

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer- tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib (Ablauf der Befristung)

Vom 19. Oktober 2017

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	6
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
	2.4 Therapiekosten	14
3.	Bürokratiekosten	21
4.	Verfahrensablauf	21

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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 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 erstmalig zum 15. März 2016 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 15. September 2016 wurde eine Befristung bis zum 30. Juni 2017 für die unten genannte Teilpopulation ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 15. Dezember 2016 durch eine Befristung bis zum 30. April 2017 verkürzt. Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Osimertinib am Tag des Fristablaufs erneut. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 28. April 2017 beim G-BA fristgerecht ein Dossier für die Nutzenbewertung von Osimertinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Befristungsgründe im getroffenen Beschluss des G-BA vom 15. September 2016 bezogen sich ausschließlich auf die Patientenpopulation 1a) Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt. Nur diese Teilpopulation ist Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2017 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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

TAGRISSE ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR).

Hinweis:

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib in der Teilpopulation: Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt.

Über die Nutzenbewertung von Osimertinib im gesamten Anwendungsgebiet laut Zulassung vom 2. Februar 2016 hat der G-BA bereits mit Beschluss vom 15. September 2016 beschlossen. Dabei wurden die Feststellungen zum Zusatznutzen für die oben genannte Teilpopulation (Teilpopulation „1a“ im Beschluss vom 15. September 2016) in ihrer Geltungsdauer zeitlich befristet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Osimertinib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für

Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt:

eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

(unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie)

oder gegebenenfalls

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Best-Supportive-Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Neben Osimertinib sind in der vorliegenden Indikation Cisplatin, Docetaxel, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Pemetrexed, Vindesin und Vinorelbin aus der Wirkstoffklasse der Zytostatika zugelassen, wobei im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich Carboplatin im Off-Label-Use ordnungsfähig ist. Zudem sind im vorliegenden Anwendungsgebiet aus der Klasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren Gefitinib, Afatinib, Crizotinib sowie der VEGF-Antikörper Bevacizumab zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:
Crizotinib: Beschluss vom 15. Dezember 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.
Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.
Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 8. Juni 2016): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) ordnungsfähig sind: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie
- zu 4. Da EGFR-positive Tumore in der Regel einen negativen Status der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) aufweisen, wurden Therapieoptionen zur Behandlung von ALK-positiven Tumoren für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in Betracht gezogen. Zudem handelt es sich bei den Tumoren mit aktivierenden EGFR-Mutationen tumorhistologisch überwiegend um Adenokarzinome, weshalb

davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorhistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewandt werden.

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.

Bei einem hohen Anteil der Patienten, die zunächst auf eine EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI)-Therapie angesprochen und im Verlauf der Therapie eine Resistenz entwickelt haben, wird eine T790M-Mutation in Tumorbiopsien festgestellt. Hiervon ausgehend wird eine T790M-Mutation als ein zugrundeliegender Mechanismus in Form der erworbenen Resistenz für eine im Verlauf der EGFR-TKI-Therapie auftretenden Resistenz gegenüber EGFR-TKIs der ersten und zweiten Generation diskutiert.

Hinsichtlich des Stands der medizinischen Erkenntnisse für die Therapiesituation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI ist festzustellen, dass konkret für diese Behandlungssituation keine höherwertige Evidenz auf Basis klinischer Studien vorliegt. Nach entsprechenden Therapieempfehlungen in Leitlinien werden für diese Behandlungssituation grundsätzlich jene Behandlungsoptionen in Betracht gezogen, die auch bei Patienten ohne EGFR-Mutation-positive Tumoren angewandt werden. Die Patienten werden in der Regel mit einer Chemotherapie weiterbehandelt, sofern diese infrage kommt, vor allem unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten. Als Chemotherapie kommen dabei grundsätzlich Platin-basierte Kombinationschemotherapien als auch Monochemotherapien in Betracht. Allerdings lässt sich nach den Leitlinien, auch vor dem Hintergrund eines potentiell fortgeschrittenen Krankheitsverlaufes bei einer zuvor abgeschlossenen EGFR-TKI-Therapie, keine Standard-Chemotherapie ableiten, die regelhaft zu präferieren wäre. Auch ist bislang bei der Anwendung von mehreren Chemotherapien nach EGFR-TKI-Therapie die Frage nach der am besten geeigneten Sequenz offen.

Hierauf basierend wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes bestimmt, unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie. Carboplatin ist nicht für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen, kann jedoch in der gesetzlichen Krankenversicherung für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen (z.B. vorbestehende Neuropathie, relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) im Rahmen einer Kombinationstherapie verordnet werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).

Die Anwendung eines EGFR-TKI in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed sowie Gemcitabin nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.

Für Patienten, die nach EGFR-TKI-Therapie bereits eine Chemotherapie erhalten haben (Drittlinie) und für die eine weitere Chemotherapie prinzipiell infrage kommt, wird eine Best-Supportive-Care als eine alternative Behandlungsoption zu einer weiteren Chemotherapie erachtet.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Osimertinib für Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt wie folgt bewertet:

Für Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber Cisplatin plus Pemetrexed oder Carboplatin plus Pemetrexed vor.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Nachweis eines Zusatznutzens von Osimertinib zur Behandlung von mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (EGFR-TKI) vorbehandelten Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt, die Ergebnisse der Studie AURA3 (D5160C00003) vorgelegt.

Die Studie AURA3 (N=419) ist eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Osimertinib (N=279) mit platinbasierter Chemotherapie (Cisplatin plus Pemetrexed oder Carboplatin plus Pemetrexed; N=140). In dieser multizentrischen, multinationalen Studie wurden erwachsene Patienten mit einem histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie eingeschlossen. Die Patienten sollten nach einer vorherigen Erstlinienbehandlung mit einem EGFR-TKI für das fortgeschrittene Stadium eine Krankheitsprogression erfahren haben und ihre Tumore eine positive T790M-Mutation aufweisen. Weiterhin sollten die Patienten sich in einem guten Allgemeinzustand befinden (ECOG-Performance Status 0 oder 1).

Die jeweilige in der Kontrollgruppe angewandte platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin plus Pemetrexed oder Carboplatin plus Pemetrexed) wurde vom Studienarzt vor der Randomisierung patientenindividuell bestimmt. Für ca. 31 % der Patienten des Interventionsarms bzw. ca. 33 % der Patienten des Kontrollarms wurde im Fall einer Zuteilung zum Kontrollarm eine Kombinationstherapie mit Cisplatin plus Pemetrexed festgelegt und für die verbleibenden Patienten eine Therapie mit Carboplatin plus Pemetrexed. Da keine zusätzlichen Informationen zur Begründung der Entscheidung für Carboplatin oder Cisplatin vorliegen, ist nicht mit ausreichender Sicherheit zu beurteilen, ob Carboplatin im Rahmen der Entscheidung des Studienarztes in allen Zentren nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie zur Verordnungsfähigkeit von Carboplatin zum Einsatz kam.

Bei bestätigter Krankheitsprogression war ein Behandlungswechsel vom Vergleichsarm in den Interventionsarm erlaubt. Der Studienbeginn war im August 2014, für die Nutzenbewertung wurden die Datenschnitte vom 15.04.2016 (Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität) und 02.09.2016 (Endpunkte Gesamtüberleben und Nebenwirkungen) vorgelegt.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zusätzlich ein historischer Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vorgelegt. Verglichen wurden zwei einarmige Phase-II-Studien zu Osimertinib (AURAex und AURA2) mit dem Chemotherapiearm der randomisierten, placebokontrollierten Studie IMPRESS (Gefitinib in Kombination mit Cisplatin und Pemetrexed vs. Cisplatin plus Pemetrexed). In AURAex und AURA2 wurden erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR-T790M-mutationspositiven NSCLC eingeschlossen, die nach einer Behandlung mit einem EGFR-TKI

eine Progression erfahren haben. In beiden Studien gab es keine Einschränkungen hinsichtlich der Anzahl der vorherigen Therapielinien, sodass die Behandlung mit Osimertinib in Zweitlinie und späteren Therapielinien erfolgte.

In die Studie IMPRESS waren Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC und positiver EGFR-Mutation eingeschlossen, die während der Behandlung mit dem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib eine Progression erfahren hatten. Betrachtet wurden für den indirekten Vergleich bezogen auf IMPRESS nur Patienten mit einer nachgewiesenen T790M-Mutation des EGFR. Ein Therapiewechsel vom Vergleichsarm in den Interventionsarm sowie vorherige Chemo- bzw. systemische Therapien waren in der Studie IMPRESS nicht erlaubt. Der beschriebene historische Vergleich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer bereits im Rahmen der Erstbewertung durch den G-BA von Osimertinib vorgelegt. Abweichend von der Erstbewertung wurden dem historischen Vergleich spätere Datenschnitte zugrunde gelegt und bezogen auf die AURA-Studien ausschließlich Patienten der Zweitlinientherapie betrachtet. Es wurden Ergebnisse sowohl mit als auch ohne Propensity Score Matching dargestellt.

Wie bereits in der Erstbewertung von Osimertinib beschrieben, war bezogen auf die Relevanz für den historischen Vergleich hinsichtlich der eingeschlossenen Teilpopulation der Studie IMPRESS unklar, inwieweit eine Chemotherapie-Option aus Cisplatin plus Pemetrexed für diese die am besten geeignete Therapieoption darstellte. Weiterhin kam es aufgrund des vom pharmazeutischen Unternehmer zum Ausgleich von Unterschieden zwischen den Studienpopulationen durchgeführten „Propensity Score Matchings“ zur Nicht-Berücksichtigung hoher Anteile der Patientenzahlen. Darüber hinaus wurde mithilfe dieser Adjustierung nicht die Ergebnissicherheit einer randomisierten klinischen Studie (RCT) oder eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis von RCT erreicht.

Da Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis historischer Vergleiche allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich sind, müsste der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung durch den historischen Vergleich beruht. Solch ein Effekt wird auch für die im vorliegenden Dossier dargestellten Daten für keinen patientenrelevanten Endpunkt erreicht.

Insgesamt ist die Ergebnissicherheit der Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS nach der Adjustierung niedrig, so dass diese Daten für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib geeignet sind und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können. Da mit den Ergebnissen der Studie AURA3 Daten aus einer randomisierten, kontrollierten Studie vorliegen, ist ein direkter Vergleich somit verfügbar. Diese höherwertige Evidenz wird für die vorliegende Bewertung betrachtet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war in der Studie AURA3 als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Es zeigte sich für das Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Hazard Ratio (HR): 0,74 [95%- Konfidenzintervall (KI): 0,50; 1,10]; p-Wert = 0,130). Das mediane Überleben wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen noch nicht erreicht, die finalen Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind aufgrund des hohen Anteils an Patienten, die nach bestätigter Tumorprogression vom Vergleichsarm in den Interventionsarm wechselten (zum 2. Datenschnitt 67,1% in der Gesamtpopulation), potenziell hoch verzerrt. Hierbei ist die Verzerrungsrichtung unklar.

Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich auf Grundlage der verfügbaren Ergebnisse kein Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu Cisplatin plus Pemetrexed oder Carboplatin plus Pemetrexed.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben war in der Studie AURA3 der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien) oder Tod jeglicher Ursache.

Beim PFS handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Endpunktkategorien (Mortalität und Morbidität) zusammensetzt. Die Mortalität wurde in der Studie über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie AURA3 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des lungenkrebspezifischen Ergänzungsmoduls QLQ-LC13 erhoben.

Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung der mittleren Veränderung der Werte zu Woche 24 gegenüber dem Studienbeginn herangezogen. Die weiteren vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Analysen umfassen zwei Responderanalysen (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bzw. Zeit bis zur Verbesserung um mindestens 10 Punkte). Diese werden jedoch für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da dabei bezüglich der beiden Behandlungsarme

unterschiedliche und bedeutend hohe Anteile der Studienpopulation nicht berücksichtigt wurden.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe (QLQ-LC13), Alopezie und Schmerzen (Brust) lagen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib vor, die außerdem auf einen relevanten Effekt schließen lassen (Konfidenzintervall des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches). Für den Endpunkt Diarrhö zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Osimertinib, der sich ebenfalls als relevanter Effekt bewerten lässt. Für alle weiteren erfassten Endpunkte lagen statistisch signifikante Effekte zugunsten von Osimertinib vor, diese lassen sich jedoch aufgrund der Lage des Konfidenzintervalls des Hedges' g nicht als relevante Effekte interpretieren.

Für die Endpunkte zur Symptomatik sind die Ergebnisse aufgrund des hohen Anteils an Patienten, die von der Behandlung mit Chemotherapie auf die Behandlung mit Osimertinib wechselten (zum 1. Datenschnitt 31,4 % in der Gesamtpopulation) sowie aufgrund des offenen Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt anzusehen. Das hohe Verzerrungspotenzial wird zusätzlich durch Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen bedingt.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse aus den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 zeigen sich überwiegend positive Effekte von Osimertinib gegenüber Cisplatin plus Pemetrexed oder Carboplatin plus Pemetrexed.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

In AURA3 wurden Daten zum allgemeinen Gesundheitszustand erhoben, dies geschah mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D.

Die Mittelwerte der ermittelten Änderung zwischen Studienbeginn und Woche 24 zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Osimertinib auf. Da das Konfidenzintervall für das Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs lag, lässt sich kein relevanter Effekt ableiten.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns und des Therapiewechsels als hoch eingeschätzt.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ist daher ein Zusatznutzen von Osimertinib nicht belegt.

Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie AURA3 die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Es wird für die vorliegende Bewertung die Auswertung der mittleren Veränderung der Werte zu Woche 24 gegenüber dem Studienbeginn herangezogen.

Auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden vom pharmazeutischen Unternehmer wie im Abschnitt zur Morbidität beschrieben zusätzlich Responderanalysen vorgelegt, die für die vorliegende Bewertung aufgrund der genannten Limitationen nicht herangezogen wurden.

Es zeigten sich für alle Endpunkte statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib. Von diesen lassen sich die Effekte für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion als relevante Effekte einordnen (Konfidenzintervall des Hedges' g vollständig

außerhalb des Irrelevanzbereiches). Für den Endpunkt emotionale Funktion lässt sich der Effekt jedoch aufgrund der Lage des Konfidenzintervalls des Hedges' g nicht als relevant interpretieren.

Auch für den Endpunkt Lebensqualität ist ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund des offenen Studiendesigns, des Therapiewechsels sowie durch Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen zu berücksichtigen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse aus den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 liegen ausschließlich positive Effekte von Osimertinib gegenüber Cisplatin plus Pemetrexed oder Carboplatin plus Pemetrexed hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In AURA3 trat im Interventionsarm bei 97,8 % der Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 99,3 % der Patientinnen. Die Ergebnisse werden lediglich ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Osimertinib (HR: 0,47 [95%-KI: 0,31; 0,73]; $p < 0,001$).

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Es zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Osimertinib (HR: 0,31 [95%-KI: 0,22; 0,43]; $p < 0,001$).

Abbruch wegen UE

Für die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Da in den jeweiligen Behandlungsarmen unterschiedliche mediane Behandlungsdauern (Osimertinib: 11, 4 Monate vs. Chemotherapie: 4,2 Monate) vorlagen, ist für die Ergebnisse der Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) wegen hoher Anteile an Beobachtungen mit potenziell informativer Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen. Aufgrund des offenen Studiendesigns gilt dies ebenfalls für den Endpunkt Abbruch wegen UE.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigt sich anhand der Verringerung von schwerwiegenden UE sowie schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Osimertinib gegenüber der Behandlung mit Cisplatin plus Pemetrexed oder Carboplatin plus Pemetrexed.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib liegen aus der Studie AURA3 Ergebnisse im Vergleich zu Cisplatin plus Pemetrexed oder Carboplatin plus Pemetrexed zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität lassen die vorläufigen Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben keine abschließende Bewertung der Effekte zu, da aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht wurde. Bei der Bewertung wird berücksichtigt, dass zum Zeitpunkt der Analyse 67 % der Patienten vom Kontrollarm auf eine Behandlung mit Osimertinib gewechselt hatten (Cross-over), wodurch das Ergebnis zum Gesamtüberleben einer potenziell starken Verzerrung unterliegt. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu Cisplatin plus Pemetrexed oder Carboplatin plus Pemetrexed auf Basis der vorliegenden Daten nicht belegt.

Die Ergebnisse zur Endpunktkategorie Morbidität zeigen überwiegend positive Effekte bezüglich der Symptomatik durch die Behandlung mit Osimertinib verglichen mit der Behandlung mit Cisplatin plus Pemetrexed oder Carboplatin plus Pemetrexed. So zeigte sich durch die Behandlung mit Osimertinib ein Vorteil bezüglich der patientenberichteten Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Alopezie und Schmerzen (Brust), ein Nachteil ergab sich für das Symptom Diarrhö. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich ausschließlich vorteilhafte Effekte der Behandlung mit Osimertinib, welche für die patientenberichteten Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion sowie soziale Funktion Vorteile von Osimertinib beobachtet wurden. Die vorliegenden Ergebnisse der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität weisen jedoch aufgrund der fehlenden Verblindung der Studie und des hohen Anteils an Patienten mit Therapiewechsel eine geringe Aussagesicherheit auf.

Osimertinib führt im Vergleich zu Cisplatin plus Pemetrexed oder Carboplatin plus Pemetrexed zu einer deutlichen Verringerung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3).

Im Ergebnis wird für Osimertinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Cisplatin plus Pemetrexed oder Carboplatin plus Pemetrexed festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Aussagesicherheit für den festgelegten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für alle Endpunkte als hoch eingeschätzt. Insbesondere die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden aufgrund des offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.

Die Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben sind aufgrund des hohen Anteils an Patienten, die von der Behandlung mit Chemotherapie auf die Behandlung mit Osimertinib wechselten potenziell hoch verzerrt. Für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des Therapiewechsels und wie beschrieben aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingeschätzt. Für die Endpunkte Symptomatik und

gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das hohe Verzerrungspotenzial zusätzlich durch Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen bedingt.

Auch die Ergebnisse der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) sind wegen potenziell informativer Zensierung, die sich aus unterschiedlichen medianen Behandlungsdauern in den Behandlungsarmen ableitet, als potenziell hoch verzerrt anzusehen, dies gilt ebenfalls für den Endpunkt Abbruch wegen UE aufgrund des offenen Studiendesigns.

Darüber hinaus trägt zusätzlich zur Unsicherheit bei, dass in der Studie AURA3 mit ca. 65 % ein hoher Anteil asiatischer Patienten eingeschlossen wurde. Die Ergebnissicherheit für die Versorgungsrealität in Deutschland ist eingeschränkt.

Des Weiteren bestehen Unsicherheiten bezüglich der Frage, ob die Behandlung der Patienten mit Carboplatin in der Studie mit ausreichender Sicherheit den Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie entsprach. Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist die Verordnungsfähigkeit für Carboplatin auf Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) eingeschränkt. Die Behandlung mit Carboplatin plus Pemetrexed war in der Studie AURA3 nicht nach diesen Kriterien eingeschränkt. Das jeweilige angewandte platinbasierte Chemotherapieregime wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung patientenindividuell bestimmt. Es kann anhand der Studienunterlagen nicht mit ausreichender Sicherheit darauf geschlossen werden, dass die meisten der mit Carboplatin behandelten Patienten ein erhöhtes Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen aufwiesen; die Studienteilnahme war bei einer insuffizienten Organfunktion grundsätzlich ausgeschlossen. Es liegen auch keine Angaben zu den Patientencharakteristika (Alter, Komorbiditäten) der mit Cisplatin bzw. Carboplatin behandelten Patienten vor. Ein schlechter Allgemeinzustand kommt als Entscheidungskriterium nicht in Betracht, da in AURA3 nur Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG-Performance Status 0 oder 1) eingeschlossen waren. Da auch keine retrospektive Befragung der Ärzte zur Begründung der Entscheidung für eine Behandlung mit Carboplatin plus Pemetrexed durchgeführt wurde, kann nicht nachvollzogen werden, ob im Rahmen der Entscheidung des Studienarztes in allen Zentren Carboplatin nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen zum Einsatz kam.

In der Gesamtbetrachtung wird aus diesen Gründen die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

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

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

Der vorliegenden Bewertung wird die im Beschluss des G-BA zu Osimertinib vom 15. September 2016 angegebene Patientenzahl der Teilpopulation der Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI (Teilpopulation 1) zugrunde gelegt. Umfasst sind hierbei sowohl Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt, als auch Patienten, für die diese nicht infrage kommt (Teilpopulationen 1a und b). Dem Beschluss vom 15. September 2016 waren die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Dossierbewertung A16-14) zugrunde gelegt worden.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer für die aktuelle Bewertung vorgelegten Patientenzahlen umfassen ebenfalls die übergeordnete Population der Patienten mit NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach einer Vorbehandlung mit EGFR-TKI. Angaben zur Anzahl der Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt, wurden nicht vorgelegt.

Da für die aktuelle Bewertung somit keine genaueren Patientenzahlen zur Teilpopulation 1a vorliegen, entspricht die angegebene Patientenzahl der Angabe im Beschluss des G-BA zu Osimertinib vom 15. September 2016.

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: 27. September 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf

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

Bestimmung des EGFR-T790M-Mutationsstatus

Wird die Anwendung von TAGRISSO zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC in Betracht gezogen, muss zunächst der EGFR-T790M-Mutationsstatus bestimmt werden. Der EGFR-T790M-Mutationsstatus muss mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden. Dafür muss ein validierter Test durchgeführt werden, entweder unter Verwendung von Tumor-DNA aus einer Gewebeprobe stammend oder von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA), die aus einer Plasmaprobe gewonnen wurde. Nur robuste, zuverlässige und sensitive Tests mit erwiesener Eignung für die Bestimmung des T790M-Mutationsstatus von Tumor-DNA (aus einer Gewebe- oder Plasmaprobe) dürfen verwendet werden. Die positive Bestimmung des T790M-Mutationsstatus mittels eines Gewebe-basierten oder Plasma-basierten Tests zeigt die Eignung für eine Behandlung mit TAGRISSO an. Wenn ein Plasma-basierter ctDNA-Test verwendet wird und das Ergebnis negativ ist, empfiehlt es sich jedoch, nach Möglichkeit die Testung mit einem Gewebe-basierten Test anzuschließen, da die Anwendung eines Plasma-basierten Tests möglicherweise falsch-negative Ergebnisse ergibt.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2017).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ²	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Osimertinib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie ³ :				
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum⁴:</i>				
Cisplatin ^{5,6}	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Carboplatin ⁷	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ nab-Paclitaxel ⁸	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	51
+ Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-	17 Zyklen	1	17

² Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

³ Beinhaltet auch die beispielhafte Darstellung einiger üblicher Therapieschemata

⁴ Zusammengefasste Darstellung, da sich hinsichtlich der Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin keine Unterschiede für den Kombinationspartner ergeben.

⁵ Angaben aus Fachinformation Cisplatin Accord (Stand: 04/2015).

⁶ Laut Fachinformation (Cisplatin Accord (Stand: 04/2015) wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Die verschiedenen Dosierungen sind mit Angabe der Dosisspanne (75 – 100 mg/m² KOF) abgebildet.

⁷ Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt.

⁸ Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung. Nab-Paclitaxel ist nur in Kombination mit Carboplatin zugelassen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ²	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
	Zyklus			
<i>Monotherapie</i>				
Gemcitabin	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3	39
Vinorelbin	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52 Zyklen	1	52
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
<i>Best-Supportive-Care (BSC)</i>				
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie, Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Osimertinib, 80 mg	80 mg	1 x 80 mg	365	365 Tabletten mit 80 mg
<i>Best-Supportive-Care (BSC)</i>				
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:</i>				

Bezeichnung der Therapie, Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cisplatin ⁹ 75 - 100 mg/m ²	<u>75 mg/m²</u> entspricht 141,8 mg <u>80 mg/m²</u> entspricht 151,2 mg <u>100 mg/m²</u> entspricht 189 mg	<u>Für 141,8 mg:</u> 1 x 50 mg 1 x 100 mg <u>Für 151,2 mg:</u> 1 x 10 mg 1 x 50 mg 1 x 100 mg <u>Für 189 mg:</u> 2 x 100 mg	17	<u>Für 141,8 mg:</u> 17 DFL, 50 mg 17 DFL, 100 mg <u>Für 151,2 mg:</u> 17 DFL, 10 mg 17 DFL, 50 mg 17 DFL, 100 mg <u>Für 189 mg:</u> 34 DFL, 100 mg
Carboplatin ^{10,11} 500 mg/m ²	entspricht 945 mg	945 mg 1 x 600 mg 1 x 450 mg	17	17 DFL mit 600 mg 17 DFL mit 450 mg
+ Vinorelbin, 25 - 30 mg/m ²	<u>25 mg/m²</u> entspricht 47,3 mg <u>30 mg/m²</u> entspricht 56,7 mg	<u>Für 47,3 mg:</u> 1 x 50 mg <u>Für 56,7 mg:</u> 1 x 50 mg 1 x 10 mg	34	<u>Für 47,3 mg:</u> 34 DFL, 50 mg <u>Für 56,7 mg:</u> 34 DFL, 50 mg 34 DFL, 10 mg
+ Gemcitabin, 1 250 mg/m ²	entspricht 2 362,5 mg	2 x 1 000 mg 2 x 200 mg	34	68 DFL mit 1 000 mg 68 DFL mit 200 mg
+ Docetaxel, 75 mg/m ²	entspricht 141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 DFL mit 160 mg
+ Paclitaxel, 175 mg/m ²	entspricht 330,8 mg	1 x 300 mg 2 x 30 mg	17	17 DFL mit 300 mg 34 DFL mit 30 mg
+ nab-Paclitaxel,	entspricht 189 mg	2 x 100 mg	51	102 DFL mit 100 mg

⁹ Laut Fachinformation: Vinorelbin und Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin 75 - 100 mg/m², Docetaxel und Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin 75 mg/m², Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin 80 mg/m².

¹⁰ Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m² bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve). Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wird laut Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von AUC 6.0 abgestellt.

¹¹ Arzneimittel, die durch Zustimmung des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers zum vorliegenden Off-Label-Use verordnungsfähig sind; siehe Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie.

Bezeichnung der Therapie, Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
100 mg/m ²				
+ Pemetrexed, 500 mg/m ²	entspricht 945 mg	2 x 500 mg	17	34 DFL mit 500 mg
<i>Monotherapie</i>				
Gemcitabin, 1 000 mg/m ²	entspricht 1 890 mg	2 x 1 000 mg	39	78 DFL mit 1 000 mg
Vinorelbin, 25 - 30 mg/m ²	<u>25 mg/m²</u> entspricht 47,3 mg <u>30 mg/m²</u> entspricht 56,7 mg	<u>Für 47,3 mg:</u> 1 x 50 mg <u>Für 56,7 mg:</u> 1 x 50 mg 1 x 10 mg	52	<u>Für 47,3 mg:</u> 52 DFL, 50 mg <u>Für 56,7 mg:</u> 52 DFL, 50 mg 52 DFL, 10 mg
Docetaxel, 75 mg/m ²	entspricht 141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 DFL mit 160 mg
Pemetrexed, 500 mg/m ²	entspricht 945 mg	2 x 500 mg	17	34 DFL mit 500 mg
<i>Best-Supportive-Care (BSC)</i>				
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich			
DFL = Durchstechflaschen				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Osimertinib	Preis nicht verfügbar ¹² 80 mg, 30 Tabletten	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Carboplatin	300,52 € 600 mg, 1 Durchstechflasche	285,01 € [1,77 € ¹³ ; 13,74 € ¹⁴]
	227,93 € 450 mg, 1 Durchstechflasche	215,86 € [1,77 € ¹³ ; 10,30 € ¹⁴]
Cisplatin	76,26 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	71,39 € [1,77 € ¹³ ; 3,10 € ¹⁴]
	47,37 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	43,87 € [1,77 € ¹³ ; 1,73 € ¹⁴]
	17,20 € 10 mg, 1 Durchstechflasche	15,13 € [1,77 € ¹³ ; 0,30 € ¹⁴]
Docetaxel	1 397,30 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	1 220,09 € [1,77 € ¹³ ; 175,44 € ¹⁴]
Gemcitabin	74,21 € 1000 mg, 1 Durchstechflasche	69,44 € [1,77 € ¹³ ; 3,00 € ¹⁴]
	28,68 € 200 mg, 1 Durchstechflasche	26,07 € [1,77 € ¹³ ; 0,84 € ¹⁴]
Paclitaxel	1 063,36 € 300 mg, 1 Durchstechflasche	1 011,65 € [1,77 € ¹³ ; 49,94 € ¹⁴]
	115,45 € 30 mg, 1 Durchstechflasche	108,72 € [1,77 € ¹³ ; 4,96 € ¹⁴]
nab-Paclitaxel	415,56 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	391,39 € [1,77 ¹³ ; 22,40 ¹⁴]
Pemetrexed	2 533,24 €	2 077,31 €

¹² Osimertinib aufgrund Marktrücknahme aktuell nicht auf dem deutschen Markt verfügbar. Die in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA vom 15. September 2016 angegebenen Kosten lagen für Osimertinib bei 8 514,65 €, die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte bei 8 029,88 € [1,77 €, 483,00 €] (Stand der Lauer-Taxe vom 15. August 2016).

¹³ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁴ Rabatt nach § 130a SGB V.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
	500 mg, 1 Durchstechflasche	[1,77 € ¹³ ; 454,16 € ¹⁴]
Vinorelbin	156,38 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	136,21 € [1,77 € ¹³ ; 18,40 € ¹⁴]
	41,33 € 10 mg, 1 Durchstechflasche	35,72 € [1,77 € ¹³ ; 3,84 € ¹⁴]
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2017

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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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.

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel unterliegen den Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (so genannte OTC-Arzneimittel) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Arzneimittel unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung, sondern gemäß § 129 Absatz 5a SGB V gilt bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 SGB V 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.

Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte ¹⁵	Kosten pro Leistung ¹⁶	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin				
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.				
Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag				
10 x 500 ml: 106,22 €	91,10 € (5,31 €, 9,81 €)	9,11 €	17	154,87 €
Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag				
10 x 1 000 ml: 35,47 €	32,58 € (1,77 €, 1,12 €)	9,77 € - 15,23 €	17	166,16 € - 258,87 €
20 x 500 ml: 50,91 €	43,91 € (2,55 €, 4,45 €)			
Pemetrexed				
Prämedikation: Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral				
100 x 4 mg: 79,21 € (FB)	72,04 € (1,77 €, 5,40 €)	1,44 €	51	73,48 €
Folsäure: 350 - 1 000 µg/Tag¹⁷, oral				
100 x 400 µg: 14,95 €	12,25 € (0,75 €, 1,95 €)	0,12 € - 0,25 €	365	44,71 € - 89,43 €
Vitamin B12: 1 000 µg/Tag, i.m.				
10 x 1 000 µg: 7,40 € (FB)	6,71 € (0,37 €, 0,32 €)	0,67 €	6	4,03 €
Paclitaxel				
Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral				
100 x 4 mg: 79,21 € (FB)	72,04 € (1,77 €, 5,40 €)	7,20 €	17	122,47 €
Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.				
5 x 4 mg: 17,47 €	14,46 € (1,77 €, 1,24 €)	5,78 € ¹⁸	17	98,33 €
Ranitidin: 50 mg/Tag, i.v.				
5 x 50 mg: 15,02 €	13,06 € (1,77 €, 0,19 €)	2,61 €	17	44,40 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2017

¹⁵ §130 SGB V und § 130a SGB V

¹⁶ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für den Verbrauch pro Behandlungstag

¹⁷ Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.

¹⁸ Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg).

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugänglicher Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei Zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. 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.

3. Bürokratiekosten

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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 21. Dezember 2015, eingegangen am 22. Dezember 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Februar 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 10. Februar 2016 statt.

Am 28. April 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Osimertinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Mai 2017 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 28. Juli 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 12. September 2017 statt.

Mit Schreiben vom 12. September 2017 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. September 2017 übermittelt.

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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Oktober 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. September 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. September 2017 4. Oktober 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Oktober 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Oktober 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken