

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Osimertinib (TAGRISSO®)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.03.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	32
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	42

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Übersicht über Chemotherapieregime und deren Relevanz im deutschen Versorgungsalltag bei der Behandlung von Patienten mit EGFR-mutations-positivem NSCLC	14
Tabelle 1-9: Übersicht über die Ergebnisse aus den Einzelstudien AURAex und AURA2 sowie aus der aggregierten Auswertung AURApool	16
Tabelle 1-10: Übersicht über die Ergebnisse aus den vorgelegten Vergleichen.....	18
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-12: Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber den vom G-BA benannten zVT	26
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	36
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	36
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	37
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Zeitlicher Verlauf des mittleren Symptom Scores der Key PRO Outcome Measures erfasst durch den EORTC QLQ-LC13 in der AURAex-Studie.....	22
Abbildung 1-2: Zeitlicher Verlauf des mittleren Symptom Scores der Key PRO Outcome Measures erfasst durch den EORTC QLQ-LC13 in der AURA2-Studie	23

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2L	Zweitlinie
≥3L	Drittlinie und spätere Therapielinien
adj.	Adjustiert
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BSC	Best Supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ctDNA	Circulating Tumor DNA
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	European Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
mOS	Medianes Gesamtüberleben
mPFS	Medianes progressionsfreies Überleben
MWD	Mittelwertdifferenz
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
OR	Odds Ratio
PRO	Patient Reported Outcome
PS	Performance Status
PT	Preferred Term
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
TKD	Tyrosinkinasedomäne
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca GmbH
Anschrift:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Julia Büchner
Position:	Vice President Pricing & Market Access
Adresse:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel
Telefon:	04103 70 8 3233
Fax:	04103 70 87 3233
E-Mail:	Julia.Büchner@astrazeneca.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	Gärtunavägen SE-151 85 Södertälje Schweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Osimertinib
Handelsname:	TAGRISSE®
ATC-Code:	L01XE35

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Osimertinib ist ein mutationsselektiver, irreversibler Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor (EGFR)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) der „dritten Generation“, der auch bei Vorliegen der T790M-Mutation im EGFR wirksam ist.

Der EGFR spielt eine kritische Rolle bei der Regulation der Zellproliferation, Differenzierung sowie Apoptose. Aktivierende Mutationen in der Nähe der Adenosintriphosphat (ATP)-Bindestelle der Tyrosinkinasedomäne (TKD) des EGFR ermöglichen eine ligandenunabhängige Aktivierung des Rezeptors. Diese führt zur gesteigerten Proliferation und begünstigt z.B. die Entwicklung und das Wachstum des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Die Hemmung eines überaktivierten EGFR durch Tyrosinkinaseinhibitoren hat sich beim NSCLC sowie anderen soliden Tumoren als wirksamer zielgerichteter Therapieansatz erwiesen.

Derzeit verfügbare EGFR TKI binden an die TKD und inhibieren so den EGFR. Infolge des Selektionsdrucks und der biologischen Heterogenität von Tumorzellen entwickeln sich trotz initial hoher Ansprechraten unter TKI-Therapie Resistenzen, sodass die Patienten erneut progredient werden. Ca. 50 bis 60% dieser Patienten weisen eine erworbene T790M-Mutation auf, bei der ein Austausch der Aminosäure Threonin zu Methionin an Position 790 stattgefunden hat. Dies führt zu sterischen Veränderungen der ATP-Bindetasche der TKD und einer erhöhten ATP-Affinität. Infolgedessen wird die TKI-Bindung blockiert, und die Wirksamkeit der TKI nimmt ab. In Deutschland war bislang kein zielgerichteter Arzneistoff verfügbar, der bei Nachweis einer T790M-Mutation spezifisch eingesetzt werden konnte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Osimertinib inhibiert die EGFR TKD auch bei Vorliegen der T790M-Mutation durch kovalente Bindung an das Cystein 797. Dadurch gelangt das aromatische Indolringsystem von Osimertinib in direkte Nähe zu Methionin 790, sodass die TKD inhibiert wird. Aufgrund der kovalenten Bindung ist diese Inhibition irreversibel. In vitro-Studien belegen, dass Osimertinib eine sehr hohe Bindungsaffinität gegenüber mutations-positiven EGFR-Varianten aufweist und diese selektiv inhibiert. Die Aktivität der Wildtypform wird hingegen nur marginal beeinflusst.

Mit Osimertinib steht für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation im EGFR erstmalig eine zielgerichtete, effektive und zugleich gut verträgliche orale Therapieoption zur Verfügung.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
TAGRISSO® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors <i>Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI</i>	02.02.2016	A
TAGRISSO® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors <i>Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI</i>	02.02.2016	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI	a) Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie) <i>oder gegebenenfalls</i> Best Supportive Care (BSC) für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, als Alternative für eine weitere Chemotherapie b) BSC für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	1. Nicht vorbehandelte Patienten mit einer <i>de novo</i> T790M-Mutation: <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib oder Erlotinib oder Afatinib (aktivierenden EGFR-Mutationen) <i>oder</i> • Patienten mit ECOG PS 0, 1 oder 2: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatin in Kombination mit Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) <i>oder</i> ○ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) • Patienten mit ECOG PS 2: <ul style="list-style-type: none"> ○ alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		<p>2. Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer <i>de novo</i> T790M-Mutation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel oder Pemetrexed (Pemetrexed außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) <p>Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Best Supportive Care (BSC)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BSC: Best Supportive Care, ECOG: European Cooperative Oncology Group, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, PS: Performance Status, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Seit dem 02.02.2016 ist Osimertinib für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom und einer positiven T790M-Mutation des EGFR in der Europäischen Union zugelassen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib bei der Behandlung EGFR TKI-erfahrener und EGFR TKI-naiver Patienten wurden in verschiedenen Teilen der Zulassungsstudien untersucht. Aus diesem Grund wird das Anwendungsgebiet im vorliegenden Dossier in zwei Teilanwendungsgebiete aufgeteilt:

1. Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI (Kodierung A)
2. Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI (Kodierung B)

Kodierung A

Nach Beratungsanforderung seitens AstraZeneca (2015-B-014) hat am 09.04.2015 gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden.

Für EGFR TKI-erfahrene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation, die während oder nach einer TKI-Behandlung eine Krankheitsprogression erfahren haben, hat der G-BA gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV die in Tabelle 1-7 genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) bestimmt. AstraZeneca folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen und des Zulassungsstatus der einzelnen Arzneistoffe werden die in der nachfolgenden Tabelle 1-8 aufgeführten Therapieoptionen bei der Umsetzung der zVT „Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“ berücksichtigt.

Tabelle 1-8: Übersicht über Chemotherapieregime und deren Relevanz im deutschen Versorgungsalltag bei der Behandlung von Patienten mit EGFR-mutations-positivem NSCLC

Kombinationschemotherapien^a	
<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin und Pemetrexed • Cisplatin und Gemcitabin • Cisplatin und Vinorelbin • Cisplatin und Paclitaxel • Cisplatin und Docetaxel • Cisplatin und Etoposid • Cisplatin und Ifosfamid • Cisplatin und Mitomycin • Cisplatin und Vindesin 	<ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin und Pemetrexed • Carboplatin und Gemcitabin • Carboplatin und Vinorelbin • Carboplatin und Paclitaxel • Carboplatin und Docetaxel • Carboplatin und Etoposid • Carboplatin und Ifosfamid • Carboplatin und Mitomycin • Carboplatin und Vindesin
Monotherapien^a	
<ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed • Gemcitabin • Vinorelbin • Docetaxel • Ifosfamid • Mitomycin • Cisplatin 	
<p>a: Aus dem Studienbericht der Registerstudie REASON können Angaben zur Verordnung der in dieser Tabelle aufgeführten Arzneimittel bei der Behandlung von Patienten mit einem NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation entnommen werden. Unter Einbezug der Leitlinienempfehlungen kann angenommen werden, dass die fett markierten Therapieregime im deutschen Versorgungsalltag bevorzugt eingesetzt werden.</p>	

Kodierung B

Nach Beratungsanforderung seitens AstraZeneca (2015-B-188) hat am 10.02.2016 gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden.

Für Patienten, die noch keine TKI-Behandlung erhalten haben und bei denen die T790M-Mutation nachgewiesen werden konnte, hat der G-BA im Beratungsgespräch und in der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM- die in Tabelle 1-7 genannten zVT bestimmt. AstraZeneca folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die beiden einarmigen Studien AURA (D5160C00001) und AURA2 (D5160C00002) sowie die aggregierte Auswertung (AURApool) bilden die Grundlage der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Osimertinib. Die AURA-Studie besteht aus einem zweistufigen Phase I-Teil (Dosisescalation und Dosisexpansion) und einem Phase II-Extensionsteil, welcher in diesem Dossier AURAex (D5160C00001, Ph II) genannt wird.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib waren aus Sicht der europäischen Zulassungsbehörde hinreichend überzeugend, um Osimertinib am 02.02.2016 ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zu bescheinigen. Unter Berücksichtigung bisher publizierter Daten zur Wirksamkeit anderer Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet stuft die European Medicines Agency (EMA) insbesondere die Daten zum Tumoransprechen unter einer Osimertinib-Therapie als deutlich überlegen und somit klinisch bedeutsam ein (European Public Assessment Report, EPAR). Die Bewertung von Osimertinib erfolgte im Zuge eines beschleunigten Verfahrens und führte zunächst zu einer bedingten Zulassung unter der Auflage, dass AstraZeneca zu einem späteren Zeitpunkt weitere klinische Daten aus der laufenden Phase III-Studie AURA3 (D5160C00003), in der Osimertinib mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie verglichen wird, vorlegt. Ferner erhielt Osimertinib in den USA einen „break through“-Status durch die Federal Drug Agency und wurde dort ebenfalls im Rahmen eines beschleunigten Verfahrens am 13.11.2015 für den US-amerikanischen Markt zugelassen. In der US-amerikanischen Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit NSCLC wird bereits eine Osimertinib-Therapie bei Progression nach einer vorangegangenen EGFR TKI-Therapie empfohlen (NCCN Leitlinie). Weiterhin spricht die Tatsache, dass TAGRISSO[®] eines der am schnellsten jemals zugelassenen Medikamente ist (Die Zeit von der ersten klinischen Anwendung [First Time in Man März 2013] bis zur Zulassung in den USA betrug nur zweieinhalb Jahre, bis zur Zulassung in der Europäischen Union nur knapp drei Jahre), für den hohen medizinischen Bedarf in dieser Indikation und die Relevanz der bisher vorgelegten klinischen Daten.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib werden derzeit zusätzlich in konfirmatorischen, randomisierten und kontrollierten Phase III-Studien untersucht. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen noch keine Ergebnisse aus diesen Studien vor. Die ersten Ergebnisse aus

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einer Phase III-Studie (AURA3, D5160C00003), in der Osimertinib mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie bei EGFR TKI-vorbehandelten Patienten, die eine T790M-Mutation des EGFR aufweisen, verglichen wird, werden im Herbst 2016 erwartet. AstraZeneca würde diese so zeitnah wie möglich für eine erneute Nutzenbewertung einreichen, um den im vorliegenden Dossier gezeigten Zusatznutzen mit Daten aus einer direkt vergleichenden randomisiert kontrollierten Phase III-Studie zu bestätigen. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib im Vergleich zu einem Standard of Care EGFR TKI in der Erstlinienbehandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer EGFR-Mutation wird derzeit im Rahmen der FLAURA-Studie (D5160C00007) untersucht. Die jedoch sehr niedrige Prävalenz (etwa 1,5%) einer T790M-Mutation, die bereits vor einer Therapie mit einem EGFR TKI vorliegt (*de novo* T790M-Mutation), lässt eine eingeschränkte Interpretation der Daten für diese Patienten erwarten. Aufgrund dieser sehr niedrigen Prävalenz wäre die Durchführung einer separaten Phase III Studie, in der die Wirksamkeit von Osimertinib in dieser Patientenpopulation bestätigt wird, extrem schwierig zu realisieren und zudem langandauernd.

Kodierung A

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib bei der Behandlung von EGFR TKI-erfahrenen Patienten mit NSCLC und bestätigter T790M-Mutation wurden die Ergebnisse aus den beiden einarmigen Phase II-Studien AURAex und AURA2 sowie aus deren aggregierter Auswertung (AURApool) herangezogen. Ferner wurden historische Vergleiche (gegenüber Chemotherapie und BSC) und ein adjustierter Vergleich (gegenüber Chemotherapie) durchgeführt. Der historische Vergleich beruht auf Daten zu Patienten mit NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation, die unter der Behandlung mit einem EGFR TKI eine Krankheitsprogression erfuhren. Im adjustierten Vergleich werden EGFR TKI vorbehandelte progrediente Patienten mit NSCLC und einer nachgewiesenen T790M-Mutation verglichen. Um potenzielle Verzerrungen aufgrund unterschiedlicher Patientencharakteristika zu minimieren, wurde für potenziell wichtige Patientencharakteristika im Rahmen eines Propensity Score-basierten statistischen Verfahrens adjustiert. Die Ergebnisse des adjustierten Vergleiches innerhalb der Zielpopulation von Osimertinib werden stärker gewichtet.

Tabelle 1-9: Übersicht über die Ergebnisse aus den Einzelstudien AURAex und AURA2 sowie aus der aggregierten Auswertung AURApool

Endpunkt	AURAex (Gesamt) (D5160C00001, Ph II) N=201	AURA2 (Gesamt) (D5160C00002) N=210	AURApool (Gesamt) N=411
Mortalität			
Gesamtüberleben Anteil lebender Patienten nach 9 Monaten (95%-KI)	84,0 (77,49; 88,74)	87,1 (80,83; 91,49)	85,3 (80,85; 88,71)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	AURAx (Gesamt) (D5160C00001, Ph II) N=201	AURA2 (Gesamt) (D5160C00002) N=210	AURApool (Gesamt) N=411
Morbidität			
<i>Progressionsfreies Überleben</i> Median in Monaten (95%-KI)	NC (8,1; NC)	8,6 (8,3; 9,7)	9,7 (8,3; NC)
<i>Objektive Ansprechrates^a</i> in % (95%-KI)	61,3 (54,2; 68,1)	70,9 (64,0; 77,1)	66,1 (61,2; 70,7)
<i>Krankheitskontrollrates^a</i> in % (95%-KI)	90,5 (85,5; 94,2)	91,5 (86,7; 94,9)	91,0 (87,7; 93,6)
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	Bereits nach 6 Wochen einsetzende und über einen Mindestzeitraum von 42 Wochen anhaltende Verbesserung oder Stabilisierung der schwerwiegenden und krankheitsassoziierten Symptome <i>Dyspnoe, Husten, Schmerzen</i> (in <i>Brust</i> , in <i>Armen/Schultern</i> , in <i>anderen Körperteilen</i>) bei ca. 80% der Patienten.		-
Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30	Bereits nach 6 Wochen einsetzende und über einen Mindestzeitraum von 42 Wochen anhaltende Verbesserung oder Stabilisierung der Lebensqualität bei mehr als 80% der Patienten.		-
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse	98,5 (95,7; 99,7)	96,7 (93,3; 98,6)	97,6 (95,6; 98,8)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	20,4 (15,1; 26,6)	20,0 (14,8; 26,1)	20,2 (16,4; 24,4)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	6,0 (3,1; 10,2)	5,2 (2,6; 9,2)	5,6 (3,6; 8,3)
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3	29,9 (23,6; 36,7)	29,0 (23,0; 35,7)	29,4 (25,1; 34,1)
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 und $\geq 5\%$ Häufigkeit	In beiden Studien wurde kein unerwünschtes Ereignis mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 und einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ beobachtet.		
Unerwünschte Ereignisse mit $\geq 10\%$ Häufigkeit	Folgende unerwünschte Ereignisse (ausgenommen Laborwertveränderungen) wurden über beide AURA-Studien hinweg bei mehr als 10% der Patienten beobachtet: <i>Diarrhö, Fatigue, Hautausschlag, Husten, Juckreiz, Kopfschmerzen, Paronychie, Rückenschmerzen, Stomatitis, trockene Haut, Übelkeit, verminderter Appetit, Verstopfung</i>		
a: Die Auswertung dieses Endpunktes beruhte auf dem Evaluable for Response Analysis-Set (AURAx N=199, AURA2 N=199, AURApool N=398)			
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, QLQ-C30/LC13: Quality of Life-Cancer 30/Lung Cancer 13, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, NC: Nicht berechenbar			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Übersicht über die Ergebnisse aus den vorgelegten Vergleichen

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT
Mortalität	
Gesamtüberleben	<p><u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: HR (95%-KI): 0,632 (0,388; 1,029); p=0,0651 mOS: Osimertinib: NC; CT: 18,0 2L: HR (95%-KI): 0,531 (0,279; 1,010); p=0,0535 mOS: Osimertinib: NC; CT: 18,0</p> <p><u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: HR (95%-KI): 1,022 (0,387; 2,696); p=0,9654 adj. 2L: HR (95%-KI): 1,188 (0,361; 3,913); p=0,7752</p>
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	<p><u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: HR (95%-KI): 0,348 (0,212; 0,573); p<0,0001 mPFS: Osimertinib: 9,7; CT: 4,7 2L: HR (95%-KI): 0,362 (0,207; 0,631); p=0,0003 mPFS: Osimertinib: 8,3; CT: 4,7</p> <p><u>Historischer Vergleich (BSC):</u> ≥3L: HR (95%-KI): 0,147 (0,095; 0,226); p<0,0001 mPFS: Osimertinib: NC; BSC: 0,9</p> <p><u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: HR (95%-KI): 0,280 (0,185; 0,422); p<0,0001 mPFS: Osimertinib: 9,7; CT: 5,3 adj. 2L: HR (95%-KI): 0,274 (0,165; 0,454); p<0,0001 mPFS: Osimertinib: 9,2; CT: 5,3</p>
Objektive Ansprechrate	<p><u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 6,652 (4,436; 9,976); p<0,001 2L: OR (95%-KI): 6,613 (3,799; 11,511); p<0,001</p> <p><u>Historischer Vergleich (BSC):</u> ≥3L: OR (95%-KI): 63,191 (8,509; 469,272); p<0,001</p> <p><u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: OR (95%-KI): 4,76 (2,21; 10,26); p<0,001 adj. 2L: OR (95%-KI): 5,58 (2,25; 13,85); p<0,001</p>
Krankheitskontrollrate	<p><u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 5,300 (3,159; 8,891); p<0,001 2L: OR (95%-KI): 5,185 (2,464; 10,912); p<0,001</p> <p><u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: OR (95%-KI): 4,39 (1,71; 11,28); p=0,002 adj. 2L: OR (95%-KI): 5,55 (1,66; 18,58); p=0,005</p>
Lebensqualität	
EQ-5D-VAS zu Woche 6	<p><u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: MWD (95%-KI): 5,80 (0,24; 11,36), p=0,041 2L: MWD (95%-KI): 8,40 (0,38; 16,42); p=0,040</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT
	<u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: MWD (95%-KI): 3,7 (-2,2; 9,6); p=0,215 adj. 2L: MWD (95%-KI): 4,5 (-92,8; 101,8); p=0,926
EQ-5D-VAS zu Woche 24	<u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: MWD (95%-KI): 7,90 (0,49; 15,31), p=0,037 2L: MWD (95%-KI): 14,10 (5,02; 23,18); p=0,002 <u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: MWD (95%-KI): -3,6 (-12,3; 5,2); p=0,421 adj. 2L: MWD (95%-KI): -1,5 (-84,1; 81,1); p=0,971
EQ-5D-Utility Index zu Woche 6	<u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: MWD (95%-KI): 0,086 (0,026; 0,146); p=0,006 adj. 2L: MWD (95%-KI): 0,100 (0,003; 0,197); p=0,043
EQ-5D-Utility Index zu Woche 24	<u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: MWD (95%-KI): 0,007 (-0,121; 0,135); p=0,917 adj. 2L: MWD (95%-KI): 0,058 (0,026; 0,090); p<0,001
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse	<u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 0,617 (0,133; 2,852); p=0,536 2L: OR (95%-KI): 0,481 (0,087; 2,672); p=0,403 <u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: OR (95%-KI): 0,61 (0,06; 6,23); p=0,676 adj. Gesamt: HR (95%-KI): 0,610 (0,443; 0,841); p=0,0039 adj. 2L: OR (95%-KI): 0,55 (0,03; 9,02); p=0,673 adj. 2L: HR (95%-KI): 0,618 (0,419; 0,912); p=0,0174
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	<u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 0,940 (0,581; 1,522); p=0,801 2L: OR (95%-KI): 0,682 (0,362; 1,284); p=0,236 <u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: OR (95%-KI): 0,80 (0,33; 1,95); p=0,621 adj. Gesamt: HR (95%-KI): 0,653 (0,296; 1,440); p=0,3123 adj. 2L: OR (95%-KI): 0,51 (0,18; 1,51); p=0,226 adj. 2L: HR (95%-KI): 0,470 (0,181; 1,219); p=0,1334
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	<u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 0,543 (0,267; 1,104); p=0,092 2L: OR (95%-KI): 0,369 (0,128; 1,067); p=0,066 <u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: OR (95%-KI): 0,56 (0,13; 2,33); p=0,423 adj. Gesamt: HR (95%-KI): NC adj. 2L: OR (95%-KI): NC adj. 2L: HR (95%-KI): NC
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3	<u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: OR (95%-KI): 0,584 (0,389; 0,877); p=0,009 2L: OR (95%-KI): 0,388 (0,225; 0,668); p<0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT
	<u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: OR (95%-KI): 0,49 (0,24; 1,01); p=0,054 adj. Gesamt: HR (95%-KI): 0,430 (0,243; 0,758); p=0,0065 adj. 2L: OR (95%-KI): 0,27 (0,11; 0,66); p=0,004 adj. 2L: HR (95%-KI): 0,263 (0,130; 0,532); p=0,0004
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 und $\geq 5\%$ Häufigkeit	<u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: PT zugunsten (p<0,05) von Osimertinib: <i>Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenanzahl</i>
Unerwünschte Ereignisse mit $\geq 10\%$ Häufigkeit	<u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: PT zuungunsten (p<0,05) von Osimertinib: <i>Diarrhö, Hautausschlag, Juckreiz, Paronychie, Stomatitis und trockene Haut</i> PT zugunsten (p<0,05) von Osimertinib: <i>Übelkeit, Erbrechen, verminderter Appetit, Verstopfung, Asthenie, Fieber sowie Leukopenie, Neutropenie und Anämie</i> 2L: PT zuungunsten (p<0,05) von Osimertinib: <i>Diarrhö, Hautausschlag, Paronychie, Stomatitis und trockene Haut</i> PT zugunsten (p<0,05) von Osimertinib: <i>Übelkeit, Erbrechen, verminderter Appetit, Verstopfung, Asthenie, Fieber sowie Leukopenie, Neutropenie und Anämie</i>
<p><i>Gesamt:</i> Berücksichtigung aller Patienten aus der AURAex- und AURA2-Studie <i>2L:</i> Berücksichtigung der Patienten aus der Zweitlinienkohorte der AURAex- und AURA2-Studie <i>$\geq 3L$:</i> Berücksichtigung der Patienten aus der Drittlinie oder späteren Therapielinien der AURAex- und AURA2-Studie <i>adj. Gesamt:</i> Aus der Gesamtpatientenpopulation im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten <i>adj. 2L:</i> Aus der Zweitlinienkohorte im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten 2L: Zweitlinie, $\geq 3L$: Drittlinie und spätere Therapielinien, adj.: Adjustiert, BSC: Best Supportive Care, CT: Chemotherapie, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, mOS: Medianes Gesamtüberleben, mPFS: Medianes progressionsfreies Überleben, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term, QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30, QLQ-LC13: Quality of Life-Questionnaire-Lung Cancer 13, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: Versus, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	

Für die Patienten der AURAex- und AURA2-Studie konnte bislang keine mediane Überlebenszeit bestimmt werden. Unter Berücksichtigung der bisherigen Nachbeobachtungszeit von etwa zehn bis elf Monaten ist es bemerkenswert, dass die Ergebnisse des historischen Vergleichs bereits einen numerischen Überlebensvorteil von Osimertinib gegenüber verschiedenen Chemotherapien zeigten (Gesamt: HR (95%-KI): 0,632 (0,388; 1,029); p=0,0651).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigten sich in den vorgelegten Vergleichen erhebliche Vorteile zugunsten von Osimertinib. Im historischen Vergleich wurden statistisch hoch signifikante Unterschiede sowohl im Vergleich zu einer Chemotherapie (Gesamt: HR (95%-KI): 0,348 (0,212; 0,573); $p < 0,0001$) als auch im Vergleich zu BSC ($\geq 3L$: HR (95%-KI): 0,147 (0,095; 0,226); $p < 0,0001$) beobachtet. Auch im adjustierten Vergleich ergaben sich hoch signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib (adj. Gesamt: HR (95%-KI): 0,280 (0,185; 0,422); $p < 0,0001$). In absoluten Zahlen beträgt die mediane progressionsfreie Überlebenszeit für die Gesamtpopulation der AURApool 9,7 Monate. Im Vergleich zu einer Chemotherapie (hist. Vergleich: 4,7 Monate; adj. Vergleich: 5,3 Monate) entspricht dies zum Teil einer Verdopplung, im Vergleich zu BSC (0,9 Monate) sogar einer Verlängerung von etwa 9 Monaten. Dies ist insofern bemerkenswert, als das Patienten, die nach einer vergleichbaren progressionsfreien Zeit unter einer Behandlung mit einem Erstgenerations-TKI jetzt noch einmal eine ähnlich lange Zeit bei guter Lebensqualität progressionsfrei sind.

Für den einzelnen Patienten ist ein verlängertes progressionsfreies Überleben von immenser Bedeutung. Die in diesem Dossier vorgelegten Assoziationsanalysen für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben haben eindeutig gezeigt, dass eine Krankheitsprogression gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien für Patienten aus den beiden AURA-Studien mit einem 15-fach erhöhten Sterberisiko verbunden ist. Die Patientenrelevanz des Endpunktes progressionsfreies Überleben wurde überdies in der Patientenpräferenzstudie von Mühlbacher et al. (2015) an 211 Patienten mit NSCLC aus Deutschland eindeutig belegt. In dieser Studie wurde nachgewiesen, dass für die Patienten bei der Therapie vor allem eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und eine Reduktion tumorassoziierter Symptome im Vordergrund stehen. In diesem Zusammenhang zeigte die IPASS-Studie (Thongprasert et al. 2011), dass eine Verzögerung der Krankheitsprogression mit einer verzögerten Verschlechterung der Krankheitssymptome einhergeht.

Vergleichbare Vorteile wurden auch für die Endpunkte objektive Ansprechrates und Krankheitskontrollrate ermittelt. Beide Endpunkte stellen patientenrelevante Endpunkte dar, die einen direkten Behandlungseffekt auf den Tumor beschreiben. Die effektive Kontrolle der Tumorlast gemessen anhand beider Endpunkte ist von immenser Bedeutung für Patienten. Eine zunehmende Raumforderung sowie eine fortschreitende Ausbreitung des Tumors verursachen eine Vielzahl von Krankheitssymptomen, die die Patienten in ihrem Alltag sehr stark körperlich einschränken und psychisch belasten. Die Bedeutung des Tumoransprechens aus Patientensicht wurde beispielsweise in der Studie von Cello et al. (2005) deutlich. In dieser Studie mit 216 Patienten, die mit dem EGFR TKI Gefitinib behandelt wurden, korrelierte eine objektive Tumorantwort mit einer Verbesserung der Symptome.

Im historischen Vergleich zu einer Chemotherapie zeigte sich eine signifikant höhere objektive Ansprechraten unter Osimertinib (Gesamt: OR (95%-KI): 6,652 (4,436; 9,976); $p < 0,001$). Dies galt auch im Vergleich zu BSC ($\geq 3L$: OR (95%-KI): 63,191 (8,509; 469,272); $p < 0,001$). Im adjustierten Vergleich wurde ebenso ein hoch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie gezeigt (adj. Gesamt: OR (95%-KI): 4,76 (2,21; 10,26); $p < 0,001$).

Die hohen Ansprechraten (61 bis 73%) unter Osimertinib spiegelten sich in signifikant erhöhten Krankheitskontrollraten (etwa 90%) wider. Gegenüber einer Chemotherapie wurden sowohl im historischen Vergleich (Gesamt: OR (95%-KI): 5,300 (3,159; 8,891); $p < 0,001$) als auch im adjustierten Vergleich (adj. Gesamt: OR (95%-KI): 4,39 (1,71; 11,28); $p = 0,002$) deutliche Vorteile zugunsten von Osimertinib beobachtet.

Die Wirksamkeit der Osimertinib-Therapie war darüber hinaus in beiden AURA-Studien mit einer bemerkenswerten Symptomkontrolle assoziiert (Abbildung 1-1, Abbildung 1-2). Etwa 80% der Patienten berichteten von einer Stabilisierung oder Verbesserung krankheits-assoziiertes Symptome über einen Mindestzeitraum von etwa einem halben Jahr. Dieses verdeutlicht, dass die anhand der Endpunkte progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechraten und Krankheitskontrollrate gemessene Wirksamkeit zur Tumorkontrolle für die Patienten infolge der damit verbundenen Linderung der Krankheitssymptome direkt spürbar ist, und die Wirksamkeitsendpunkte somit als eindeutig patientenrelevant anzusehen sind.

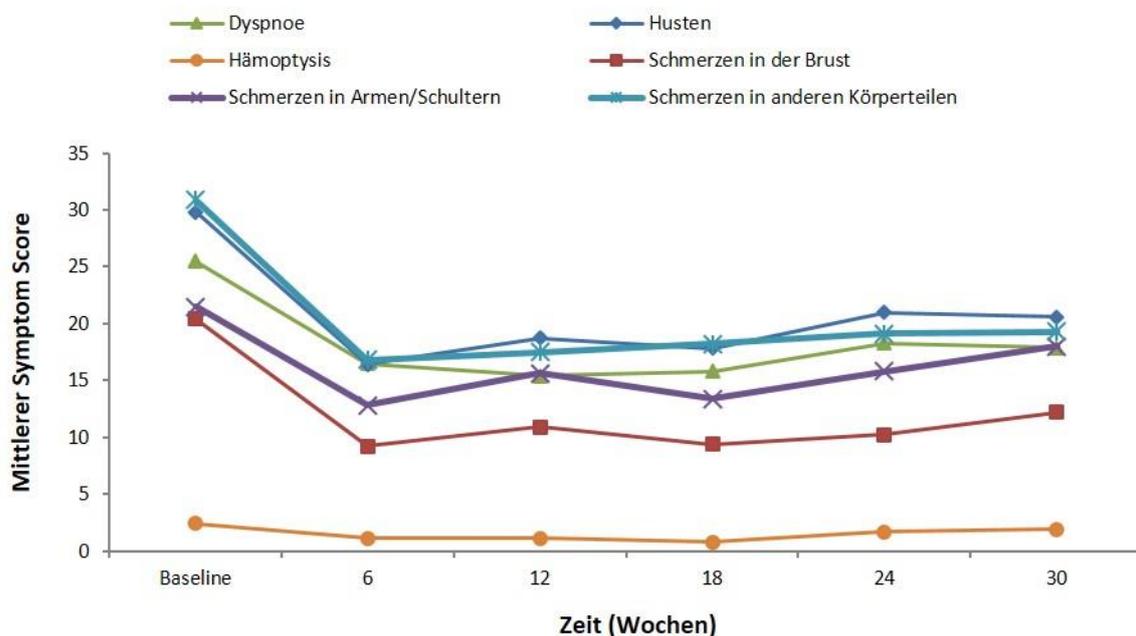


Abbildung 1-1: Zeitlicher Verlauf des mittleren Symptom Scores der Key PRO Outcome Measures erfasst durch den EORTC QLQ-LC13 in der AURAex-Studie

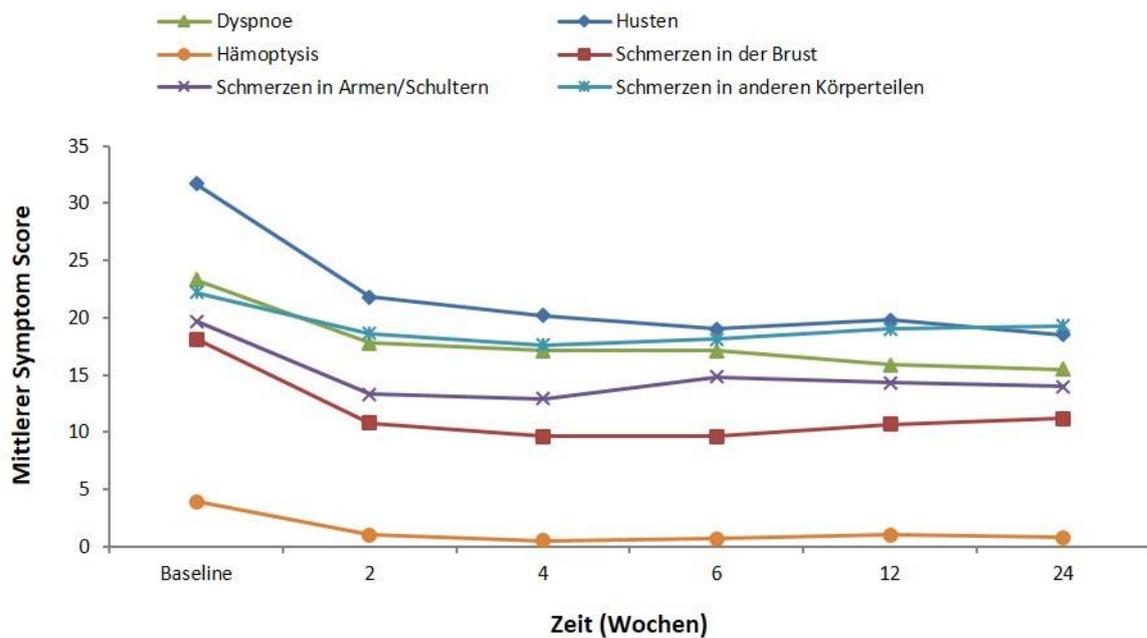


Abbildung 1-2: Zeitlicher Verlauf des mittleren Symptom Scores der Key PRO Outcome Measures erfasst durch den EORTC QLQ-LC13 in der AURA2-Studie

Eine vergleichbare klinisch bedeutsame Symptomkontrolle für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR ist in dieser besonders schweren Krankheitssituation, in der es bis zur Zulassung von Osimertinib keine zielgerichtete Therapieoption gab, bislang nicht beschrieben worden.

In der Gesamtbetrachtung der Morbidität wurde für alle Endpunkte sowie alle Subpopulationen einheitlich ein hochsignifikanter Vorteil der Osimertinib-Therapie gegenüber Chemotherapien und BSC gezeigt. Eine derartige hocheffektive Kontrolle der Erkrankung bei vorbehandelten Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten Krankheitsstadium wurde bisher durch keine Standardtherapie erreicht.

In Bezug auf die Lebensqualität berichteten auf Basis des EORTC QLQ-C30 vier von fünf Patienten von einer bereits nach 6 Wochen einsetzenden und über einen Mindestzeitraum von 42 Wochen anhaltenden Stabilisierung oder Verbesserung der Lebensqualität. Zusätzlich wurden gegenüber einer Chemotherapie bereits nach sechs-wöchiger Behandlung statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Osimertinib sowohl für die EQ-5D-VAS im historischen Vergleich (Gesamt: MWD (95%-KI): 5,80 (0,24; 11,36), $p=0,041$) als auch für den EQ-5D-Utility Index im adjustierten Vergleich (adj. Gesamt: MWD (95%-KI): 0,086 (0,026; 0,146); $p=0,006$) ermittelt.

Ein Vergleich der Sicherheit war aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer zuungunsten von Osimertinib verzerrt. Die mediane Behandlungsdauer mit Osimertinib betrug in der AURAex-Studie 249,6 Tage und in der AURA2-Studie 225,2 Tage. Die mediane Gesamtbehandlungsdauer im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

war mit 161,5 Tagen deutlich kürzer. Klinisch bedeutsame Unterschiede wurden insbesondere für schwere unerwünschte Ereignisse (UE) mit dem CTCAE Schweregrad ≥ 3 beobachtet. Im Hinblick auf die Häufigkeit derartiger UE zeigten sich sowohl im historischen Vergleich (Gesamt: OR (95%-KI): 0,584 (0,389; 0,877); $p=0,009$) als auch im adjustierten Vergleich (adj. 2L: OR (95%-KI): 0,27 (0,11; 0,66); $p=0,004$) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib. Generell waren in beiden AURA-Studien UE mit dem CTCAE Schweregrad ≥ 3 selten, und auf Preferred Term Ebene wurde kein UE mit diesem Schweregrad bei mehr als 5% der Patienten berichtet. Auch hinsichtlich des zeitlichen Auftretens von UE mit dem CTCAE Schweregrad ≥ 3 ergaben sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Osimertinib (adj. 2L: HR (95%-KI): 0,263 (0,130; 0,532); $p=0,0004$). Auf der Ebene einzelner UE mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ wurden im historischen Vergleich weitere Vorteile zugunsten von Osimertinib ermittelt. Auch wenn die Ereignisraten für die substanzklasse-spezifischen UE wie *Diarrhö*, *Hautausschlag*, *trockene Haut*, *Juckreiz*, *Paronychie* und *Stomatitis* bei Osimertinib signifikant erhöht waren, so waren diese UE mehrheitlich mild bis moderat ausgeprägt (CTCAE Schweregrad 1 oder 2). Hingegen traten im Vergleich zur Chemotherapie unter der Therapie mit Osimertinib *Übelkeit*, *Erbrechen*, *verminderter Appetit*, *Verstopfung*, *Asthenie*, *Fieber* sowie *Anämie*, *Leukopenie* und *Neutropenie* signifikant seltener auf. Insbesondere unter der Verzerrung zuungunsten von Osimertinib sind diese Ergebnisse bemerkenswert.

Zusammenfassend wurden hochsignifikante Vorteile in den Nutzendimensionen Morbidität und Sicherheit zugunsten von Osimertinib gezeigt, dabei besitzen insbesondere die gleichzeitige Linderung von Krankheitssymptomen und die Vermeidung schwerer unerwünschter Ereignisse einen besonders hohen Stellenwert für Patienten. Bei EGFR TKI vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC konnte bisher durch keine Standardtherapie eine vergleichbar effektive Kontrolle der Erkrankung bei insgesamt guter Verträglichkeit erreicht werden.

Kodierung B

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib bei der Behandlung von EGFR TKI-naiven Patienten mit NSCLC, bei denen die T790M-Mutation bestätigt wurde, erfolgt auf der Grundlage der verfügbaren Daten, die zur Zulassung von Osimertinib führten in Verbindung mit der Begründung der EMA für eine Zulassung unabhängig von der Vortherapie sowie auf Grundlage des molekularen Wirkmechanismus von Osimertinib bei Vorliegen einer T790M-Mutation.

Zum Zeitpunkt der Markteinführung von Osimertinib liegen zur Wirksamkeit und Sicherheit keine Ergebnisse aus randomisierten und kontrollierten Studien vor. Ferner konnte nur eine relevante Studie identifiziert werden: die pivotale Zulassungsstudie AURA (D5160C0001), eine einarmige multizentrische offene Interventionsstudie der Phase I/II, die erstmalig klinisch die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Osimertinib bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC untersucht. Für Kodierung B ist ausschließlich die Dosisexpansions-Kohorte aus der Phase I der AURA-Studie relevant, in der 30 nicht vorbehandelte Patienten mit einer nachgewiesenen EGFR-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mutation mit der zulassungskonformen Dosis von 80 mg Osimertinib einmal täglich als Erstlinientherapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC behandelt wurden (80 mg-Erstlinienkohorte). Aus der 80 mg-Erstlinienkohorte konnte bei vier Patienten eine *de novo* T790M-Mutation nachgewiesen werden. Diese Patienten entsprechen der Zielpopulation.

Im Beobachtungszeitraum der Studie (Einschluss des ersten Patienten 17.12.2013 in die Erstlinienkohorte bis Datenschnitt 01.08.2015) war kein Patient verstorben.

Die objektive Ansprechrates war in der Phase I der AURA-Studie ein primäres Studienziel. In der 80 mg-Erstlinienkohorte wurde eine Tumorsprechrates von 66,7% (95%-KI: 47,2; 82,7) zum Datenschnitt 01.08.2015 beobachtet. Für alle vier Patienten in der Zielpopulation wurde als bestes Gesamtansprechen jeweils ein partielles Ansprechen beobachtet (Datenschnitt 01.05.2015).

Das mediane progressionsfreie Überleben konnte zum Datenschnitt 01.08.2015 für die 80 mg-Erstlinienkohorte noch nicht ermittelt werden. Für zwölf Patienten (40%) wurde ein Progressionsereignis dokumentiert. Nach 3 Monaten waren 89,9% und nach 9 Monaten 83,0 % der Patienten unter der Behandlung mit Osimertinib progressionsfrei. In der Zielpopulation hatte bis zum Datenschnitt 01.05.2015 ein Patient einen Progress erlitten, der nach 13,71 Monaten Osimertinib-Therapie bestätigt wurde. Drei Patienten waren seit ca. 11 bis 14 Monaten ohne Krankheitsprogress.

Für alle Patienten in beiden Gruppen wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet, was für fortgeschrittene onkologische Krankheitsstadien charakteristisch ist und verdeutlicht, dass es sich um schwer erkrankte Patienten handelt. In der 80 mg-Erstlinienkohorte hatten neun Patienten (30%) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und vier Patienten (13,3%) ein unerwünschtes Ereignis, das zum Abbruch der Osimertinib-Therapie führte. Schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Schweregrad ≥ 3 traten bei elf Patienten (36,7%) auf. Neutropenie wurde als einziges schweres unerwünschtes Ereignis mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ bei zwei Patienten (6,7%) beobachtet. In der Zielpopulation wurden sowohl keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse als auch keine Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse berichtet. Ein schweres unerwünschtes Ereignis mit CTCAE Schweregrad ≥ 3 wurde bei einem Patienten beobachtet. In beiden Patientengruppen gab es keine unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI	Ja
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	Ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Kodierung A

Tabelle 1-12: Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber den vom G-BA benannten zVT

Endpunkt/Nutzendimension	Aussage zum Zusatznutzen	
	Endpunkt	Nutzendimension
Mortalität		
Gesamtüberleben	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Objektive Ansprechrates	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
Krankheitskontrollrate	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/Nutzendimension	Aussage zum Zusatznutzen	
	Endpunkt	Nutzendimension
Lebensqualität		
EQ-5D-VAS	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
EQ-5D-Utility Index	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
EORTC QLQ-C30	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen	
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 und $\geq 5\%$ Häufigkeit	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
Unerwünschte Ereignisse mit $\geq 10\%$ Häufigkeit	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	
Gesamtabwägung des medizinischen Zusatznutzens		
Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions, QLQ-C30/LC13: Quality of Life Questionnaire Cancer 30/Lung Cancer 13, VAS: Visuelle Analogskala		

Die vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass Osimertinib bei der Behandlung von EGFR TKI-erfahrenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR deutliche patientenrelevante Vorteile gegenüber einer Chemotherapie besitzt. Auch zeigten sich für Patienten, die in der Drittlinie oder in späteren Therapielinien mit Osimertinib behandelt wurden, erhebliche Vorteile gegenüber BSC.

Vor dem Hintergrund der besonderen Krankheitsschwere ist die Wirksamkeit von Osimertinib, die in den beiden pivotalen Studien AURAex und AURA2 beobachtet wurde, außergewöhnlich hoch. Die objektive Ansprechrate betrug in beiden Studien für alle Patientenkollektive nach unabhängiger Bewertung zwischen 61 und 73%. Darüber hinaus konnte bei insgesamt 90% der Patienten das Fortschreiten der Erkrankung unterbunden werden. In der aggregierten Analyse AURApool betrug das mediane progressionsfreie Überleben für die Gesamtpopulation 9,7 Monate.

Im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes und auch im Vergleich zu BSC waren diese Wirksamkeitsdaten zugunsten von Osimertinib hochsignifikant überlegen. Diese Vergleich sowie die gleichzeitig patientenberichtete Abnahme von Krankheits-symptomen zeigen daher eindeutig, dass eine effektive Kontrolle der Tumorlast für die Patienten mit einer spürbaren Linderung der Erkrankung verbunden ist. In diesem Zusammenhang zeigten Tanvetyanon et al. (2008), dass ein Tumoransprechen gemäß RECIST-Kriterien bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert und somit unmittelbar patientenrelevant ist. Eine vergleichbare Assoziation wurde auch für die Patienten der beiden AURA-Studien beobachtet. In der aggregierten Analyse AURApool war eine Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien mit einem 15-fach erhöhten Risiko, zu versterben, verbunden und stellt somit ein klinisch bedeutsames Ereignis mit einer klaren Patientenrelevanz dar.

Auf Basis des historischen Vergleiches zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein numerischer Überlebensvorteil für Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden. Diese Beobachtung ist bemerkenswert, da zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnittes (01.05.2015) erst etwas mehr als 10% der Patienten in den AURA-Studien verstorben waren und somit auch noch kein medianes Gesamtüberleben bestimmt werden konnte. Zum jetzigen Zeitpunkt kann der beobachtete Überlebensvorteil (HR Gesamt: 0,632, $p=0,061$; HR 2L: 0,531, $p=0,0535$) bereits als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer beziffert werden.

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein Haupttherapieziel bei der Behandlung von Patienten mit Lungenkrebs, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patienten zu lindern. Besonders in den fortgeschrittenen Stadien IIIb und IV leiden Patienten infolge von Raumforderungen des Primärtumors und/oder von Infiltrationen in andere Gewebe und der damit einhergehenden Beeinträchtigung von Organfunktionen. Zu den häufigsten tumorbedingten Symptomen bei Patienten mit Lungenkrebs zählen z.B. Dyspnoe, Husten und Schmerzen. Neben den immensen psychosozialen Belastungen, denen die Patienten aufgrund der Erkrankung per se ausgesetzt sind, werden die Patienten durch diese schwerwiegenden Symptome zusätzlich emotional belastet. In der AURAex- und der AURA2-Studie berichtete ein Großteil der Patienten (etwa 40%) bereits nach wenigen Wochen von einer klinisch relevanten Verbesserung dieser Symptome, welche mindestens über einen Zeitraum von bis zu 42 Wochen anhielt. Insgesamt wurde sogar bei ca. 90% der Patienten eine Symptomkontrolle erreicht. Somit geht die in den AURA-Studien beobachtete Tumorkontrolle mit einer Abschwächung schwerwiegender Krankheitssymptome einher. Eine derartige Symptomkontrolle war mangels effektiver Therapieoptionen in dieser Krankheitssituation bislang nicht möglich.

Die Studie von Herschbach et al. (2004) mit über 1.700 onkologischen Patienten in Deutschland zeigte, dass Betroffene insbesondere Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung haben. Entsprechend ist bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC eine Tumorprogression bei gleichzeitiger Verschlechterung der Symptomatik mit einer geringeren Lebensqualität assoziiert. Die Ergebnisse aus den Fragebögen EQ-5D und EORTC QLQ-C30 zeigen insgesamt eine schnell eintretende Verbesserung der Lebensqualität bei einer Vielzahl

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von Patienten. Im Vergleich zu einer Chemotherapie konnten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib beobachtet werden. Diese Beobachtung steht nicht nur im Einklang mit den Ergebnissen zur Wirksamkeit sondern auch zur schnell einsetzenden und anhaltenden Linderung schwerwiegender Symptome.

Derzeit erhalten Patienten mit NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation nach einer Krankheitsprogression unter einer EGFR TKI-Behandlung meist eine Chemotherapie, die schwerwiegende Nebenwirkungen, wie gastrointestinale Beschwerden, periphere Neuropathien oder hämatologische Zytopenien verursacht. Derartige Nebenwirkungen belasten den einzelnen Patienten zusätzlich und beeinträchtigen somit die Lebensqualität erheblich. Schwere unerwünschte Ereignisse mit dem CTCAE Schweregrad ≥ 3 , welche Patienten stark beeinträchtigen, traten unter der Behandlung mit Osimertinib signifikant weniger auf und auch die Zeit bis zum Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse war signifikant länger. In den beiden AURA-Studien wurde für die Kategorie unerwünschte Ereignisse mit dem CTCAE Schweregrad ≥ 3 bei mehr als 5% der Patienten kein Ereignis beobachtet, unter einer Chemotherapie *Neutropenie* und *erniedrigte Neutrophilenanzahl*. Auch auf der Ebene einzelner UE wurden deutliche Vorteile zugunsten von Osimertinib beobachtet. Zwar traten die substanzklasse-spezifischen UE wie *Diarrhö*, *Hautausschlag*, *trockene Haut*, *Juckreiz*, *Paronychie* und *Stomatitis* unter der Behandlung mit Osimertinib verstärkt auf, jedoch wiesen diese zum überwiegenden Teil einen geringen bis moderaten Schweregrad von 1 oder 2 auf. Ferner sind diese Nebenwirkungen gut behandelbar. Im Gegensatz zu diesen unerwünschten Ereignissen traten *Übelkeit*, *Erbrechen*, *verminderter Appetit*, *Verstopfung*, *Asthenie*, *Fieber* sowie *Leukopenie*, *Neutropenie* und *Anämie* signifikant weniger unter der Behandlung mit Osimertinib auf, sodass die Patienten in der Gesamtschau der unerwünschten Ereignisse insbesondere durch die Vermeidung und Verzögerung schwerer unerwünschter Ereignisse in spürbar geringerem Maße durch Nebenwirkungen belastet werden.

Es ergibt sich somit in der Gesamtabwägung der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Aussagekraft der Nachweise **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes und gegenüber BSC (Tabelle 1-12).

Kodierung B

Neben den bisher verfügbaren EGFR TKI-Therapien, für die bei Vorliegen einer T790M-Mutation aufgrund der molekularen Veränderungen am EGFR kein andauerndes Ansprechen erwartet wird, stehen lediglich verschiedene platinbasierte Kombinationschemotherapien mit geringen Ansprechraten und teilweise schweren Nebenwirkungen wie hämatologischen Zytopenien, gastrointestinalen Beschwerden (Durchfall, Erbrechen, Appetitlosigkeit), dermatologischen Veränderungen (Rötung, allergischer Hautausschlag, Urtikaria) oder peripheren Neuropathien zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC zur Verfügung.

Therapieempfehlungen für Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation werden in den relevanten Leitlinien nicht getroffen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Entscheidung der EMA, Osimertinib nicht nur für EGFR TKI-vorbehandelte Patienten, sondern auch für die wenigen nicht vorbehandelten Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation zuzulassen, basierte neben dem molekularen Wirkungsmechanismus auch auf der Annahme, dass infolge der T790M-Mutation die bisher verfügbaren EGFR TKI keine Behandlungsoption darstellen, und dass die Wirksamkeit unter Osimertinib besser ist als bei einer Chemotherapie. Im EPAR werden die LUX-Lung 3 Studie, die European Tarceva versus Chemotherapy (EURTAC)-Studie und die Iressa Pan-Asia Study (IPASS)-Studie für einen einfachen Vergleich herangezogen. Die Ansprechraten unter der Chemotherapie lagen bei 15 bis 47%. Für Osimertinib wurde auf Basis der Ergebnisse aus den Zulassungsstudien eine bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit abgeleitet. Die EMA folgert, dass Osimertinib unabhängig von der Vorbehandlung und Therapielinie eine wertvolle und geeignete Behandlungsoption für Patienten mit einer T790M-Mutation ist.

Betrachtet man die für die Kodierung B präsentierten Ergebnisse für die 80 mg-Erstlinienkohorte und die Zielpopulation gegenüber den im EPAR exemplarisch gewählten Erstlinien-Studien, die einen TKI versus Chemotherapie bei Patienten mit EGFR-mutationspositivem NSCLC untersuchten, so zeigt sich, dass die vorläufigen Ergebnisse für Osimertinib in der Erstlinientherapie auf eine vergleichbare Wirksamkeit wie TKI und ein bessere Wirksamkeit als Chemotherapie hindeuten. Unter der TKI-Therapie wurde in der LUX-Lung 3, EURTAC- und IPASS-Studie eine objektive Ansprechraten von 56 bis 71% und für die Chemotherapie von 15 bis 47% berichtet. Für Osimertinib betrug die Ansprechraten 66% in der 80 mg-Erstlinienkohorte und von den Patienten mit *de novo* T790M-Mutation sprachen alle an. Nach zwölf Monaten waren unter Osimertinib 75% der Patienten in der 80 mg-Erstlinienkohorte und zwei in der Zielpopulation ohne Progress, unter Erlotinib waren es 40% und unter Chemotherapie nur 10% der Patienten.

Unerwünschte Ereignisse wurden bei allen oder fast allen Patienten in der AURA-Studie und der EURTAC-Studie beobachtet. Das sehr häufige Auftreten unerwünschter Ereignisse wird in onkologischen Studien mit fortgeschrittenen und metastasierenden Krankheitsstadien überwiegend beobachtet und verdeutlicht die Schwere der Erkrankung. Die Anzahl von Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis war mit 30% in der AURA-Studie und mit 32% unter TKI und 30% unter Chemotherapie in der EURTAC-Studie vergleichbar. Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten, wurden unter TKI-Therapie bei 8 bis 13% und unter Chemotherapie bei 12 bis 23% der Patienten berichtet. In der 80 mg-Erstlinienkohorte mit Osimertinib erfuhren 13% der Patienten ein unerwünschtes Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte. Schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 traten unter TKI bei 45 bis 49%, unter Chemotherapie bei 48 bis 67% der Patienten und unter Osimertinib bei ca. 37% der Patienten auf. Auch im Hinblick auf die Sicherheit weisen die vorläufigen Ergebnisse darauf hin, dass eine Erstlinientherapie mit Osimertinib gleichwertig zu anderen TKI ist und gegenüber Chemotherapie einen Vorteil zeigt, insbesondere im Hinblick auf das Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen.

Aus diesen Gründen stellt Osimertinib für TKI-naive Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation unabhängig von der Therapielinie und der Vorbehandlung, eine weitere Therapieoption dar. Auf Basis des molekularen Wirkungsmechanismus von Osimertinib bei Vorliegen einer T790M-Mutation, den Hinweisen zur Überlegenheit gegenüber einer Chemotherapie und der unterstützenden Daten aus der Phase I der AURA-Studie besteht ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, der nicht quantifizierbar ist.**

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das **Lungenkarzinom** (ICD-10: C34.0) ist mit jährlich knapp 45.000 Sterbefällen in der Bundesrepublik Deutschland nach KHK (Koronare Herzkrankheit), Herzinfarkt und Herzinsuffizienz die vierthäufigste Todesursache (Statistisches Bundesamt 2015) und stellt daher ein schwerwiegendes Gesundheitsproblem dar. Bei den meisten Patienten wird Lungenkrebs erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Stadium IIIb und IV) diagnostiziert, was mit einer sehr schlechten Prognose für die Patienten und einer niedrigen 5-Jahres-Überlebensrate verbunden ist. Ein fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC kann nicht mehr geheilt werden und führt zum Tod des Patienten. Zu den Therapiezielen gehören daher insbesondere die Verlängerung des Überlebens, die Verzögerung einer Krankheitsprogression, die Linderung tumorbedingter Symptome sowie die Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität. Darüber hinaus ist unter Berücksichtigung der Krankheitsschwere eine gut verträgliche Therapie, durch die insbesondere schwere Nebenwirkungen deutlich reduziert und hinausgezögert werden, von besonderer Bedeutung.

Genetische Veränderungen, welche die Grundlage für die Typisierung bestimmter Tumor-entitäten bilden, haben in den letzten Jahren bei der Therapieentscheidung für Patienten mit NSCLC zunehmend an Bedeutung gewonnen. Dieses zeigt sich auch in den deutschen und europäischen Leitlinien, in denen empfohlen wird, den Mutationsstatus des Lungentumors bei der Therapiewahl zu berücksichtigen. So besteht beispielsweise Konsens bezüglich der zwingenden Testung aller Patienten mit NSCLC auf aktivierende Mutationen im EGFR. In Deutschland kann bei etwa 5 bis 10% der Patienten eine derartige Mutation nachgewiesen werden.

Kodierung A

Mehr als 75% der Patienten erhalten in der Erst- oder Zweitlinie eine EGFR TKI-Behandlung, erfahren jedoch im weiteren Verlauf eine Progression u.a. infolge einer T790M-assoziierten TKI-Resistenz. Für diese Krankheitssituation existierten in Deutschland bisher keine zielgerichteten, wirksamen und gleichzeitig verträglichen Therapieoptionen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die in Modul 3A beschriebene Zielpopulation besteht aus erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR T790M-mutations-positiven NSCLC, die während oder nach einer EGFR TKI-Behandlung eine Krankheitsprogression erfahren haben.

Kodierung B

Eine bei Diagnose bereits detektierbare T790M-Mutation liegt bei nur wenigen TKI-naiven Patienten (etwa 1,5%) mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC vor. Aufgrund der Tatsache, dass eine *de novo* T790M-Mutation verhältnismäßig selten auftritt bzw. selten zu Therapiebeginn detektiert wird, ist zunächst davon auszugehen, dass Osimertinib als erste wirksame TKI-Behandlung bei Patienten mit T790M-Mutation nur eine untergeordnete Rolle spielen wird. Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist zurzeit nicht möglich.

Die in Modul 3B beschriebene Zielpopulation besteht aus EGFR TKI-naiven, erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Kodierung A

EGFR TKI-erfahrene Patienten, bei denen die T790M-Mutation bei Progression bestätigt wird, erhalten derzeit in Deutschland mangels zielgerichteter Therapieoptionen meist eine Chemotherapie. Der Behandlungserfolg ist mit objektiven Ansprechraten von 7 bis 34% gering. Für Patienten, die sich bereits in der Drittlinie oder in späteren Therapielinien befinden und beispielsweise aufgrund eines verschlechterten Allgemeinzustandes BSC erhielten, ist die objektive Ansprechrate mit unter 3% nochmals deutlich niedriger. Es ist praktisch nicht möglich, das Tumorwachstum sowie die weitere Ausbreitung und damit das Fortschreiten der Erkrankung zu unterbinden. Zudem besteht keine Möglichkeit, krankheitsbedingte Symptome effektiv zu kontrollieren, wodurch die Lebensqualität der Patienten in erheblichem Maße beeinflusst wird. Nicht zuletzt verursacht insbesondere eine Chemotherapie starke Nebenwirkungen, die die Patienten in ihrem Alltag zusätzlich erheblich einschränken können.

Unter der Behandlung mit Osimertinib wurden in der AURAex- und AURA2-Studie Ansprechraten von etwa 60 bis 70% erreicht. Im Median konnte knapp sechs Wochen nach Beginn der Behandlung mit Osimertinib ein objektives Ansprechen nachgewiesen werden. Diese Beobachtung geht mit einer schnellen Linderung tumorassoziierter Symptome einher. Einige Patienten berichteten bereits nach zwei Wochen von einer Verbesserung des Hustens und der Brustschmerzen. Das progressionsfreie Überleben lag über beide Studien hinweg im Median bei 9,7 Monaten für die Osimertinib-Therapie und war im Vergleich zu Chemotherapie und BSC statistisch signifikant überlegen. Gleichzeitig wurde für das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesamtüberleben trotz der kurzen Nachbeobachtungszeit von etwa zehn bis elf Monaten und einem noch nicht erreichten Median bereits ein numerischer Vorteil zugunsten von Osimertinib beobachtet. Diese Beobachtung geht auch aus der vorgelegten Assoziationsanalyse für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben hervor. Für die Gesamtpatientenpopulation der AURApool war eine Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien mit einem 15-fach erhöhten Risiko, zu versterben, verbunden. Für die Betroffenen bedeutet ein verlängertes progressionsfreies Überleben zudem, dass das erneute Fortschreiten der Erkrankung und die damit verbundene Notwendigkeit für eine nachfolgende Chemotherapie, die oftmals mit schweren Nebenwirkungen assoziiert ist, deutlich hinausgezögert wird. Im Gegensatz zu einer Chemotherapie ist Osimertinib gut verträglich. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen, die in den beiden AURA-Studien zu einer Reduzierung der Dosis oder gar zum Therapieabbruch führten, liegt zwischen 5 und 6%. Die Nebenwirkungen, die mit der Einnahme von Osimertinib verbunden sind, sind mehrheitlich schwach bis moderat ausgeprägt und sind vergleichbar zu bekannten EGFR TKI-assoziierten Nebenwirkungen. Zudem traten im Vergleich zu einer Chemotherapie unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Schweregrad ≥ 3 deutlich seltener auf, sodass kein derartiges unerwünschtes Ereignis bei mehr als 5% der Patienten unter einer Osimertinib-Therapie beobachtet wurde. Insgesamt besitzt Osimertinib daher vor allem vor dem Hintergrund der besonderen Krankheitsschwere des lokal fortgeschrittenen und metastasierten NSCLC in der beschriebenen Behandlungskonstellation ein positives Nutzen/Risiko-Profil, das durch die EMA und FDA in beschleunigten Zulassungsverfahren anerkannt wurde.

Kodierung B

Im Hinblick auf die optimale Behandlung für Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation ist der gegenwärtige Wissensstand noch sehr gering. Erste Ergebnisse aus der Phase I der AURA-Studie weisen auf eine Wirksamkeit von Osimertinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit einer T790M-Mutation hin. Auf Basis der molekularen Rationale und der besseren Wirksamkeit von Osimertinib im Vergleich zu publizierten Daten für Chemotherapie in der Erstlinientherapie haben diese vorläufigen Daten zu einer Zulassung von Osimertinib geführt, die auch eine Behandlung von Patienten mit *de novo* T790M-Mutation ermöglicht. Bei dieser Zulassungsentscheidung wurde auch die nur sehr eingeschränkte Möglichkeit zur Durchführung von weiteren klinischen Studien in dieser seltenen Patientenpopulation berücksichtigt. Für Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation steht somit neben den etablierten Therapien nun auch eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung. Für die behandelnden Ärzte ergibt sich durch Osimertinib eine weitere Behandlungsoption für diese kleine Patientengruppe, unabhängig von der Vorbehandlung und Therapielinie.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI	1.038 (562-1.671)
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	25 (10-51)
	a) <i>Patienten ohne vorangegangene Behandlung</i> b) <i>mit platinbasierter Chemotherapie vorbehandelte Patienten</i>	16 (6-31)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI	Zielpopulation (Kodierung A)	erheblich	1.038 (562-1.671)
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	Zielpopulation (Kodierung B)	nicht quantifizierbar	25 (10-51)
	a) <i>Patienten ohne vorangegangene Behandlung</i> b) <i>mit platinbasierter Chemotherapie vorbehandelte Patienten</i>		nicht quantifizierbar	16 (6-31)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI	97.696,87	54.905.640,94-163.251.469,80
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	97.696,87	976.968,70-4.982.540,37
	a) Patienten ohne vorangegangene Behandlung b) mit platinbasierter Chemotherapie vorbehandelte Patienten	97.696,87	586.181,22-3.028.602,97

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
56.468.790,86-171.262.613,14

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI	Zielpopulation (Kodierung A)	97.696,87	54.905.640,94-163.251.469,80
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	Zielpopulation (Kodierung B)	97.696,87	976.968,70-4.982.540,37
	a) Patienten ohne vorangegangene Behandlung b) mit platin-basierter Chemotherapie vorbehandelte Patienten		97.696,87	586.181,22-3.028.602,97
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
56.468.790,86-171.262.613,14

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI	Cisplatin+ Pemetrexed	Zielpopulation (Kodierung A)	73.010,71-73.213,18	41.032.019,02-122.339.223,78
A	Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI	Cisplatin+ Gemcitabin	Zielpopulation (Kodierung A)	8.784,82-9.348,60	4.937.068,84-15.621.510,60
A	Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI	Cisplatin+ Vinorelbin	Zielpopulation (Kodierung A)	7.180,36-8.972,90	4.035.362,32-14.993.715,90
A	Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI	Cisplatin+ Paclitaxel	Zielpopulation (Kodierung A)	25.929,19-26.025,13	14.572.204,78-43.487.992,23
A	Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI	Carboplatin+ Pemetrexed	Zielpopulation (Kodierung A)	80.178,86-80.285,39	45.060.519,32-134.156.886,69
A	Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI	Carboplatin+ Gemcitabin	Zielpopulation (Kodierung A)	15.952,97	8.965.569,14-26.657.412,87
A	Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI	Carboplatin+ Vinorelbin	Zielpopulation (Kodierung A)	14.348,51-15.577,27	8.063.862,62-26.029.618,17
A	Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI	Carboplatin+ Paclitaxel	Zielpopulation (Kodierung A)	32.840,13	18.456.153,06-54.875.857,23

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI	Pemetrexed	Zielpopulation (Kodierung A)	70.720,57-70.827,10	39.744.960,34-118.352.084,10
A	Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI	Best Supportive Care	Zielpopulation (Kodierung A)	Patientenindividuell unterschiedlich	
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	Cisplatin+ Pemetrexed	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 ^b	73.010,71-73.213,18	730.107,10-3.733.872,18
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	Cisplatin+ Gemcitabin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 ^b	8.784,82-9.348,60	87.848,20-476.778,60
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	Cisplatin+ Vinorelbin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 ^b	7.180,36-8.972,90	71.803,60-457.617,90
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	Cisplatin+ Paclitaxel	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 ^b	25.929,19-26.025,13	259.291,90-1.327.281,63
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	Cisplatin+ Docetaxel	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 ^b	24.886,54-24.982,48	248.865,40-1.274.106,48
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	Carboplatin+ Pemetrexed	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 ^b	80.178,86-80.285,39	801.788,60-4.094.554,89
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	Carboplatin+ Gemcitabin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 ^b	15.952,97	159.529,70-813.601,47
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	Carboplatin+ Vinorelbin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 ^b	14.348,51-15.577,27	143.485,10-794.440,77
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	Carboplatin+ Paclitaxel	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 ^b	32.840,13	328.401,30-1.674.846,63

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	Carboplatin+ Docetaxel	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 ^b	32.054,69	320.546,90-1.634.789,19
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	Gemcitabin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 2 ^b	5.416,32	54.163,20-276.232,32
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	Vinorelbin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 2 ^b	7.479,16-9.358,44	74.791,60-477.280,44
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	Afatinib	Zielpopulation a) gesamt ^b	34.402,68	344.026,80-1.754.536,68
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	Erlotinib	Zielpopulation a) gesamt ^b	32.408,84	324.088,40-1.652.850,84
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	Gefitinib	Zielpopulation a) gesamt ^b	39.695,21	396.952,10-2.024.455,71
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	Docetaxel	Zielpopulation b) gesamt ^b	22.596,40	135.578,40-700.488,40
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	Pemetrexed	Zielpopulation b) gesamt ^b	70.720,57-70.827,10	424.323,42-2.195.640,10
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	Erlotinib	Zielpopulation b) gesamt ^b	32.408,84	194.453,04-1.004.674,04
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	Gefitinib	Zielpopulation b) gesamt ^b	39.695,21	238.171,26-1.230.551,51

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
B	Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI	Best Supportive Care	Zielpopulation b) gesamt ^b	patientenindividuell unterschiedlich	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Zur besseren Übersicht wurde hier nicht der exakte Wortlaut der betreffenden Patientenpopulation genannt.

Hinsichtlich Kodierung A wurden nur die Therapien aufgeführt, die gemäß Abschnitt 1.4 als versorgungsrelevant gelten. Die Kosten sämtlicher in Tabelle 1-8 aufgeführten Therapieregime sind in Modul3A, Abschnitt 3.3 dargestellt.

In dieser Tabelle sind nur die Kosten für die Arzneimittel sowie für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Im Hinblick auf die Chemotherapien entstehen darüber hinaus weitere Kosten durch die Herstellung einer parenteralen Zytostatika-haltigen Infusionslösung gemäß Hilfstaxe (maximal 81 € pro Herstellung applikationsfertiger Infusionslösung).

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Kodierung A und B

Eine Behandlung mit TAGRISSO® sollte durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt initiiert werden.

Wird die Anwendung von TAGRISSO® zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC in Betracht gezogen, muss zunächst der EGFR T790M-Mutationsstatus bestimmt werden. Dafür muss in einem Labor ein validierter Test durchgeführt werden, entweder unter Verwendung von Tumor-DNA aus einer Gewebeprobe stammend oder von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA), die aus einer Plasmaprobe gewonnen wurde. Nur robuste, zuverlässige und sensitive Tests mit erwiesener Eignung für die Bestimmung des T790M-Mutationsstatus von Tumor-DNA (aus einer Gewebe- oder Plasmaprobe) dürfen verwendet werden.

Die empfohlene Dosierung beträgt 80 mg Osimertinib einmal täglich bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität. Eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion kann aufgrund individueller Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte erforderlich sein. Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, sollte die Dosis auf 40 mg einmal täglich reduziert werden. Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von TAGRISSO®. Im Falle des Verdachts auf eine Überdosierung, sollte die Behandlung mit TAGRISSO® unterbrochen und eine symptomatische Therapie eingeleitet werden.

Die Anwendung bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird nicht empfohlen. Ebenso sollte die Behandlung von Patienten mit schwerer und terminaler Niereninsuffizienz mit Vorsicht erfolgen.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneistoffes. Johanniskraut darf nicht zusammen mit TAGRISSO® angewendet werden.

Eine schwere, lebensbedrohliche oder tödliche interstitielle Lungenerkrankung (ILD) bzw. ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z.B. Pneumonitis) wurden in klinischen Studien bei Patienten beobachtet, die mit TAGRISSO® behandelt wurden. Um eine ILD auszuschließen, sollte eine sorgfältige Prüfung aller Patienten mit einem akuten Auftreten und/oder einer ungeklärten Verschlechterung von Atemwegssymptomen (Atemnot, Husten und Fieber) erfolgen. Die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte unterbrochen werden, solange das Untersuchungsergebnis dieser Symptome aussteht. Falls eine ILD diagnostiziert wird, sollte TAGRISSO® dauerhaft abgesetzt und eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung eingeleitet werden.

Bei Patienten, die mit TAGRISSO® behandelt werden, kommt eine Verlängerung des QTc-Intervalls vor. Die Behandlung sollte dauerhaft abgesetzt werden bei Patienten, bei denen es zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls in Kombination mit einem der folgenden Befunde kommt: Torsade de pointes, polymorphe ventrikuläre Tachykardie, Anzeichen/Symptome einer schwerwiegenden Arrhythmie.

TAGRISSO® sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Patientin erfordert die Behandlung mit Osimertinib. Gleichsam sollte das Stillen während der Behandlung mit TAGRISSO® unterbrochen werden.

Im Rahmen des EU-Zulassungsprozesses kam das Committee for Medicinal Products for Human Use zu dem Schluss, dass für TAGRISSO® keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen notwendig sind, die über Hinweise in der Produktinformation hinausgehen.