

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: 28.04.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	9
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	10
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	12
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	9
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	9
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	10
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Mortalität	15
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Morbidität.....	16
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	20
Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	21
Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-13: Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib.....	26
Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	31
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	32
Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
bzw.	Beziehungsweise
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	Best Supportive Care
ca.	Circa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
ctDNA	Circulating Tumor DNA (Zirkulierende Tumor DNA)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCO	Datenschnitt
d.h.	Das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
EU	Europäische Union
ggf.	Gegebenenfalls
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IDR	Inzidenzdichteverhältnis
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mg	Milligramm
mOS	Medianes Gesamtüberleben
mPFS	Medianes progressionsfreies Überleben
MWD	Mittelwertdifferenz
NC	Nicht berechenbar
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Response Rate (Objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PFS2	Progression Free Survival 2 (Progressionsfreies Überleben 2; Zeit bis zum zweiten Progress)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event)
TDT	Zeit bis zum Therapieabbruch
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)
TKD	Tyrosinkinasedomäne
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TSST	Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (oder Tod)
u.a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event)
vs.	Versus
VAS	Visuelle Analogskala
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
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.

Präambel

Seit dem 02.02.2016 ist Osimertinib für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) in der Europäischen Union (EU) zugelassen. Das vorliegende Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V bezieht sich auf das zugelassene Anwendungsgebiet. Die initiale Zulassung 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) vorlegt. Auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 15.12.2016 die Geltungsdauer des Beschlusses vom 15.09.2016 über die Nutzenbewertung von Osimertinib befristet. Gemäß den Tragenden Gründen soll bis zum 30.04.2017 ein Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V eingereicht werden, welches auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie AURA3 basiert. Die Auflage der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ wurde nun bereits mit den AURA3-Daten erfüllt und die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) empfiehlt mit der positiven Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Opinion vom 23.02.2017 die Konversion zu einer „Vollzulassung“. Diese wurde am 24.04.2017 durch die EU Kommission erteilt. Im vorliegenden Nutzendossier werden zusätzlich zu den Ergebnissen der AURA3-Studie überarbeitete Daten des adjustierten historischen Vergleichs, der bereits im Dossier zur ersten Nutzenbewertung von Osimertinib eingereicht wurde, vorgelegt. In diesem werden EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-vorbehandelte progrediente Patienten mit NSCLC und einer nachgewiesenen T790M-Mutation unter Osimertinib-Behandlung gegenüber einer vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT; Cisplatin plus Pemetrexed) bewertet. Im Vergleich zum ersten Dossier konnte hier mit reiferen Daten und unter Berücksichtigung der Anmerkungen aus dem ersten Verfahren von Seiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des G-BA ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden.

Patienten mit einem EGFR-mutationspositiven Lungenkarzinom werden laut der aktuellen S3-Leitlinie mit einem EGFR-TKI (Afatinib, Erlotinib oder Gefitinib) behandelt. Trotz hoher Ansprechraten erfahren die meisten Patienten nach ca. neun bis 14 Monaten eine Krankheitsprogression aufgrund einer erworbenen TKI-Resistenz. Bei etwa 50 bis 60% der Patienten ist diese Resistenz auf eine T790M-Mutation zurückzuführen. Dies betrifft in Deutschland im Mittel 1.187 Patienten (im Abschnitt 3.2.4 des Moduls 3A des vorliegenden Dossiers). Neben dieser erworbenen Resistenzmutation kann eine T790M-Mutation in seltenen Fällen bereits bei Patienten vorliegen, die noch keine Therapie mit einem EGFR-TKI erhalten haben (Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation). Die Anzahl der Patienten innerhalb dieser Teilpopulation liegt gemäß G-BA Beschluss vom 15.09.2016 bei insgesamt 10-50 Patienten. Diese geringe Anzahl der Patienten spiegelt sich auch in der Versorgungsrealität wider, da sie selten und in den meisten Fällen nur mit hochsensitiven Testverfahren, die nicht dem Versorgungsalltag entsprechen, identifiziert werden können.

Die Entscheidung der EMA, Osimertinib nicht nur für EGFR-TKI-vorbehandelte Patienten, sondern auch für die wenigen Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation zuzulassen, basierte neben dem Wirkungsmechanismus auch auf der Annahme, dass infolge der T790M-Mutation die bisher verfügbaren EGFR-TKI keine Behandlungsoption darstellen, und dass die Ansprechraten unter einer Osimertinib-Therapie besser sind als bei einer Chemotherapie bei Patienten mit EGFR-mutationspositivem NSCLC. Die molekularen Veränderungen bei einer T790M-Mutation bewirken eine Resistenz gegenüber bisherigen TKI sodass diese dementsprechend nicht mehr hinreichend am EGFR binden können. Die EMA folgert, dass es sich bei Osimertinib unabhängig von der Vorbehandlung und Therapielinie um eine geeignete Behandlungsalternative für Patienten mit einer T790M-Mutation handelt.

Aufgrund der äußerst niedrigen Prävalenz von Patienten mit einer nachgewiesenen *de novo* T790M-Mutation ist die Durchführung einer separaten Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib in dieser Patientenpopulation nicht zielführend, da diese aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht die geforderte Power zum Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede bei patientenrelevanten Endpunkten aufweisen und somit keine validen Ergebnisse liefern kann. Die Durchführung einer separaten Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit von Osimertinib in dieser Patientenpopulation bestätigt wird, wäre somit nicht nur überaus schwer zu realisieren, sondern auch noch langandauernd.

Die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, die zu Osimertinib für Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation vorliegen, stammen aus einer Kohorte der AURA-Studie (Phase-I), in der nicht vorbehandelte Patienten mit einer nachgewiesenen EGFR-Mutation zulassungskonform 80 mg Osimertinib täglich als Erstlinientherapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC erhalten haben. Aus dieser Kohorte liegen Daten von lediglich vier Patienten vor, welche AstraZeneca bereits im ersten Bewertungsverfahren von Osimertinib aufgearbeitet hat. Neuere Daten liegen nicht vor, wie die systematische Informationsbeschaffung im Abschnitt 4.3.2 des Moduls 4A des vorliegenden Dossiers ergab. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib in der Erstlinienbehandlung bei nicht vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EGFR-Mutation wird derzeit im Rahmen einer confirmatorischen, randomisierten und kontrollierten Phase-III-Studie (FLAURA (D5160C00007)) untersucht. Die jedoch sehr niedrige Prävalenz einer *de novo* T790M-Mutation lässt auch mit dieser Studie nur eine eingeschränkte Interpretation der Daten für diese Patienten erwarten.

Unter Berücksichtigung der oben dargestellten Punkte wird im vorliegenden Dossier auf eine separate Darstellung der Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation verzichtet. Die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Daten sowie der gezeigte Zusatznutzen von Osimertinib gelten für die gesamte zugelassene Patientenpopulation.

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.Buechner@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:	TAGRISO®
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 oraler, selektiver und irreversibler Inhibitor der Tyrosinkinasedomäne mutierten Varianten des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors, welche sowohl aktivierende Mutationen als auch die T790M-Mutation tragen.

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, welche zur gesteigerten Proliferation der Tumore führt. Die Hemmung eines überaktivierten EGFR durch derzeit verfügbare Tyrosinkinaseinhibitoren hat sich beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) als wirksamer zielgerichteter Therapieansatz erwiesen.

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. Infolgedessen wird die TKI-Bindung blockiert, und die Wirksamkeit der TKI nimmt ab.

Im Vergleich zu Chemotherapeutika und anderen bislang zur Therapie des NSCLC zugelassenen Wirkstoffen stellt die Behandlung mit Osimertinib die einzige zielgerichtete Therapie dar, bei der auch bei Vorliegen der T790M-Mutation EGFR-TKD inhibiert wird. Aufgrund der kovalenten Bindung an das Cystein 797 ist diese Inhibition irreversibel. Osimertinib weist eine sehr hohe Bindungsaffinität gegenüber mutationspositiven EGFR-Varianten auf und inhibiert diese selektiv. Die Aktivität der Wildtypform wird hingegen nur marginal beeinflusst. Zudem überwindet Osimertinib die Blut-Hirn-Schranke und zeigt gute intrakranielle Wirksamkeit.

Mit Osimertinib steht für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR erstmalig eine zielgerichtete, effektive und zugleich gut verträgliche orale Therapieoption zur Verfügung. Damit schließt Osimertinib eine Lücke in der bisherigen Versorgungslandschaft und bietet Ärzten und Patienten eine neue und wichtige Therapieoption.

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
TAGRISSE [®] ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors	02.02.2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

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 NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR	Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

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

Für Patienten, die nach einer EGFR-TKI-Behandlung eine Krankheitsprogression erfahren haben und bei denen die T790M-Mutation nachgewiesen werden konnte, hat der G-BA in den Beratungsgesprächen vom 09.04.2015 bzw. vom 10.02.2016 und in den entsprechenden Niederschriften zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV folgende Auswahl zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) benannt:

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)

oder gegebenenfalls

Best Supportive Care (BSC) für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, als Alternative für eine weitere Chemotherapie

b. Für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt: Best Supportive Care

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Bestätigung der Festlegung der obengenannten zVT erfolgte mit dem Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Osimertinib vom 15.09.2016. Da seitdem keine neuen Arzneimittel zur Behandlung der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des EGF-Rezeptors zugelassen wurden und sich der Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse bezüglich der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel nicht maßgeblich verändert hat, geht AstraZeneca davon aus, dass die vom G-BA festgelegte zVT für das vorliegende Dossier weiterhin gültig ist.

Die Herleitung des Zusatznutzens erfolgt im vorliegenden Dossier auf Basis der Daten der Phase-III-Studie AURA3, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib gegenüber der Kombinationschemotherapie nach Maßgabe des Arztes untersucht wird. In dieser Studie durfte der Arzt aus den folgenden Optionen auswählen:

- Cisplatin + Pemetrexed
- Carboplatin + Pemetrexed
- ggf. anschließend jeweils eine Mono-Erhaltungstherapie mit Pemetrexed

AstraZeneca folgt mit der Darstellung der vergleichenden Daten gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed bzw. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed der für Osimertinib festgelegten zVT. Beide Therapieregime entsprechen dem leitliniengerechten Versorgungsalltag in Deutschland. Die im vorliegenden Dossier dargelegte Evidenz eignet sich somit vollumfänglich zur Ableitung des Zusatznutzens für das hier zu bewertende Arzneimittel nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.

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)

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes: Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed) bei der Behandlung von EGFR-TKI-erfahrenen Patienten mit NSCLC und bestätigter T790M-Mutation wurden die Ergebnisse der randomisierten und kontrollierten Phase-III-Studie AURA3 (D5160C00003) herangezogen. Unterstützend wird der überarbeitete und aktualisierte adjustierte historische Vergleich aus Daten der einarmigen Studien AURAex (D5160C00001, Phase II) und AURA2 (D5160C00002), sowie dem Kontrollarm aus der randomisierten vergleichenden Studie IMPRESS (D791LC00001) präsentiert, der die Anmerkungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus dem Verfahren vom 15.03.2016 zusätzlich berücksichtigt. Darüber hinaus werden Daten der AURA3-Studie zur intrakraniellen Wirksamkeit von Osimertinib dargestellt. Diese basieren auf einer Auswertung von Patienten der AURA3-Studie, die bei Studienbeginn messbare und/oder nicht messbare asymptomatische Hirnmetastasen aufwiesen.

Mortalität

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Mortalität

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT
Gesamtüberleben	<u>AURA3 DCO2:</u> n (%): 24,7 vs. 28,6 mOS: NC vs. NC HR (95%-KI): 0,74 (0,50; 1,10); p=0,130
	<u>Adjustierter historischer Vergleich:</u> n (%):43,5 vs. 71,7 mOS: 26,5 vs. 14,1 HR (95%-KI): 0,459 (0,279; 0,754); p=0,0025
DCO: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mOS: Medianes Gesamtüberleben; NC: nicht berechenbar; vs.: Versus; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Datenschnitt DCO2: 02.09.2016	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bis zum Datenschnitt (DCO2) waren im Osimertinib-Arm 24,7% der Patienten und 28,6% der Patienten im Chemotherapie-Arm (Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed) verstorben. Dies entspricht einem Hazard Ratio (HR) von 0,74 (95%-KI: (0,50; 1,10); $p=0,130$) und einem um 26% verringerten Sterberisiko zugunsten von Osimertinib. Es ist zu berücksichtigen, dass der Behandlungseffekt von Osimertinib in der AURA3-Studie unterschätzt wurde, da im Vergleichsarm nach einem Krankheitsprogress ein Wechsel zu der Osimertinib-Behandlung erlaubt war und dieser bei 67,1% der Patienten erfolgte. Um diesen Effekt abzuschätzen, werden ergänzend überarbeitete Daten aus dem adjustierten historischen Vergleich auf Basis der Phase-II-Studien zu Osimertinib und des Vergleichsarms der IMPRESS-Studie – entsprechend einer der vom G-BA vorgegebenen zVT (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes) – dargestellt, welche hinsichtlich des Cross-Overs nicht verzerrt sind. Die Ergebnisse zur *Mortalität* aus dem adjustierten historischen Vergleich zeigen mit einem Hazard Ratio von 0,459 ($p=0,0025$) einen deutlichen Effekt zugunsten von Osimertinib. Der in der AURA3-Studie beobachtete numerische Vorteil wird durch diese Auswertung bestätigt: Insgesamt weisen die hier präsentierten Daten auf einen deutlichen Überlebensvorteil unter der Behandlung mit Osimertinib im Vergleich zur zVT hin.

Morbidität

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Morbidität

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	
Progressionsfreies Überleben	<u>AURA3 DCO1:</u> mPFS: 10,05 vs. 4,37 Monate HR (95%-KI): 0,37 (0,29; 0,48); $p<0,001$	
	<i>Intrakranielle Wirksamkeit</i> mPFS: 11,7 vs. 5,6 Monate HR (95%-KI): 0,32 (0,15; 0,69); $p=0,004$	
Objektive Ansprechrate	<u>AURA3 DCO1:</u> n (%): 70,6 vs. 31,4 OR (95%-KI): 5,24 (3,40; 8,20); $p<0,001$	
	<i>Intrakranielle Wirksamkeit</i> n (%): 40,0 vs. 17,1 OR (95%-KI): 3,24 (1,33; 8,81); $p=0,014$	
Krankheitskontrollrate	<u>AURA3 DCO1:</u> n (%): 93,2 vs. 74,3 OR (95%-KI): 4,74 (2,63; 8,79); $p<0,001$	
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	<u>AURA3 DCO1:</u>	
	<u>Bis Woche 24</u>	<u>Bis Therapieabbruch</u>
Dysphagie	MWD (95%): -4,25 (-6,54; -1,97); $p<0,001$ HR (95%-KI): 0,39 (0,28; 0,55); $p<0,001$ OR (95%-KI): 3,15 (0,74; 14,86); $p=0,121$	MWD (95%): NC (NC; NC); $p=NC$ HR (95%-KI): 0,43 (0,30; 0,61); $p<0,001$ OR (95%-KI): 4,90 (1,11; 26,70); $p=0,035$

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	
Dyspnoe	MWD (95%): -7,36 (-10,05; -4,67); p<0,001 HR (95%-KI): 0,43 (0,32; 0,58); p<0,001 OR (95%-KI): 2,62 (1,53; 4,56); p<0,001	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,45 (0,34; 0,62); p<0,001 OR (95%-KI): 3,87 (2,23; 6,90); p<0,001
Haarausfall	MWD (95%): -4,26 (-6,50; -2,02); p<0,001 HR (95%-KI): 0,43 (0,29; 0,64); p<0,001 OR (95%-KI): 2,20 (0,76; 6,70); p=0,148	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,47 (0,31; 0,71); p<0,001 OR (95%-KI): 3,00 (1,02; 9,50); p=0,046
Hämoptyse	MWD (95%): -1,21 (-2,09; -0,33); p=0,007 HR (95%-KI): 0,44 (0,25; 0,75); p=0,003 OR (95%-KI): 7,20 (1,09; 64,59); p=0,040	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,57 (0,31; 1,07); p=0,080 OR (95%-KI): 7,20 (1,09; 64,59); p=0,040
Husten	MWD (95%): -6,10 (-9,43; -2,77); p<0,001 HR (95%-KI): 0,73 (0,52; 1,05); p=0,087 OR (95%-KI): 1,57 (0,91; 2,70); p=0,103	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,75 (0,53; 1,08); p=0,117 OR (95%-KI): 2,51 (1,46; 4,37); p<0,001
Periphere Neuropathie	MWD (95%): -2,80 (-5,59; -0,02); p=0,049 HR (95%-KI): 0,80 (0,58; 1,13); p=0,204 OR (95%-KI): 2,56 (1,09; 6,25); p=0,031	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,85 (0,60; 1,22); 0,379 OR (95%-KI): 3,33 (1,39; 8,45); p=0,007
Schmerzen im Arm oder in der Schulter	MWD (95%): -4,12 (-7,08; -1,15); p=0,007 HR (95%-KI): 0,77 (0,54; 1,11); p=0,160 OR (95%-KI): 1,05 (0,52; 2,10); p=0,889	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,84 (0,58; 1,23); p=0,370 OR (95%-KI): 3,00 (1,49; 6,18); p=0,002
Schmerzen in anderen Körperteilen	MWD (95%): -4,64 (-7,93; -1,35); p=0,006 HR (95%-KI): 0,66 (0,48; 0,92); p=0,013 OR (95%-KI): 1,79 (0,98; 3,31); p=0,058	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,70 (0,50; 0,98); p=0,035 OR (95%-KI): 2,94 (1,58; 5,58); p<0,001
Schmerzen in der Brust	MWD (95%): -5,77 (-8,53; -3,01); p<0,001 HR (95%-KI): 0,48 (0,34; 0,67); p<0,001 OR (95%-KI): 1,55 (0,78; 3,07); p=0,211	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,53 (0,38; 0,75); p<0,001 OR (95%-KI): 2,51 (1,26; 5,08); p=0,008
Schmerzmedikation	MWD (95%): 2,35 (-4,21; 8,92); p=0,479 HR (95%-KI): 1,08 (0,62; 1,94); p=0,778 OR (95%-KI): 0,54 (0,12; 2,40); p=0,409	MWD (95%): -1,07 (-9,10; 6,97); p=0,793 HR (95%-KI): 1,12 (0,62; 2,09); p=0,714 OR (95%-KI): 0,90 (0,28; 3,13); p=0,856
Wunder Mund	MWD (95%): -3,00 (-5,75; -0,25); p=0,032 HR (95%-KI): 0,75 (0,55; 1,04); p=0,081 OR (95%-KI): 1,77 (0,57; 5,64); p=0,320	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,79 (0,57; 1,10); p=0,155 OR (95%-KI): 4,00 (1,18; 15,30); p=0,026
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	<u>AURA3 DCO1:</u>	
	<u>Bis Woche 24</u>	<u>Bis Therapieabbruch</u>
Fatigue	MWD (95%): -10,49 (-14,62; -6,36); p<0,001 HR (95%-KI): 0,71 (0,52; 0,99); p=0,043 OR (95%-KI): 2,89 (1,74; 4,90); p<0,001	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,70 (0,50; 1,00); p=0,049 OR (95%-KI): 4,37 (2,55; 7,73); p<0,001
Übelkeit und Erbrechen	MWD (95%): -5,54 (-7,96; -3,12); p<0,001 HR (95%-KI): 0,45 (0,32; 0,65); p<0,001 OR (95%-KI): 4,82 (2,02; 12,02); p<0,001	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,35 (0,24; 0,52); p<0,001 OR (95%-KI): 6,67 (2,75; 17,18); p<0,001
Schmerzen	MWD (95%): -5,85 (-9,80; -1,91); p=0,004 HR (95%-KI): 0,79 (0,56; 1,14); p=0,207 OR (95%-KI): 1,91 (1,10; 3,32); p=0,021	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,90 (0,61; 1,36); p=0,609 OR (95%-KI): 2,84 (1,63; 5,05); p<0,001
Appetitverlust	MWD (95%): -8,23 (-12,88; -3,59); p<0,001 HR (95%-KI): 0,53 (0,37; 0,77); p<0,001 OR (95%-KI): 2,80 (1,46; 5,52); p=0,002	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,50 (0,34; 0,74); p<0,001 OR (95%-KI): 3,85 (1,97; 7,83); p<0,001
Diarrhö	MWD (95%): 8,07 (4,83; 11,30); p<0,001 HR (95%-KI): 2,47 (1,62; 3,92); p<0,001 OR (95%-KI): 0,37 (0,15; 0,89); p=0,027	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 3,77 (2,17; 7,19); p<0,001 OR (95%-KI): 1,00 (0,42; 2,38); p=1,000

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	
Dyspnoe	MWD (95%): -6,79 (-10,83; -2,75); p=0,001 HR (95%-KI): 0,58 (0,39; 0,87); p=0,009 OR (95%-KI): 1,99 (1,10; 3,71); p=0,024	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,63 (0,40; 1,02); p=0,060 OR (95%-KI): 4,30 (2,27; 8,54); p<0,001
Finanzielle Schwierigkeiten	MWD (95%): -3,17 (-7,03; 0,69); p=0,107 HR (95%-KI): 0,61 (0,40; 0,95); p=0,029 OR (95%-KI): 1,83 (0,85; 3,99); p=0,121	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,71 (0,43; 1,23); p=0,217 OR (95%-KI): 4,03 (1,79; 9,61); p<0,001
Schlaflosigkeit	MWD (95%): -7,59 (-11,77; -3,40); p<0,001 HR (95%-KI): 0,57 (0,39; 0,86); p=0,007 OR (95%-KI): 3,09 (1,66; 5,95); p<0,001	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,68 (0,45; 1,07); p=0,096 OR (95%-KI): 5,43 (2,82; 11,05); p<0,001
Verstopfung	MWD (95%): -5,79 (-9,55; -2,03); p=0,003 HR (95%-KI): 0,52 (0,35; 0,76); p=0,001 OR (95%-KI): 1,74 (0,84; 3,66); p=0,138	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,54 (0,36; 0,85); p=0,008 OR (95%-KI): 3,43 (1,60; 7,69); p=0,001
DCO: Datenschnitt; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mPFS: Medianes progressionsfreies Überleben; n: Prozentualer Anteil der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind; MWD: Mittelwertdifferenz; NC: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; vs.: Versus; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Datenschnitt DCO1: 15.04.2016		

Für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* (PFS) zeigten sich erhebliche Vorteile zugunsten von Osimertinib. Im Osimertinib-Arm wurde zum ersten Datenschnitt ein medianes PFS von 10,05 Monaten gegenüber lediglich 4,37 Monaten im Chemotherapie-Arm (HR (95%-KI): 0,37 (0,29; 0,48); p<0,001) erreicht. Dies ist insofern bemerkenswert, als dass 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. Die statistisch signifikante Überlegenheit von Osimertinib entspricht einer Risikoreduktion um 63% für das Auftreten eines Tumorprogresses. Zudem konnte AstraZeneca anhand eines Regressionsmodells zeigen, dass für progrediente Patienten im Vergleich zu nicht-progredienten Patienten das Risiko zu versterben auf mindestens das 6-fache erhöht war. Auch bezogen auf Hirnmetastasen wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS bei Patienten unter Osimertinib im Vergleich zur zVT beobachtet (HR (95%-KI): 0,32 (0,15; 0,69); p=0,004). Ein Progress der Hirnmetastasen erfolgte im Osimertinib-Arm 6,1 Monate später als im Vergleichsarm (11,7 vs. 5,6 Monate).

Konsistent zu PFS zeigte sich in Bezug auf die *Zeit bis zur ersten Folgetherapie* (TFST) sowie *Zeit bis zum Therapieabbruch* (TDT) ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib. Das Risiko eine erste Folgetherapie zu erhalten, war im Beobachtungszeitraum unter Osimertinib im Vergleich zu der zVT um 76%, das Risiko eines Therapieabbruchs um 79% statistisch signifikant reduziert. Die *Zeit bis zum zweiten Progress* (PFS2) sowie die *Zeit bis zur zweiten Folgetherapie* (TSST) waren in den beiden Behandlungsarmen nicht signifikant unterschiedlich.

Des Weiteren wurden auch für die Endpunkte *objektive Ansprechrates* (ORR) und *Krankheitskontrollrate* (DCR) signifikante Vorteile zugunsten von Osimertinib beobachtet. Unter der Osimertinib-Therapie wurde bei einem größeren Anteil der Patienten ein Tumor-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ansprechen beobachtet (70,6% vs. 31,4%). Die Wahrscheinlichkeit ein Tumoransprechen zu erreichen war für Patienten unter Osimertinib fünfmal höher als unter der zVT (OR (95%-KI): 5,24 (3,40; 8,20); $p < 0,001$) und somit signifikant. Konsistent dazu wurde auch eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der objektiven Ansprechrates der ZNS-Metastasen bei Patienten unter Osimertinib im Vergleich zur zVT beobachtet (OR (95%-KI): 3,24 (1,33; 8,81); $p = 0,014$). Zusätzlich zu der erheblich höheren Ansprechrates als unter der Chemotherapie wurde auch eine deutlich höhere Krankheitskontrollrate gegenüber der zVT beobachtet (93,2% vs. 74,3%). Dieser Vorteil zugunsten von Osimertinib war statistisch signifikant (OR (95%-KI): 4,74 (2,63; 8,79); $p < 0,001$).

Die Wirksamkeit der Osimertinib-Therapie war mit einer bemerkenswerten Symptomkontrolle assoziiert. Die Ergebnisse aus den Fragebögen EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 zeigen eine Verbesserung bei einer Vielzahl der vor dem Hintergrund der Erkrankung relevanten Symptome, sowie eine im Studienverlauf deutlich verlängerte Symptomkontrolle bei Patienten des Osimertinib-Arms auf.

Für die anhand des EORTC QLQ-LC13 erfassten Symptome *Dyspnoe, Dysphagie, Haarausfall, Hämoptyse, Husten, periphere Neuropathie*, sowie *Schmerzen im Arm oder in der Schulter, Schmerzen in der Brust, Schmerzen in anderen Körperteilen* und *wunder Mund* konnte in der Zeit von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 eine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderung zugunsten von Osimertinib beobachtet werden. Der weitestgehend positive Effekt von Osimertinib auf die Krankheitssymptomatik zeigte sich auch in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens zehn Punkte. Eine Verschlechterung der Symptome *Dysphagie, Dyspnoe, Haarausfall, Hämoptyse, Schmerzen in anderen Körperteilen* und *Schmerzen in der Brust* trat bei Patienten unter Chemotherapie häufiger und zudem bei Patienten unter Osimertinib statistisch signifikant später auf. Die Chance auf eine Verbesserung der *Dyspnoe, Hämoptyse* und *periphere Neuropathie* um mindestens zehn Punkte war für Patienten des Osimertinib-Arms sogar höher.

Auch für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich fast durchgängig eine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderung zugunsten von Osimertinib. In den Symptomskalen *Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Dyspnoe, Schmerzen, Schlaflosigkeit* und *Verstopfung* konnte in der Zeit von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 eine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderung zugunsten von Osimertinib beobachtet werden. Einzig für das Symptom *Diarrhö* wurde für Patienten des Osimertinib-Arms eine Verschlechterung im Vergleich zur Baseline festgestellt, während sich dieses Symptom bei Patienten des Chemotherapie-Arms verbesserte. Eine Verschlechterung um mindestens zehn Punkte ergab sich für die Symptomskalen *Fatigue* und *Übelkeit und Erbrechen* sowie für die Einzelsymptome *Appetitverlust, Dyspnoe, finanzielle Schwierigkeiten, Schlaflosigkeit* und *Verstopfung*, welche bei Patienten unter Chemotherapie häufiger und bei Patienten unter Osimertinib statistisch signifikant später auftraten. Nur bei dem Symptom *Diarrhö* trat der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens einer Verschlechterung um mindestens zehn Punkte im Osimertinib-Arm statistisch signifikant früher ein als im Chemotherapie-Arm. Eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte wurde

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

in den Symptomskalen *Fatigue*, *Übelkeit und Erbrechen* und *Schmerzen* sowie in den Einzelsymptomen *Appetitverlust*, *Dyspnoe* und *Schlaflosigkeit* wurde bei einem größeren Anteil der Patienten des Osimertinib-Arms beobachtet, somit war die Chance auf eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte unter Osimertinib statistisch signifikant höher.

Um den Einfluss der Cross-Over-Patienten aus dem Chemotherapie-Arm in den Osimertinib-Arm in dem Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 zu bewerten, wurde zusätzlich eine Analyse durchgeführt, die sämtliche Patienten (gemäß der Baseline-Score-Bedingungen) bis zum Zeitpunkt des Abbruchs ihrer randomisierten Therapie einschließt, wodurch Patienten mit einem Therapiewechsel keine Daten ab diesem Zeitpunkt mehr liefern können. Diese Ergebnisse ergeben in der Gesamtschau ein ähnliches Bild wie die Daten aus der Auswertung bis Woche 24 und stützen die Aussagen zur Symptomatik.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	
EORTC QLQ-C30	<u>AURA3 DCO1:</u>	
	<u>Bis Woche 24</u>	<u>Bis Therapieabbruch</u>
Globaler Gesundheitsstatus	MWD (95%): 9,05 (5,42; 12,68); p<0,001 HR (95%-KI): 0,67 (0,47; 0,96); p=0,031 OR (95%-KI): 2,66 (1,50; 4,93); p<0,001	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,70 (0,48; 1,05); p=0,083 OR (95%-KI): 3,70 (2,03; 7,18); p<0,001
Physische Funktion	MWD (95%): 7,88 (4,38; 11,38); p<0,001 HR (95%-KI): 0,51 (0,35; 0,76); p<0,001 OR (95%-KI): 3,95 (1,97; 8,67); p<0,001	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,60 (0,39; 0,94); p=0,026 OR (95%-KI): 5,49 (2,61; 13,05); p<0,001
Rollen-funktion	MWD (95%): 11,24 (6,59; 15,89); p<0,001 HR (95%-KI): 0,52 (0,38; 0,73); p<0,001 OR (95%-KI): 4,04 (2,09; 8,22); p<0,001	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,52 (0,37; 0,75); p<0,001 OR (95%-KI): 6,14 (3,05; 13,32); p<0,001
Emotionale Funktion	MWD (95%): 4,62 (1,55; 7,69); p=0,003 HR (95%-KI): 0,60 (0,39; 0,94); p=0,026 OR (95%-KI): 1,91 (1,10; 3,39); p=0,021	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,88 (0,52; 1,59); p=0,667 OR (95%-KI): 2,99 (1,69; 5,42); p<0,001
Kognitive Funktion	MWD (95%): 5,97 (3,04; 8,89); p<0,001 HR (95%-KI): 0,54 (0,38; 0,77); p<0,001 OR (95%-KI): 1,61 (0,87; 3,03); p=0,133	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,63 (0,43; 0,94); p=0,024 OR (95%-KI): 2,94 (1,55; 5,78); p<0,001
Soziale Funktion	MWD (95%): 7,75 (3,92; 11,57); p<0,001 HR (95%-KI): 0,65 (0,45; 0,95); p=0,026 OR (95%-KI): 3,89 (2,05; 7,63); p<0,001	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,66 (0,45; 1,00); p=0,048 OR (95%-KI): 4,64 (2,43; 9,14); p<0,001
EQ-5D	<u>AURA3 DCO1:</u>	
	<u>Bis Woche 24</u>	<u>Bis Therapieabbruch</u>
VAS	HR (95%-KI): 0,72 (0,51; 1,04) ; p=0,079 OR (95%-KI): 1,92 (1,08; 3,54); p=0,0248	HR (95%-KI): 0,84 (0,57; 1,29); p=0,427 OR (95%-KI): 4,94 (2,51; 10,71); p<0,001
DCO: Datenschnitt; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; NC: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Datenschnitt DCO1: 15.04.2016		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die anhand des EORTC QLQ-C30 erfasst wurde zeigte sich in dem Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 fast durchgängig eine statistisch signifikante Überlegenheit von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Skalen *globaler Gesundheitsstatus*, *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *emotionale Funktion*, *kognitive Funktion* und *soziale Funktion* des EORTC QLQ-C30 konnte in der Zeit von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 eine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderung zugunsten von Osimertinib beobachtet werden.

Eine Verschlechterung um mindestens zehn Punkte der Skalen *globaler Gesundheitsstatus*, *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *emotionale Funktion*, *kognitive Funktion* und *soziale Funktion* trat bei Patienten im Chemotherapie-Arm häufiger und zu einem statistisch signifikant früheren Zeitpunkt im Vergleich zum Osimertinib-Arm auf.

Darüber hinaus bestand für die Skalen *globaler Gesundheitsstatus*, *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *emotionale Funktion* und *soziale Funktion* für Patienten des Osimertinib-Arms eine statistisch signifikant höhere Chance auf eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte im Vergleich zur zVT. Lediglich in der Skala *kognitive Funktion* wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

Die Analysen der bis zum Therapieabbruch erhobenen Daten sind in der Gesamtschau mit den Ergebnissen bis zur Woche 24 konsistent und stützten die Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Der positive Effekt von Osimertinib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bestätigte sich auch in der Analyse der EQ-5D-VAS. Eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte trat bei Patienten im Osimertinib-Arm in den Zeiträumen bis zur Woche 24 sowie bis zum Therapieabbruch statistisch signifikant häufiger im Vergleich zum Chemotherapie-Arm auf. Der numerische Vorteil von Osimertinib in der Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte war jedoch in beiden Zeiträumen nicht statistisch signifikant.

Sicherheit

Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT
UE	<u>AURA3 DCO2:</u> n (%): 97,8 vs. 99,3 OR (95%-KI): 0,34 (0,02; 2,00); p=0,259 HR (95%-KI): 0,52 (0,42; 0,65); p<0,001 IDR (95%-KI): 0,294 (0,240; 0,362); p<0,001
SUE	<u>AURA3 DCO2:</u> n (%): 23,3 vs. 25,7 OR (95%-KI): 0,88 (0,55; 1,42); p=0,587 HR (95%-KI): 0,47 (0,31; 0,73); p<0,001 IDR (95%-KI): 0,408 (0,272; 0,622); p<0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT
UE, die zum Therapieabbruch führten	<u>AURA3 DCO2:</u> n (%): 7,9 vs. 11,0 OR (95%-KI): 0,69 (0,35; 1,40): p=0,299 HR (95%-KI): 0,42 (0,21; 0,84); p=0,015 IDR (95%-KI): 0,322 (0,168; 0,633); p=0,001
UE mit CTCAE Grad ≥ 3	<u>AURA3 DCO2:</u> n (%): 29,4 vs. 47,1 OR (95%-KI): 0,47 (0,31; 0,72); p<0,001 HR (95%-KI): 0,31 (0,22; 0,43); p<0,001 IDR (95%-KI): 0,223 (0,161; 0,310); p<0,001
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; n: Prozentualer Anteil der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind;; NC: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Datenschnitt DCO2: 02.09.2016	

Unerwünschte Ereignisse wurden in beiden Behandlungsarmen für eine vergleichbare Anzahl an Patienten berichtet (Osimertinib: 97,8%; Chemotherapie: 99,3%). Da die Analyse der naiven Häufigkeit aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer der Patienten zuungunsten von Osimertinib verzerrt ist, wurden expositionszeitadjustierte Analysen durchgeführt, um den wahren Behandlungseffekt von Osimertinib zu untersuchen. Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses sowie der Inzidenzdichte ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Osimertinib (HR (95%-KI): 0,52 (0,42; 0,65); p<0,001; IDR (95%): 0,294 (0,240; 0,362); p<0,001).

In der Kategorie *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* lag bei Betrachtung der naiven Häufigkeiten ein numerischer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor, der nicht statistisch signifikant war (Osimertinib: 23,3%; Chemotherapie: 25,7%; OR (95%-KI): 0,88 (0,55; 1,42); p=0,587). Unter Berücksichtigung der expositionszeitadjustierten Analysen zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib (HR (95%-KI): 0,47 (0,31; 0,73); p<0,001; IDR (95%): 0,408 (0,272; 0,622); p<0,001).

Ein *Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen* trat im Chemotherapie-Arm im Vergleich zum Osimertinib-Arm bei Betrachtung der naiven Häufigkeiten numerisch häufiger auf (Osimertinib: 7,9%; Chemotherapie: 11,0%). Bei der Betrachtung der expositionszeitadjustierten Analysen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib (HR (95%-KI): 0,42 (0,21; 0,84); p=0,015; IDR (95%): 0,322 (0,168; 0,633); p=0,001).

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 wurden unter Osimertinib statistisch signifikant seltener berichtet (29,4% vs. 47,1%; OR (95%-KI): 0,47 (0,31; 0,72); p<0,001). Dieser deutliche Vorteil von Osimertinib bestätigte sich in den expositionszeitadjustierten Analysen (HR (95%-KI): 0,31 (0,22; 0,43); p<0,001; IDR (95%): 0,223 (0,161; 0,310); p<0,001).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 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 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

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)

Die AURA3-Studie war eine unverblindete, randomisierte, multizentrische, direkt vergleichende Phase-III-Studie. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft und ein **Hinweis** für einen Zusatznutzen abgeleitet. Lediglich für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben lag ein **Anhaltspunkt** für einen Zusatznutzen vor, da diese Daten in der AURA3-Studie durch den möglichen Therapiewechsel zuungunsten von Osimertinib verzerrt waren, sodass Ergebnisse des adjustierten historischen Vergleichs ergänzend zur Herleitung des Zusatznutzens hinzugezogen wurden.

Mortalität

Bei den beobachteten Wirksamkeitseffekten von Osimertinib hinsichtlich der Mortalität handelt es sich um eine nachhaltige und gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, was im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen Anhaltspunkt für **einen erheblichen Zusatznutzen** bedeutet. Dieser ist im Wesentlichen dadurch begründet, dass trotz der bislang kurzen Nachbeobachtungszeiten bereits ein numerischer Vorteil zugunsten von Osimertinib in der AURA3-Studie nachgewiesen und im adjustierten historischen Vergleich, in dem das Gesamtüberleben nicht durch einen Therapiewechsel verzerrt ist, ein eindeutiger signifikanter Vorteil gezeigt werden konnte.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens wurde durch die Behandlung mit Osimertinib gegenüber der zVT eine statistisch signifikante Verlängerung erzielt. Das Hinauszögern der Krankheitsprogression ist häufig mit dem Hinauszögern der tumorspezifischen Symptome assoziiert, was für den einzelnen Patienten eine herausragende Rolle in der Behandlung der Krebserkrankung spielt. Zudem konnte AstraZeneca anhand einer Assoziationsanalyse zeigen, dass für progrediente Patienten im Vergleich zu nicht-progredienten Patienten das Risiko zu versterben um mindestens das 6-fache erhöht war. Damit konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen PFS und Mortalität hergestellt werden. Ein verlängertes Überleben ohne Krankheitsprogress bedeutet darüber hinaus, dass kein erneuter Therapiewechsel, meist eine Chemotherapie, notwendig ist, welche für den Patienten häufig mit schwerwiegenden und belastenden Nebenwirkungen verbunden ist. Des Weiteren zeigen die Daten zur intrakraniellen Wirksamkeit einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Osimertinib bezogen auf den Progress der Hirnmetastasen. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt PFS ein Hinweis für **einen erheblichen Zusatznutzen**.

Ansprech- und Krankheitskontrollraten sowie Folgetherapie

ORR und DCR sind Endpunkte, die Auskunft darüber geben, inwieweit es mit der Behandlung initial gelingt, den Tumor zurückzudrängen oder sein Wachstum wenigstens zu stoppen. Osimertinib zeigt eine 5-fach höhere Ansprechrate als die Chemotherapie, sodass damit nun erstmals einer Mehrheit der Patienten Hoffnung auf ein nachhaltiges Zurückdrängen des Tumors gegeben werden kann. Des Weiteren zeigen die Daten auch statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile der ORR der ZNS-Metastasen zugunsten von Osimertinib. Zudem lässt sich mit Osimertinib nunmehr bei nahezu allen Patienten (im Gegensatz zu ca. 70% unter Chemotherapie) eine Krankheitskontrolle erreichen, d.h. wenigstens ein (zeitweiliges) Aufhalten des Tumorwachstums.

Die Ergebnisse der AURA3-Studie belegen eindeutig, dass die Behandlung mit Osimertinib zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung durch die effektive Kontrolle der Tumorlast führt, die für Patienten durch die Linderung von Krankheitssymptomen direkt spürbar ist. Sowohl für die Endpunkte ORR und DCR als auch für den Endpunkt TFST ergibt sich ein Hinweis für **einen erheblichen Zusatznutzen**.

Symptomatik

Die Reduktion tumorassoziiertes 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 leiden die 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 (einschließlich Bluthusten) und Schmerzen. Neben den immensen psychosozialen Belastungen, denen die Patienten aufgrund der Erkrankung per se ausgesetzt sind

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(z.B. lebensbedrohliche Diagnose sowie radikale, langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlung mit ungewissem Ausgang), werden die Patienten durch diese schwerwiegenden Symptome zusätzlich stark belastet.

Die im vorliegenden Dossier untersuchten Symptome stellen für den Patienten, insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Grunderkrankung, bedeutsame und belastende Symptome dar. Aufgrund der deutlichen Abschwächung schwerwiegender Symptome ergibt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse ein Hinweis für **einen beträchtlichen Zusatznutzen** für den Endpunkt Symptomatik.

Zusammenfassend geht die oben beschriebene Tumorkontrolle durch Osimertinib mit einer deutlichen Verringerung krankheitsassoziierter Symptome einher, die zudem zu einem statistisch signifikant späteren Zeitpunkt auftreten. Ein derartig deutlicher Behandlungseffekt war vor der Zulassung von Osimertinib bei Patienten mit einem EGFR-T790M-mutationspositiven NSCLC mangels effektiver Therapieoptionen in dieser Krankheits-situation nicht möglich. Somit ergibt sich für die Nutzendimension Morbidität im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV für Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichs-therapie **ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**, welcher durch eine bisher nicht erreichte spürbare Linderung der Erkrankung, insbesondere durch die Abschwächung bedeutender Symptome wie beispielsweise. Dysphagie, Dyspnoe, periphere Neuropathie und Schmerzen in der Brust sowie auch mit einer deutlichen Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens im Sinne einer erheblich höheren Ansprechrates, einer deutlich höheren Krankheitskontrollrate, einer wirksamen Behandlung von Hirnmetastasen und insbesondere auch eines deutlich verbesserten progressionsfreien Überlebens begründet wird.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die beobachteten Vorteile von Osimertinib hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stehen sowohl im Einklang mit den Ergebnissen zur Wirksamkeit und zur schnell einsetzenden und anhaltenden Linderung bedeutender Symptome und unterstreichen zudem eindrucksvoll auch die nachfolgend präsentierten Ergebnisse zur Verträglichkeit von Osimertinib.

Eine vergleichbare klinisch bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität ist für Patienten mit einem EGFR-T790M-mutationspositiven NSCLC nach Versagen einer EGFR-TKI-Behandlung in dieser besonders schweren Krankheitskonstellation bislang nicht beschrieben worden. Im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV lässt sich aus den vorgelegten Daten zur Lebensqualität **ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Sicherheit

Derzeit erhalten Patienten mit NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation nach einer Krankheitsprogression unter einer EGFR-TKI-Behandlung zumeist eine Chemotherapie, welche bekanntlich schwerwiegende Nebenwirkungen (wie z.B. gastrointestinale Beschwerden, periphere Neuropathien und/oder hämatologische Zytopenien) verursacht, die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für die Patienten sehr belastend sind und somit deren Lebensqualität erheblich beeinträchtigen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der AURA3-Studie zu unerwünschten Ereignissen ist zu berücksichtigen, dass die mediane Behandlungsdauer im Osimertinib-Arm deutlich länger als im Chemotherapie-Arm war. Somit ist ein Vergleich naiver Proportionen zuungunsten von Osimertinib verzerrt und als konservativ zu betrachten. Vor diesem Hintergrund ist es umso bemerkenswerter, dass bereits der prozentuale Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis unter Osimertinib im Vergleich zur Chemotherapie nicht erhöht, sondern numerisch verringert war. Unter Berücksichtigung der expositionszeitadjustierten Analysen ergab sich für alle Sicherheitsendpunkte, also *unerwünschte Ereignisse*, *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, *Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen* und *unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3* konsistent ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib. In der Gesamtschau profitieren die Patienten unter Osimertinib von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere auch im Sinne einer weitgehenden Vermeidung von schwerwiegenden und belastenden Nebenwirkungen. Anhand der vorgelegten Analysen lässt sich somit **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ableiten.

Fazit

Tabelle 1-13: Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität	
Gesamtüberleben	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum zweiten Progress	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Zeit bis zum Therapieabbruch	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Objektive Ansprechrate	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Krankheitskontrollrate	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	
Dysphagie	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dyspnoe	
Haarausfall	
Hämoptyse	
Husten	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens
Periphere Neuropathie	
Schmerzen im Arm oder in der Schulter	
Schmerzen in anderen Körperteilen	
Schmerzen in der Brust	
Schmerzmedikation	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	
Fatigue	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	
Schmerzen	
Appetitverlust	
Diarrhö	
Dyspnoe	
Finanzielle Schwierigkeiten	
Schlaflosigkeit	
Verstopfung	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	
Globaler Gesundheitsstatus	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Physische Funktion	
Rollenfunktion	
Emotionale Funktion	
Kognitive Funktion	
Soziale Funktion	
EQ-5D	
VAS	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Sicherheit	
UE	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
SUE	
UE, die zum Therapieabbruch führten	
UE mit CTCAE Grad ≥ 3	

In der Gesamtabwägung der vorgestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Aussagekraft der Nachweise ergibt sich für Osimertinib eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, sodass sich insgesamt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes für die Patienten im Anwendungsgebiet ableiten lässt.

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 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 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. 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.

Die in Modul 3A beschriebene Zielpopulation besteht aus erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC und einer T790M-Mutation erhielten bis zu der Zulassung von Osimertinib mangels weiterer zielgerichteter Therapien zumeist eine Chemotherapie, unter der jedoch nur unzureichende Krankheitsansprechraten erzielt werden konnten. Vor dem Hintergrund der Erkrankung stellt die Kontrolle des Tumorwachstums aber ein wichtiges Therapieziel dar, da die tumorbedingten Symptome, wie Dyspnoe, Husten, Hämoptyse und Schmerzen entscheidend durch die Größe des Tumors und dessen Ausbreitung in andere Organe bestimmt werden. Darüber hinaus belasten die krankheitsbedingten Symptome stark den Patienten und beeinträchtigen somit erheblich deren Lebensqualität.

Des Weiteren geht die Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie mit einer beträchtlichen Nebenwirkungslast, wie Übelkeit, Erbrechen, Knochenmark-Depression (mit darauffolgenden Infektionen und Blutungen), Haarausfall, Erschöpfung und peripheren Neuropathien, einher, die die Patienten in ihrem Alltag zusätzlich einschränkt.

Insbesondere eine Verlängerung des Überlebens konnte mit bisherigen Therapieoptionen nicht erreicht werden.

Eine weitere Herausforderung bei der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC ist die Therapie von Hirnmetastasen, die sich bei ca. 50% aller Patienten im Laufe der Krankheit entwickeln und mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert sind. Viele Chemotherapeutika erreichen nur minimale intrakranielle Konzentrationen, da sie nur sehr eingeschränkt dazu in der Lage sind, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden.

Osimertinib, als ein T790M-mutationsselektiver, irreversibler EGFR-TKI der „dritten Generation“, zeichnet sich durch eine höhere Bindungsaffinität sowie eine verbesserte Selektivität im Vergleich zu anderen TKI aus und inhibiert somit hocheffektiv die Aktivierung der Rezeptortyrosinkinase in dem Tumorstadium, in dem bisherige TKI sterisch dies nicht ermöglichen können. Durch seine niedrige Bindungsaffinität zur Wildtypform und strukturähnlichen Rezeptortyrosinkinasen birgt Osimertinib deutlich weniger das Potenzial für unerwünschte Nebenwirkungen im Vergleich zu den derzeit zur Verfügung stehenden Therapiealternativen. Darüber hinaus ist Osimertinib in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und so auch therapeutisch relevante Konzentrationen im Liquor zu erreichen, was sich in der guten intrakraniellen Wirksamkeit widerspiegelt.

Mit Osimertinib steht Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer positiven T790M-EGFR-Mutation eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die entscheidend dazu beiträgt, den großen therapeutischen Bedarf bei der Behandlung dieser schwerwiegenden Erkrankung zu decken. Dies spiegelt auch die Entscheidung der EMA wider, Osimertinib im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zuge eines beschleunigten Verfahrens eine „bedingte Zulassung“ zu erteilen, um dadurch eine bestehende Versorgungslücke zu schließen und den betroffenen Patienten schnellstmöglich eine wirksame Therapieoption zur Verfügung zu stellen. Osimertinib hat sich seitdem bereits als Therapie der Wahl in der relevanten Zielpopulation etabliert und wird sowohl von den nationalen als auch internationalen Leitlinien zur Therapie der Patienten mit NSCLC und einer positiven T790M-EGFR-Mutation empfohlen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-14 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)

Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit NSCLC mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR	1.027 (529-2.764)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Beschreiben Sie in Tabelle 1-15 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 1-15: 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 NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR	Zielpopulation	erheblich	1.027 (529-2.764)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

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 1-16 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 1-16: 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 NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR	97.696,87 €	51.681.645,99-270.034.157,89 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Geben Sie in Tabelle 1-17 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 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
51.681.645,99-270.034.157,89 €

Geben Sie in Tabelle 1-18 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: 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 NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR	Zielpopulation	97.696,87 €	51.681.645,99-268.861.795,41 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Geben Sie in Tabelle 1-19 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 1-18.

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
51.681.645,99-268.861.795,41 €

Geben Sie in Tabelle 1-20 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: 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 NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR	Cisplatin+ Pemetrexed	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors	72.952,20-73.148,81 €	38.591.712,81-202.183.310,95€
		Carboplatin+ Pemetrexed		78.611,45-78.715,35 €	41.585.456,88-217.569.239,05 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom					

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)

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 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 Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte unterbrochen werden, solange das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Bei Patienten mit kardiologischen Risikofaktoren und Erkrankungen mit möglichen Auswirkungen auf die linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) sollte eine kardiologische Überwachung mit Messung der LVEF zu Beginn und während der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die während der Behandlung relevante kardiologische Anzeichen/Symptome entwickeln, sollte eine kardiologische Überwachung einschließlich LVEF-Messung in Betracht gezogen werden.

Patienten mit akuten oder sich verschlimmernden Anzeichen und Symptomen, die eine Keratitis vermuten lassen, wie: Augenentzündung, Lakrimation, Lichtempfindlichkeit, Verschwommen Sehen, Augenschmerzen und/oder Augenrötung sollten umgehend an einen Augenarzt überwiesen werden.

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.