



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Vom 17. Januar 2019

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.....	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	11
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4	Therapiekosten	13
3.	Bürokratiekosten	20
4.	Verfahrensablauf	20

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

Am 7. Juli 2018 hat Osimertinib (TAGRISSO®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„TAGRISSO® ist als Monotherapie angezeigt zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).“

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO am 3. Juli 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2018 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 Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).

Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nicht auf Patienten mit einer de novo T790M-Mutation des EGFR. Diese Patienten waren bereits vor der Zulassung des neuen Anwendungsgebietes vom Anwendungsgebiet umfasst (siehe Beschluss über die Nutzenbewertung von Osimertinib vom 15. September 2016).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Osimertinib zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für

- a) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R² oder del 19³:
- Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib
- b) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19³ (außer de novo T790M):

eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von:

- Afatinib, Gefitinib, Erlotinib,
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)
 - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
 - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
- und
- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).

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

² Exon 21-Substitutionsmutation

³ Exon 19-Deletion

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 zur Erstlinienbehandlung des EGFR-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Bevacizumab und Necitumumab zugelassen, wobei im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich Carboplatin im Off-label-Use verordnungsfähig ist.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. Die Durchführung einer Operation oder Strahlentherapie als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:
- Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Necitumumab: Beschluss vom 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Carboplatin: Beschluss vom 18. Oktober 2018 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer III: Carboplatin bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde in der vorliegenden Indikation durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC⁴, UICC⁵), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.

⁴ IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer

⁵ UICC = Union for International Cancer Control, 8. Auflage

a) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19:

Die häufigen aktivierenden EGFR-Mutationen Exon 21-Substitutionsmutation (L858R) und Exon 19-Deletion umfassen mit ca. 83% den Großteil des vorliegenden Anwendungsgebietes⁶.

Für Patienten mit diesen aktivierenden EGFR-Mutationen empfehlen aktuelle Leitlinien übereinstimmend eine Therapie mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Erlotinib, Gefitinib oder Afatinib, wobei kein Wirkstoff bevorzugt empfohlen wird. Der Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren bei Patienten mit EGFR-positivem NSCLC erfolgt laut vorliegender Evidenz insbesondere aufgrund der Vorteile bei gesundheitsbezogener Lebensqualität, Symptomatik und bestimmten Nebenwirkungen und hat sich in der klinischen Behandlungspraxis etabliert.

Für Afatinib wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 5. November 2015 bei Patienten mit der EGFR-Mutation Exon 19-Deletion ein erheblicher Überlebensvorteil gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed festgestellt, wohingegen für Patienten mit der EGFR-Mutation Exon 21-Substitutionsmutation (L858R) und weiteren seltenen Mutationen vom G-BA kein Zusatznutzen abgeleitet wurde.

Zusammenfassend bilden daher die drei Tyrosinkinase-Inhibitoren Afatinib oder Erlotinib oder Gefitinib gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen in der Erstlinienbehandlung des NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19.

b) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 (außer de novo T790M):

Andere aktivierende EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 umfassen mit ca. 17% einen relevant großen Teil der aktivierenden EGFR-Mutationen, die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind⁶.

Die Gruppe der anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 ist eine sehr heterogene Gruppe, wobei zwischen Mutationen unterschieden werden muss, die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI)-sensitiv sind und solchen, die nicht auf eine TKI-Therapie ansprechen. Für TKI-sensitive Mutationen empfehlen aktuelle Leitlinien im Sinne einer molekular stratifizierten Therapie im vorliegenden Krankheitsstadium eine TKI-Therapie mit Erlotinib, Gefitinib oder Afatinib.

Die aktivierende Exon 20-Insertionsmutation ist nicht TKI-sensibel. Für Patienten mit der aktivierenden Exon 20-Insertionsmutation empfehlen aktuelle Leitlinien daher eine Behandlung analog zu EGFR-Wildtyp-Patienten. Demnach werden diese Patienten mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum behandelt. Carboplatin ist gemäß Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 18. Oktober 2018): Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer III: „Carboplatin bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie“ verordnungsfähig, wobei sich die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren sollte.

⁶ Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, Ficker JH, Brueckl WM, Gschwendtner A et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. Br J Cancer 2013; 109(7): 1821-1828

Weiterhin wird nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin als weitere zweckmäßige Therapieoption für diese Patienten eingestuft.

Für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand ist jedoch das Toxizitätsprofil einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem zu erwartenden Nutzen unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Kriterien abzuwägen. Daher kommt alternativ für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht, die für diese Patientengruppe, neben der Platin-basierten Kombinationschemotherapie, als zweckmäßig angesehen wird.

Nicht vorbehandelte Patienten mit der seltenen aktivierenden *de novo* T790M-Mutation des EGFR wurden bereits in Patientengruppe (2) des Beschlusses zu Osimertinib vom 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V abgebildet. Aus diesem Grund sind Patienten mit einer seltenen aktivierenden *de novo* T790M-Mutation des EGFR im vorliegenden Beschluss von der Gruppe (b) der erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 ausgenommen.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR wurde ursprünglich als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: „Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib“.

Mit dem vorliegenden Beschluss wird diese zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer molekular stratifizierten Therapie nach Art der Mutation in zwei Patientengruppen unterteilt und wie folgt geändert:

- a) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R² oder del 19³:
 - Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib
- b) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R² oder del 19³ (außer *de novo* T790M):

eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von:

- Afatinib, Gefitinib, Erlotinib
- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
und
- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin
(nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)

Hiermit wird den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften zum therapeutischen Stellenwert der Therapie in Abhängigkeit des Typs der aktivierenden EGFR-Mutationen in der klinischen Versorgung der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC Rechnung getragen.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Osimertinib wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19

Es liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Osimertinib zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der Studie FLAURA (D5160C00007) vorgelegt.

FLAURA ist eine multizentrische, doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie, in der Osimertinib mit Erlotinib oder Gefitinib verglichen wird. In die derzeit noch laufende globale Studie, die im Februar 2015 startete, wurden erwachsene Patienten ohne Vorbehandlung für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium des nicht kleinzelligen Adenokarzinoms der Lunge (NSCLC) mit einem Leistungsstatus nach dem World Health Organization Performance Status (WHO-PS) von 0 oder 1 eingeschlossen. Gemäß Einschlusskriterien der Studie FLAURA wurden nur Patienten mit Tumoren mit der EGFR-Mutation Exon 21-Substitutionsmutation (L858R) oder Exon 19-Deletion (del 19) eingeschlossen. Patienten mit Tumoren mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R und del 19 wurden von der Studie ausgeschlossen. Die 556 eingeschlossenen Patienten wurden 1:1 in den Osimertinib-Arm (N=279) und in den Erlotinib-/ Gefitinib-Arm (N=277) randomisiert, wobei nach aktivierender EGFR-Mutation (Exon 19-Deletion oder Exon 21-Substitutionsmutation) und Ethnie (asiatisch oder nicht asiatisch) stratifiziert wurde.

Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Die Patienten waren im Mittel etwa 63 Jahre alt. In beiden Studienarmen überwiegt die Anzahl der Frauen und der Patienten, die nie geraucht haben. Die meisten Patienten wurden in Asien rekrutiert. Etwa 95 % der Studienteilnehmer befanden sich zu Studienbeginn in einem metastasierenden Krankheitsstadium. Bei circa 20 % lagen zu Studienbeginn Metastasen im zentralen Nervensystem vor.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder dem Abbruch aus anderen Gründen, z.B. aufgrund von UE oder der Patientenentscheidung. Bei Progress konnte die Behandlung mit der Studienmedikation so lange fortgesetzt werden, wie Patienten nach Einschätzung des Studienarztes einen klinischen Nutzen hatten. Zudem konnte bei Progress entblindet werden und Patienten konnten bei Vorliegen der EGFR-Mutation T790M unverblindet eine Folgetherapie mit Osimertinib bekommen.

Die mediane Behandlungsdauer war im Osimertinib-Arm länger als im Vergleichsarm (16 vs. 12 Monate). Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes vom 12.06.2017 erhielten 22,4% der Patienten im Kontrollarm eine Folgetherapie mit Osimertinib.

Die Studienzentren entschieden sich vor der Studienteilnahme für Erlotinib oder Gefitinib als Vergleichstherapie.

Derzeit liegen zwei Datenschnitte vor: die geplante Analyse für den primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) nach 359 Ereignissen vom 12. Juni 2017 und ein nicht geplanter von der Food and Drug Administration (FDA) angeforderter Datenschnitt zu unerwünschten Ereignissen vom 25. September 2017.

Die aufgrund einer Protokolländerung vom 13. April 2015 zusätzlich rekrutierten chinesischen Patienten (N=117) wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da deren separate Bewertung noch aussteht und daher für die Nutzenbewertung nicht vorlag.

In einer aktualisierten Version des klinischen Studienprotokolls vom 24. September 2015 wurde vermerkt, dass die Studienmedikation ohne Rücksicht auf vorangegangene Nahrungsaufnahme eingenommen werden kann, da die Ergebnisse einer anderen klinischen Studie (D5160C00009) gezeigt haben, dass eine vorangegangene Nahrungsaufnahme keinen

Effekt auf die Bioverfügbarkeit von Osimertinib hat. Der Komparator Erlotinib muss jedoch gemäß Fachinformation nüchtern, d.h. mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit, eingenommen werden. Daher konnte zunächst nicht ausgeschlossen werden, dass es bei den mit Erlotinib behandelten Patienten zu Unterschieden in der Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs und infolge dessen zu einer Verstärkung positiver wie negativer Effekte auf patientenrelevante Endpunkte gekommen war. Der Anteil der mit Erlotinib behandelten Patienten in der Studie hatte mit etwa 1/3 der Patienten im Kontroll-Arm eine relevante Größe. Eine Subgruppenanalyse des pharmazeutischen Unternehmers zur zentrumsbezogenen Gabe von Erlotinib oder Gefitinib hätte diesen Aspekt adressieren können. Diese wurde jedoch nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat nach der Änderung des Studienprotokolls ein Informationsschreiben an die Studienzentren zur Beibehaltung der Nüchterneinnahme von Erlotinib versendet. Dieses Schreiben wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereicht und konnte diese Unsicherheit deutlich reduzieren.

Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität werden die Daten des 1. Datenschnittes vom 12.06.2017 herangezogen. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen werden die Daten des von der FDA geforderten 2. Datenschnittes vom 25.09.2017 verwendet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

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

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Osimertinib zwischen beiden Behandlungsarmen (Hazard Ratio (HR): 0,63 [95%- Konfidenzintervall (KI): 0,45; 0,88]; p- Wert = 0,006). Das mediane Überleben ist aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen noch nicht erreicht, die finalen Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben basieren jedoch auf einer geringen Anzahl von Todesereignissen, die Aussagekraft ist deshalb limitiert.

Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich auf Grundlage der verfügbaren Ergebnisse ein Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu Gefitinib und Erlotinib.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für das Progressionsfreie Überleben (PFS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib (HR = 0,46 [0,37; 0,57], p-Wert < 0,001). Das mediane PFS bei Patienten im Osimertinib-Arm lag bei 18,9 Monaten und bei Patienten im Vergleichsarm bei 10,2 Monaten, woraus sich eine absolute Differenz von 8,7 Monaten ergibt.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST2 1.1). 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.

Patientenberichtete Endpunkte (PRO): Morbidität (Symptomatik) und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pharmazeutische Unternehmer hat weder im Dossier noch mit seiner Stellungnahme eine vollständige Auswertung der patientenberichteten Endpunkte (PRO) gemäß dem statistischen Analyseplan (SAP) für PRO vorgelegt. Dieser PRO-SAP wurde allerdings erst nach dem

relevanten Datenschnitt 2017, also ggf. in Kenntnis der Daten erstellt. Im allgemeinen SAP (letzte Version 3 vor Datenschnitt) wurde ausschließlich die MMRM-Auswertung für PRO angeführt, und zwar mit einem Beobachtungszeitraum von 36 Wochen. Diese Auswertung hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier vorgelegt.

Zwar wurde für die im Dossier vorgelegte MMRM-Auswertung von der im SAP beschriebenen Modellspezifikation abgewichen, für die bis Woche 60 vorgelegten Daten, die sowohl Auswertungen mit der geplanten als auch mit der im Dossier verwendeten ungeplanten Modellspezifikation enthalten, hat die Wahl der Modellspezifikation jedoch nur marginale Auswirkungen. Es wird daher davon ausgegangen, dass die im Dossier vorgelegten Auswertungen auf Basis der post hoc angewendeten Methodik ausreichend sicher interpretierbar sind.

Die mit der Stellungnahme eingereichte MMRM-Auswertung umfasst mit 60 Wochen zwar einen längeren Beobachtungszeitraum, allerdings ist die Begrenzung auf 60 Wochen willkürlich und vom pharmazeutischen Unternehmer nicht ausreichend begründet.

Die Rücklaufquoten für beide EORTC-Fragebögen waren nachweislich bis weit nach Woche 60 ausreichend hoch, sodass die Begrenzung in den nachgereichten Daten der Stellungnahme auf 60 Wochen nicht nachvollziehbar ist. So lag die Rücklaufquote für den EORTC QLQ-C30 bis Woche 96 im Osimertinib-Arm bzw. bis Woche 60 im Kontroll-Arm bei $\geq 70\%$ und für den EORTC QLQ-C13 bis Woche 93 im Osimertinib-Arm bzw. bis Woche 75 im Kontroll-Arm bei $\geq 70\%$. Es bleibt somit unklar, weshalb scheinbar erhobene Daten, die verwertbar gewesen wären, nicht zur Auswertung im Dossier vorgelegt wurden.

Zusammenfassend wird daher zur Nutzenbewertung für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität (Symptomatik) und gesundheitsbezogene Lebensqualität die MMRM-Auswertung nach 36 Wochen herangezogen.

Symptomatik

Für die Erfassung der Symptomatik wurden in der FLAURA -Studie die Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 eingesetzt.

Laut Angaben im Studienprotokoll war die Erhebung von der Symptomatik zunächst bis zum 2. Progress (PFS2) geplant, wobei die Nachbeobachtung zunächst wöchentlich bis Woche 6 und danach alle 6 Wochen (EORTC-QLQ-C30) bzw. alle 3 Wochen (EORTC-QLQ-C13) bis zum 2. Progress erfolgte. Mit einer Protokollanpassung im März 2018 war eine Erhebung dieser Endpunkte nach der primären PFS-Analyse (1. Datenschnitt vom 12.06.2017) nicht mehr vorgesehen.

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Hämoptyse der EORTC-QLQ-C30-Symptomskala sowie für den Endpunkt Alopezie der EORTC-QLQ-C13-Symptomskala zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib. Nur bei dem Endpunkt Alopezie beim EORTC-QLQ-LC13 zeigt sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib, bei dem sich das Konfidenzintervall des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs befindet und somit ein relevanter Effekt vorliegt (Mittelwertdifferenz = $-5,18$ [$-7,33$; $-3,03$]; $p < 0,001$ und einem Hedges' g: $-0,42$ [$-0,60$; $-0,25$]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Erfassung der Symptomatik wurden in der FLAURA -Studie die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt.

Laut Angaben im Studienprotokoll war die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zunächst bis zum 2. Progress (PFS2) geplant, wobei die Nachbeobachtung zunächst wöchentlich bis Woche 6 und danach alle 6 Wochen bis zum 2. Progress erfolgte. Mit einer Protokollanpassung im März 2018 war eine Erhebung dieser Endpunkte nach der primären PFS-Analyse (1. Datenschnitt vom 12.06.2017) nicht mehr vorgesehen.

Für die Endpunkte kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion der EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von

Osimertinib. Da jedoch die entsprechenden Konfidenzintervalle des Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs liegen, liegt kein relevanter Effekt vor.

Nebenwirkungen

Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen werden Ereigniszeitanalysen herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten in beiden Studienarmen nahezu bei jedem Patienten mindestens einmal auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Gesamt)“ werden daher nur ergänzend dargestellt.

Für die Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vorhanden.

Jedoch sind zugunsten von Osimertinib für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche wegen UE statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vorhanden.

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht zugunsten der Männer, wohingegen sich für Frauen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt.

Entsprechend des aktuellen öffentlichen europäischen Bewertungsberichtes (EPAR vom 26. April 2018, S. 119) zeigten zusätzliche Analysen, dass Patienten mit einem Gewicht von <50 kg doppelt so häufig UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 entwickeln, weshalb das Geschlecht im vorliegenden Fall nicht als maßgeblicher Prädiktor für diese Interaktion ausgewiesen wird. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte und angesichts verbliebener Unsicherheiten, insbesondere bezüglich weiterer möglicher geschlechtsassoziierter jedoch nicht notwendiger Weise in einem kausalen Zusammenhang zum biologischen Geschlecht stehender Einflussfaktoren, wird der Zusatznutzen für diesen Endpunkt trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht auf der Grundlage der Gesamtpopulation bewertet. Die beobachtete Effektmodifikation wird dennoch als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet.

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib im Vergleich zum Kontrollarm zeigen sich auch für bestimmte spezifische unerwünschte Ereignisse: Für die Endpunkte „Alaninaminotransferase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3)“ und „Dermatitis akneiform“. Das verringerte Risiko für die „Dermatitis akneiform“ gegenüber den Erstgenerations-TKI Erlotinib und Gefitinib ist für die Patienten von besonderer Bedeutung.

Insgesamt liegen somit in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ausschließlich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Osimertinib vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Osimertinib zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19 liegen Ergebnisse aus der Studie FLAURA zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Osimertinib führt im Vergleich zu Erlotinib und Gefitinib zu einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Vorteile von Osimertinib gegenüber Erlotinib und Gefitinib können außerdem hinsichtlich der Morbidität für den Endpunkt Alopezie festgestellt werden. Zu keiner anderen Subskala der verwendeten Messinstrumente zeigen sich relevante Unterschiede für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Im Vergleich zu Erlotinib und Gefitinib führt Osimertinib zu einer deutlichen Verringerung von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Weitere statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib liegen auch bei den Abbrüchen wegen UEs sowie bei bestimmten spezifischen

UE („Alaninaminotransferase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3)“ und „Dermatitis akneiform“) vor.

Im Ergebnis wird für Osimertinib zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19 ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Erlotinib und Gefitinib festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der multizentrischen, doppelblinden randomisierten kontrollierten Studie FLAURA. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UE wird als niedrig eingestuft. Allerdings bestehen beim Endpunkt Gesamtüberleben Unsicherheiten, da die vorliegenden Ergebnisse auf einer geringen Anzahl an Todesereignissen basieren.

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und spezifische UE (Alaninaminotransferase erhöht [schweres UE], Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes [schweres UE] und Dermatitis akneiform) liegt jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensierung vor.

Es verbleiben Unsicherheiten bei den im Dossier vorgelegten patientenberichteten Endpunktkategorien Morbidität (Symptomskalen der EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13) und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Diese Unsicherheiten beziehen sich auf unvollständige Daten durch die fehlende Auswertung erhobener Daten trotz adäquater Rücklaufquoten.

Zusammenfassend kann aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten auf Endpunktebene hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) maximal ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen abgeleitet werden.

b) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 (außer de novo T790M)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für diese Patientengruppe vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Die vorliegende Bewertung von Osimertinib als Monotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen basiert auf den Ergebnissen der multizentrischen, doppelblinden randomisierten kontrollierten Studie FLAURA.

a) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19:

Osimertinib führt im Vergleich zu Erlotinib und Gefitinib zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens. Vorteile von Osimertinib können außerdem hinsichtlich der Morbidität für den Endpunkt Alopezie festgestellt werden. Im Vergleich zu Erlotinib und Gefitinib führt Osimertinib zu einer deutlichen Verringerung von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Weitere statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib liegen bei den Abbrüchen wegen UEs sowie bei bestimmten spezifischen UE vor.

Im Ergebnis wird ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Erlotinib und Gefitinib festgestellt.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben basieren auf einer geringen Anzahl von Todesereignissen. Die Daten zu den patientenberichteten Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind unvollständig.

Im Ergebnis kann daher hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) maximal ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen abgeleitet werden.

b) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 (außer de novo T790M):

Da in der Studie FLAURA nur Patienten mit den EGFR-Mutationen L858R oder del 19 eingeschlossen wurden, liegen für Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen zu ermöglichen (Atezolizumab, 16. März 2018; Nivolumab, 20. Oktober 2016; Osimertinib, 15. September 2016) wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

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

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird die Inzidenz für 2018 mit 54 332 Patienten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

Über acht Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 bis 82 %.
2. Davon befinden sich 61,6 bis 66,1 % der Patienten im Stadium IIIB / IV.
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 bis 78,5 % der Fälle durchgeführt.
4. Der Anteil von aktivierenden EGFR-Mutationen liegt bei ungefähr 4,9 bis 10,3 %.
5. Patientengruppe A: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19: Summe der Anteile aus L858R (60 %) und del 19 (23 %) = 83 %⁶
6. Der Anteil der de novo T790M-Mutation bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen (aus Rechenschritt 4) liegt bei ungefähr 1 bis 2 %
7. Patientengruppe B: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 (außer de novo T790M) als Differenz von Schritt 4 bis 6: (17 % minus 1 bis 2 % =) 15 bis 16 %
8. Anteil der GKV-Patienten: 86,53%

Daraus ergeben sich für

- Patientengruppe A: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19: 730 bis 1700 Patienten
- Patientengruppe B: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit seltenen aktivierenden EGFR-Mutationen (außer de novo T790M-Mutationen):

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: 4. Oktober 2018):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Osimertinib sollte nur 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.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2019).

Die Grundlage für die Kostenangabe bildet die in der Fachinformation für Tagrisso® (Stand: August 2018) empfohlene Dosierung für die Behandlung mit Osimertinib.

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.

Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osimertinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Patientenpopulation a)</i>				
Afatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Erlotinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Gefitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Patientenpopulation b)</i>				
<i>Monotherapien</i>				
Afatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Erlotinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Gefitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Gemcitabin	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3	39
Vinorelbin	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52 Zyklen	1	52
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum ⁷:</i>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Carboplatin	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
+ Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	3	51

⁷ Zusammengefasste Darstellung, da sich hinsichtlich der Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin keine Unterschiede für den Kombinationspartner ergeben.

Verbrauch:

Laut Fachinformation (Cisplatin Accord (Stand: 04/2015)) wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin 75 - 100 mg/m², in Kombination mit Docetaxel oder Pemetrexed 75 mg/m² und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m².

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

Die Körperoberfläche wird mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,0 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2017 = 1,90 m² (Rechnen mit 2 Nachkommastellen) errechnet. Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren aufgrund des Anwendungsgebietes nicht zu berücksichtigen.⁸

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Osimertinib	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	365	365 x 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Patientenpopulation a)</i>					
Afatinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365	365 x 40 mg
Erlotinib	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
Gefitinib	250 mg	250 mg	1 x 250 mg	365	365 x 250 mg
<i>Patientenpopulation b)</i>					
<i>Monotherapien</i>					
Afatinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365	365 x 40 mg
Erlotinib	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
Gefitinib	250 mg	250 mg	1 x 250 mg	365	365 x 250 mg

8

https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse/5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Gemcitabin	1.000 mg/m ² = 1.900 mg	1.900 mg	2 x 1.000 mg	39	78 x 1.000 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	52	52 x 50 mg
	30 mg/m ² = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg	52	52 x 50 mg + 52 x 10 mg
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>					
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17	17 x 100 mg + 17 x 50 mg
	80 mg/m ² = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17	17 x 100 mg + 17 x 50 mg + 17 x 10 mg
	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	17	34 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	17	17 x 600 mg + 17 x 450 mg
+ Vinorelbin	25 mg/m ² = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	34	34 x 50 mg
	30 mg/m ² = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34	34 x 50 mg + 34 x 10 mg
+ Gemcitabin	1250 mg/m ² = 2375 mg	2375 mg	2 x 1000 mg + 2 x 200 mg	34	68 x 1000 mg + 68 x 200 mg
+ Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17	17 x 160 mg
+ Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	1 x 300 mg + 2 x 30 mg	17	17 x 300 mg + 34 x 30 mg
+ Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17	34 x 500 mg
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	17	17 x 600 mg + 17 x 450 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
+ nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	51	102 x 100 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packun- gsgröße	Kosten (Apothekenab- gabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Osimertinib	30 FTA	7.121,89 €	1,77 €	403,46 €	6.716,66 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Afatinib 40 mg	28 FTA	2.514,93 €	1,77 €	140,35 €	2.372,81 €
Carboplatin 450 mg (OLU)	1 IFK	227,93 €	1,77 €	10,30 €	215,86 €
Carboplatin 600 mg (OLU)	1 IFK	300,52 €	1,77 €	13,74 €	285,01 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	227,91 €	1,77 €	10,29 €	215,85 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,51 €	1,77 €	13,74 €	285,00 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,20 €	1,77 €	0,30 €	15,13 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,37 €	1,77 €	1,73 €	43,87 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,26 €	1,77 €	3,10 €	71,39 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	1.397,30 €	1,77 €	175,44 €	1.220,09 €
Erlotinib	30 FTA	2.887,67 €	1,77 €	184,60 €	2.701,30 €
Gefitinib	30 FTA	3.458,64 €	1,77 €	194,25 €	3.262,62 €
Gemcitabin 1000 mg	1 PIK	74,21 €	1,77 €	3,00 €	69,44 €
Gemcitabin 200 mg	1 PIK	28,68 €	1,77 €	0,84 €	26,07 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
nab-Paclitaxel	1 DFL	422,84 €	1,77 €	22,80 €	398,27 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	115,16 €	1,77 €	4,94 €	108,45 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	1.060,39 €	1,77 €	49,80 €	1.008,82 €
Pemetrexed 500 mg	1 PIK	2.533,24 €	1,77 €	425,97 €	2.105,50 €
Vinorelbin 10 mg	1 IFK	41,33 €	1,77 €	3,84 €	35,72 €
Vinorelbin 50 mg	1 IFK	156,38 €	1,77 €	18,40 €	136,21 €

Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; PIK = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Stand Lauer-Steuer: 1. Januar 2019

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. regelmäßige 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 ⁹	Kosten pro Leistung ¹⁰	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: 102,36 €	93,10 € (5,12 €, 4,14 €)	9,31 €	17	158,27 €
Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag				
10 x 1 000 ml:	32,58 €	9,77 € - 15,12 €	17	166,16 € -

⁹ § 130 SGB V und § 130a SGB V

¹⁰ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für den Verbrauch pro Behandlungstag

35,47 € 10 x 500 ml: 22,72 €	(1,77 € 1,12 €) 20,89 € (1,14 € 0,69 €)			257,06 €
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/Tag ¹¹ , oral				
100 x 400 µg: 15,15 €	12,39 € (0,76 € 2,00 €)	0,12 € - 0,25 €	365	45,22 € - 90,45 €
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				
20 x 20 mg: 53,75 € (FB)	48,60 € (1,77 € 3,38 €)	4,86 €	17	82,62 €
Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.				
5 x 4 mg: 18,56 €	14,76 € (1,77€ 2,03 €)	5,90 € ¹²	17	100,37 €
Ranitidin: 50 mg/Tag, i.v.				
5 x 50 mg: 15,02 €	13,06 € (1,77€ 0,19 €)	2,61 €	17	44,40 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € 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.

¹¹ 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.

¹² Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg).

Quelle: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018:
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

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 7. April 2017, eingegangen am 7. April 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. Juni 2017 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 26. April 2018 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Juli 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie für das neu zugelassene Anwendungsgebiet bestätigt.

Am 3. Juli 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Osimertinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 5. Juli 2018 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 15. Oktober 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Oktober 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 27. November 2018 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 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 8. Januar 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Januar 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2019	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
AG § 35a	20. November 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Dezember 2018 18. Dezember 2018 3. Januar 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Januar 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Januar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken