

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie)

Vom 16. Dezember 2021

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.....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	12
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung.....	13
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	16
2.4	Therapiekosten	16
3.	Bürokratiekostenermittlung	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

Der Wirkstoff Osimertinib (Tagrisso) wurde am 15. März 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 21. Mai 2021 hat Osimertinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 18. Juni 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Osimertinib mit

dem neuen Anwendungsgebiet (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Osimertinib (Tagrisso) gemäß Fachinformation

TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.12.2021):

siehe neues zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten (nur für Erwachsene im Stadium IB)

oder

- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten

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 steht für die adjuvante Therapie des NSCLC Vinorelbin als zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung.
- zu 2. Für Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA kann die Strahlentherapie individuell in bestimmten Substadien eine therapeutische Option darstellen. Ein regelhafter Einsatz der Strahlentherapie im Stadium IIIA wird jedoch nicht empfohlen.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für Patientinnen und Patienten im Stadium II-IIIa des NSCLC nach kompletter Resektion empfehlen die aktuellen Leitlinien unter anderem eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie. Dies entspricht auch den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Empfehlungen beruhen auf hochwertiger Evidenz aus randomisierten Studien, die einen Überlebensvorteil für Patientinnen und Patienten mit Cisplatin-basierter Chemotherapie zeigen.

Hinsichtlich des Stadiums IB sollte laut aktueller Leitlinien eine Indikation zur adjuvanten Chemotherapie individuell erfolgen, da die Wirksamkeit nicht abschließend geklärt ist. Daher kommt neben einer adjuvanten Chemotherapie in diesem Stadium auch das beobachtende Abwarten als eine Vergleichstherapie in Betracht.

Als Komponenten für die adjuvante Chemotherapie auch niedrigerer Stadien werden in den Leitlinien die Wirkstoffe Cisplatin, Carboplatin, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed empfohlen, diese sind jedoch in der vorliegenden Therapiesituation nicht oder nur für fortgeschrittene Tumore zugelassen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und von den Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten medikamentösen Therapien. Aus der Evidenz leitet sich ab, dass primär Cisplatin eingesetzt werden soll und Carboplatin nur Patienten vorbehalten bleiben soll, die für Cisplatin nicht geeignet sind. Hinsichtlich des Kombinationspartners liegt die meiste Evidenz für Vinorelbin vor, aber auch Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed werden gleichrangig empfohlen.

Die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet, insbesondere innerhalb des Stadiums IIIA, wird als sehr heterogen eingeschätzt. Für Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA mit mediastinaler N2 Erkrankung kommt entsprechend der Empfehlungen der aktuellen Leitlinien individuell auch eine Therapiestrategie unter Berücksichtigung einer postoperativen Strahlentherapie oder einer neoadjuvanten (Radio-)Chemotherapie in Betracht.

Im Ergebnis bestimmt der G-BA für Erwachsene im Stadium IB sowohl die systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe als auch das beobachtende Abwarten als eine gleichermaßen geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Erwachsene in den Stadien II und IIIA wird eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC gibt es nach einer adjuvanten Cisplatin-basierter Chemotherapie (und im Einzelfall einer nachfolgenden

Strahlentherapie) oder für Patientinnen und Patienten, die nicht für eine adjuvante Chemotherapie geeignet sind, keine Zulassung oder Empfehlung für eine (weitere) medikamentöse oder nicht-medikamentöse adjuvante Behandlung. Da die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als krankheitsfrei gelten, beschränken sich die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien auf die Nachsorge mit dem Ziel der frühzeitigen Diagnose von Rezidiven. Daher hat der G-BA für diese Patientengruppe „beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Redaktionelle Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

In der ursprünglichen Fassung wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe a) wie folgt gefasst:

„Für Erwachsene im Stadium IB:

- Beobachtendes Abwarten

oder

- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe

Für Erwachsene in den Stadien II und IIIA:

- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe“

In der vorliegenden Fassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diesbezüglich lediglich eine vereinfachte Darstellung vorgenommen. Hieraus ergibt sich keine inhaltliche Änderung und die vorliegende Bewertung wird davon nicht berührt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Osimertinib wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

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

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

Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

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

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa (UICC Klassifikation nach der 7. Edition) nach vollständiger Tumorresektion eingeschlossen, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufwiesen.

Die Patientinnen und Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand aufweisen (World Health Organization Performance Status [WHO-PS] ≤ 1). Patientinnen und Patienten mit einem WHO-PS > 1 waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

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

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt und der Anteil weiblicher und männlicher Patienten war in beiden Studienarmen vergleichbar. Einen WHO-PS von 0 wiesen 64 % der Patientinnen und Patienten auf. Mit 68 % befand sich der größere Anteil der Patientinnen und Patienten in den Krankheitsstadien II-IIIa, ein Stadium IB wiesen jeweils 32 % der Patientinnen und Patienten auf.

Eine Exon 19 Deletionsmutation lag in beiden Studienarmen mit 55 % etwas häufiger vor als eine L858R-Mutation in Exon 21 mit 45 %.

Eine vorherige adjuvante Chemotherapie erhielten ca. 75 % der Patientinnen und Patienten in den Stadien II-IIIa und 26 % im Stadium IB.

Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zum Auftreten eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität, bis zur Entscheidung der Patientin / des Patienten oder bis zur regulären Beendigung der Studientherapie nach 3 Jahren.

Primärer Endpunkt in der Studie war das krankheitsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Für die Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 17. Januar 2020 herangezogen (156 Ereignisse im krankheitsfreien Überleben in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Stadium II-IIIa). Dieser Datenschnitt wurde nach Empfehlung eines unabhängigen Datenüberwachungskomitee der geplanten primären Analyse (247 Ereignisse im krankheitsfreien Überleben in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium II-IIIa) vorgezogen.

Limitationen der Studie ADAURA

Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext bestehen Unsicherheiten.

Es bleibt unklar, ob die Patientenpopulation der Studie ADAURA vollständig der Patientengruppe b) der vorliegenden Nutzenbewertung zugeordnet werden kann, oder ob unter den 40% der Studienpatientinnen und – patienten ohne vorherige adjuvante Therapie auch ein relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurde, der für eine adjuvante Chemotherapie geeignet gewesen wäre, diese aber nicht erhalten hat, damit der Patientengruppe a) zuzuordnen und im Kontrollarm potentiell untertherapiert wäre. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurde durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt vor der Randomisierung entschieden, ob die Patientinnen und Patienten eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten sollten. Aus den eingereichten Unterlagen geht allerdings nicht hinreichend hervor, nach welchen Kriterien diese Entscheidung getroffen wurde. Gemäß den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien wird eine adjuvante Chemotherapie nach vollständiger Tumorresektion für Patientinnen und Patienten in den Krankheitsstadien II und IIIa mit einem guten Allgemeinzustand und ohne relevante Komorbiditäten regelhaft empfohlen. In die ADAURA-Studie wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand eingeschlossen (WHO-PS 0-1).

In der Studie ADAURA wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, deren Krankheitsstadium basierend auf der UICC Klassifikation nach der 7. Edition bestimmt wurde. Aufgrund der aktuell geltenden UICC Klassifikation nach der 8. Edition ergeben sich Unterschiede in der Stadieneinteilung, insbesondere für Patientinnen und Patienten aus den vorherigen Stadien IB und IIIa. Entsprechend der Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren verändert sich durch den Klassifikationswechsel die Grundlage für die Empfehlungen zur adjuvanten Therapie, insbesondere für Patientinnen und Patienten aus den vorherigen Stadien IB und IIIa. Daraus ergibt sich aus Sicht der klinischen Experten eine komplexe Situation, die eine Übertragbarkeit aus klinischen Studien erschwert.

Die Zulassung der EMA beruht auf den Studienergebnissen der Studie ADAURA. Der Studieneinschluss erfolgte auf Basis der UICC Klassifikation nach der 7. Edition. Die vorliegende Bewertung der Studienergebnisse der Studie ADAURA basiert ebenfalls auf der UICC Klassifikation nach der 7. Edition, weshalb sich die Angaben im Beschluss zum Tumorstadium in den Patientengruppen auf die UICC Klassifikation nach der 7. Edition beziehen.

Unter Berücksichtigung der aktuell gültigen UICC Klassifikation nach der 8. Edition, auf der aktuelle Leitlinienempfehlungen basieren, sowie den oben stehenden Ausführungen der klinischen Experten behält sich der G-BA vor, in zukünftigen Bewertungen auf die UICC

Klassifikation nach der 8. Edition abzustellen bzw. die Darlegung von diesbezüglichen Unterschieden im Dossier für die Nutzenbewertung einzufordern.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Insgesamt liegt eine geringe Ereigniszahl vor.

Morbidität

Rezidive

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

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

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

In beiden Endpunkten (Rezidivraten und krankheitsfreies Überleben) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib.

Das Ausmaß des Effektes weist auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ hin. Die vorliegenden Daten aus der Studie ADAURA basieren auf einem Datenschnitt, der nach Empfehlung eines unabhängigen Datenüberwachungskomitees der geplanten primären Analyse (247 Ereignisse im krankheitsfreien Überleben in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium II-III A) vorgezogen worden war. Die damit erzielte mediane Beobachtungszeit (im Interventionsarm 22,5 Monaten, im Vergleichsarm 18,7 Monaten) wird aus Sicht des G-BA als nicht ausreichend lang angesehen, um den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs nach Primärdiagnose hinreichend abzubilden. So haben sich auch klinische Experten im Stellungnahmeverfahren dahingehend geäußert, dass ein längerer Beobachtungszeitraum notwendig wäre, um beurteilen zu können, inwieweit der Effekt langfristig erhalten bleibt und Rezidive verhindert werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore

Die Lebensqualität wurde mittels SF-36v2 erhoben.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer neben Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36v2 jeweils auch Responderanalysen über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Gemäß Studienplanung entspricht die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der prädefinierten Operationalisierung für den SF 36v2.

Zensierungen aufgrund fehlender Werte zu Baseline oder zu Folgevisiten erfolgten basierend auf den vorgelegten Angaben in beiden Studienarmen jeweils nur für einen geringen Anteil der Patientinnen und Patienten.

Die Responderanalysen über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Für den körperlichen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Responderanalyse über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“.

Für den psychischen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Responderanalyse über die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Nachteil vor von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“.

Nebenwirkungen

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen der Endpunkte zu Nebenwirkungen vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung bis 28 Tage nach der letzten Dosis vor.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

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

Schwerwiegende UE (SUE)

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

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

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

Spezifische UE

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)

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

weitere spezifische UE

Für die spezifischen UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE) (darin enthalten die UE Diarrhö, Mundulzeration, Stomatitis), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UE), Paronychie (UE) und Appetit vermindert (UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“.

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

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Osimertinib als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, liegen Ergebnisse der Studie ADAURA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die vorliegenden Ergebnisse keinen statistisch signifikanten Unterschied. Insgesamt liegt eine geringe Ereigniszahl vor.

Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. In den beiden Endpunkten „Rezidivrate“ und „krankheitsfreies Überleben“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Osimertinib. Das Ausmaß des Effektes weist auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ hin. Allerdings werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt insbesondere vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der ADAURA-Studie sowie aufgrund der vorliegenden medianen Beobachtungszeit (im Interventionsarm 22,5 Monaten, im Vergleichsarm 18,7 Monaten) für eine sichere Quantifizierung des Ausmaßes der Verbesserung als nicht ausreichend erachtet.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels SF-36v2 ergeben sich für den körperlichen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ sowie für den psychischen Summenscore kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Somit liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei den spezifischen UE liegen negative Effekte von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ vor.

In der Gesamtbetrachtung steht der positive Effekt auf die Rezidive relevanten Nachteilen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile in der Kategorie Nebenwirkungen und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet und stellen den positiven Effekt auf die Rezidive insgesamt nicht infrage. Das Ausmaß des Effektes auf die Rezidive weist auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ hin, das sich vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten jedoch nicht sicher quantifizieren lässt.

In der Gesamtbewertung wird daher für Osimertinib als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber „Beobachtendem Abwarten“ festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Nebenwirkungen wird als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Rezidive wird aufgrund der Größe des gemessenen Effektes insgesamt mit hoher Sicherheit von einem Vorteil für Osimertinib gegenüber beobachtendem Abwarten ausgegangen.

Für den Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels SF-36v2, wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

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

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur vorliegenden Nutzenbewertung von Osimertinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die vorliegenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Rezidiven basieren auf dem vorgezogenen Datenschnitt vom 17. Januar 2020 der Studie ADAURA (nach 156 Ereignissen im krankheitsfreien Überleben in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Stadium II-IIIa). Dieser Datenschnitt zur primären Auswertung war ursprünglich nach 247 Ereignissen im krankheitsfreien Überleben in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium II-IIIa geplant.

Vor diesem Hintergrund, dass weitere klinische Daten zum Gesamtüberleben und zu Rezidiven aus der noch laufenden Studie ADAURA-Studie erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse aus der Studie ADAURA in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 01. Juli 2024 als angemessen erachtet.

Auflage der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier neue Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zum krankheitsfreien Überleben aus der Studie ADAURA dargelegt werden. Zudem sind die Ergebnisse zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten darzulegen, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden.

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

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

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Osimertinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Osimertinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Osimertinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung von Osimertinib zur Behandlung nach vollständiger Tumoresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

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

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

Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- Beobachtendes Abwarten

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die vorliegenden Ergebnisse keinen statistisch signifikanten Unterschied.

In den Endpunkten „Rezidivrate“ und „krankheitsfreies Überleben“ zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Unterschied zum Vorteil von Osimertinib.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ein Nachteil von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ vor.

Bei den Nebenwirkungen liegen hinsichtlich der Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei den spezifischen UE negative Effekte von Osimertinib im Vergleich zu „Beobachtendem Abwarten“ vor.

Die Nachteile in den Kategorien Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität stellen den positiven Effekt auf die Rezidive insgesamt nicht infrage. Das Ausmaß des Effektes auf die Rezidive lässt sich insbesondere vor dem Hintergrund relevanter Limitationen der ADAURA-Studie, sowie einer nicht ausreichend langen Beobachtungszeit jedoch nicht sicher

quantifizieren. Es ist unklar, ob die Patientenpopulation der Studie ADAURA vollständig der Patientengruppe b) der vorliegenden Nutzenbewertung zugeordnet werden kann, oder ob auch ein relevanter Anteil Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurde, der für eine adjuvante Chemotherapie geeignet gewesen wäre, diese aber nicht erhalten hat.

In der Gesamtbewertung wird für Osimertinib ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber „Beobachtendem Abwarten“ festgestellt.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses ist bis zum 01. Juli 2024 befristet. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier unter anderem aktuelle Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zum krankheitsfreien Überleben aus der Studie ADAURA vorgelegt werden.

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

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom zu ermöglichen, wird für die vorliegende Berechnung die vom Robert-Koch-Institut prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2020 von 62 380 Patientinnen und Patienten herangezogen.

Dies liegt niedriger als die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Anzahl von 64922 Patientinnen und Patienten.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC liegt bei 80,3-82% (50 091 – 51 152).
2. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC wird vom pharmazeutischen Unternehmer hinsichtlich der Stadien IB (5,58%), IIA (2,18%), IIB (7,81%) bis IIIA (12,31%) unterteilt. Es ergibt sich eine Spanne von 13 965 – 14 261. Es bestehen Unsicherheiten aufgrund der unterschiedlichen Stadieneinteilung nach UICC in der 7. Edition und 8. Edition.
3. Der Anteil der Patientinnen und Patienten nach Tumorresektion ergeben unterteilt in die Stadien IB (76,09%), IIA (74,25%), IIB (71,12%) bis IIIA (50,08%) eine Spanne von 8798 - 8984. Nach vollständiger Tumorresektion ergibt sich unterteilt in die Stadien IB - IIB (98,04%) und IIIA (90,0%) insgesamt eine Spanne zwischen 8377 - 8555. Nach Abzug einer 30-Tage-Letalität ergibt sich ein Anteil von 98,35% (8239 - 8414). Die zugrundeliegenden Anteilswerte sind mit Unsicherheiten hinsichtlich ausschließlich auf das NSCLC sowie hinsichtlich der Übertragbarkeit auf Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IB bis IIIA behaftet.

4. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation liegt bei 10,3% bis 14.1% (849 - 1186).
5. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder Exon 19 Deletion liegt bei 85,6%-88,7% (727 - 1052).
6. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,3% ergeben sich: 642 - 929 Patientinnen und Patienten.

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

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: 22. September 2021):

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2021).

Die Grundlage für die Kostenangabe bildet die in der Fachinformation für Tagrisso® (Stand: Mai 2021) 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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin und Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin und Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osimertinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind.				
beobachtendes Abwarten (nur für Erwachsene im Stadium IB)	nicht bezifferbar			
eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	patientenindividuell unterschiedlich			
b) Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind.				
beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			
^a Alle Arzneimitteltherapien, die einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellen, sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden. Hierbei handelt es sich um Cisplatin, Carboplatin, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed.				

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin und Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin und Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Osimertinib	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	365	365 x 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind.					
beobachtendes Abwarten (nur für Erwachsene im Stadium IB)	nicht bezifferbar				
eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	patientenindividuell unterschiedlich				
b) Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind.					
beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
^a Alle Arzneimitteltherapien, die einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellen, sind im vorliegenden AWG nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden. Hierbei handelt es sich um Cisplatin, Carboplatin, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed.					

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	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Osimertinib 80 mg	30 FTA	6 155,92 €	1,77 €	348,29 €	5 805,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind.					
beobachtendes Abwarten (nur für Erwachsene im Stadium IB)	nicht bezifferbar				
eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	patientenindividuell unterschiedlich				
b) Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind.					
beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
^a Alle Arzneimitteltherapien, die einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellen, sind im vorliegenden AWG nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden. Hierbei handelt es sich um Cisplatin, Carboplatin, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed.					
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

Am 18. Juni 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Osimertinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. Juni 2021 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 29. September 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. November 2021 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 7. Dezember 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. November 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. November 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. November 2021 1. Dezember 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Dezember 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken