oben genannten Therapieoption berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin							
Cisplatin 17,4 Zyklen							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrisierung und forcierte Diurese							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	17,4	167,04 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	17,4	104,66 € - 174,44 €
Abkürzungen: INF = Infusionslösung							

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation

keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit 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

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

- b) Erwachsene mit 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

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. August 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 28. Juni 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nummer 7 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Osimertinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. Juni 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Osimertinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. September 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 11. November 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Dezember 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. November 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. November 2024 3. Dezember 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Dezember 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. Dezember 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken