

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: 03.07.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-9: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der FLAURA-Studie	15
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	21
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel - Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel - Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	22
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie - alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
ATP	Adenosintriphosphat
bzw.	beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Komitee für Humanarzneimittel)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Europäische Organisation für die Forschung und Behandlung von Krebs)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
ILD	Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung)
inkl.	inklusive
L858R	Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mg	Milligramm
NC	Not Calculable (nicht berechenbar)
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
ORR	Objektive Response Rate (objektive Ansprechrage)
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PFS2	Second Progression-Free Survival (Zeit bis zum zweiten Progress)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13
QTc	frequenzkorrigiertes QT-Intervall

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
T790M	Exon 20 (T790M) Substitutionsmutation
TDT	Time from Randomisation to Discontinuation of Treatment or Death (Zeit bis zum Therapieabbruch)
TFST	Time to First Subsequent Therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TSST	Time to Second Subsequent Therapy (Zeit bis zur zweiten Folgetherapie)
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
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.

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
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 hoch selektiver und irreversibler Inhibitor aktivierender Mutationen des EGFR-mutationspositiven NSCLC.

Der EGFR spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der zellulären Proliferation und Apoptose. Treten aktivierende Mutationen des EGFR auf, kann es zu einer unkontrollierten Aktivierung des Rezeptors kommen. Auf diese Weise gerät die Zellproliferation außer Kontrolle und es kommt zur Tumorausbildung. Die Hemmung eines dauerhaft aktivierten EGFR durch TKI ist der wirksamste Therapieansatz beim NSCLC.

In der Therapie des EGFR-mutationspositiven NSCLC inhibiert Osimertinib die primären Tumortreiber Mutationen des EGFR ungeachtet des Vorhandenseins oder Neuauftretens der T790M-Mutation. Dieses Wirkprinzip stellt ein wesentliches Alleinstellungsmerkmal gegenüber den bisher verfügbaren EGFR-TKI der ersten und zweiten Generation dar, welche beim Vorliegen einer T790M-Mutation am mutierten Rezeptor keine klinische Wirkung besitzen.

Im Gegensatz zu konventionellen EGFR-TKI bindet Osimertinib mit deutlich geringerer Affinität an die Wildtypform des EGFR. Diese geringe Bindung resultiert in einem niedrigeren Nebenwirkungspotenzial und somit in einer besseren Verträglichkeit für die behandelten Patienten.

Eine weitere Besonderheit von Osimertinib ist die hohe Effektivität bei Hirnmetastasen, da Osimertinib die intakte Blut-Hirn-Schranke überwinden kann und somit therapeutisch bedeutsame Wirkstoffkonzentrationen im Hirn erreicht. Dadurch wird sowohl die Progression bestehender als auch die Entstehung neuer Hirnmetastasen verhindert.

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 als Monotherapie angezeigt zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).	07.06.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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
TAGRISSE [®] ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC.	02.02.2016
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	Erlotinib oder Gefitinib

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Der G-BA hat im Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV vom 09.06.2017 die zVT für Osimertinib für das Anwendungsgebiet der Erstlinienbehandlung des NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen bestimmt.

Für Osimertinib zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, deren Tumoren Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen des EGFR aufweisen, wurde im Beratungsgespräch folgende zVT benannt:

- Erlotinib oder Gefitinib oder Afatinib.

Erlotinib, Gefitinib und Afatinib werden gemäß Beratungsgespräch gleichwertig als zweckmäßige Therapieoptionen angesehen. Nationale sowie auch internationale Leitlinien empfehlen beim Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation übereinstimmend die zielgerichtete Therapie mit einem TKI. AstraZeneca hat als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet Erlotinib und Gefitinib festgelegt und folgt somit der Empfehlung des G-BA.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die kleine Gruppe von Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen wurde keine zVT festgelegt. Eine aktive Therapie ist indiziert, jedoch lässt sich aufgrund der Heterogenität der Gruppe der seltenen Mutationen kein eindeutiger Therapiestandard bestimmen. Bei diesen Patienten kommt daher eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus in Frage, die auch Erlotinib oder Gefitinib oder Afatinib enthalten kann.

Die Ableitung des patientenrelevanten Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Daten der multizentrischen, randomisierten, doppelt verblindeten Phase-III-Studie FLAURA (D5160C00007). Die FLAURA-Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib gegenüber den in der Erstlinie klinisch etablierten TKI Erlotinib und Gefitinib (siehe Modul 4).

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 Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib gegenüber der zVT (Abschnitt 1.4) erfolgt auf Grundlage der FLAURA-Studie (Tabelle 1-9).

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib. Patienten unter Osimertinib haben im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard ein um 37% reduziertes Risiko zu versterben (HR [95%-KI]: 0,63 [0,45; 0,88]; $p=0,006$). Die deutliche Reduktion des Sterberisikos zeigt sich unter Osimertinib bereits nach wenigen Wochen anhand sich frühzeitig trennender Kaplan-Meier-Kurven und bestätigt sich im weiteren Verlauf.

Morbidität

Unter Osimertinib wird für das Auftreten eines Tumorprogresses eine statistisch signifikante Risikoreduktion um 54% beobachtet (HR [95%-KI]: 0,46 [0,37; 0,57]; $p<0,001$). Mit einer annähernden Verdopplung des medianen PFS um über acht auf rund 19 Monate entspricht dies einem deutlichen Vorteil.

Dieser statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Osimertinib überträgt sich zudem auf alle Effektivitätseindpunkte über den ersten Progress hinaus (Postprogressionsendpunkte). Die Zeit bis zum Therapieabbruch (TDT) ist im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard annähernd verdoppelt (+9,2 Monate) (HR [95%-KI]: 0,48 [0,39; 0,60]; $p<0,001$). Auch die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) ist unter Osimertinib um 9,7 Monate verlängert (HR [95%-KI]: 0,50 [0,40; 0,64]; $p<0,001$). Die klare Überlegenheit gegenüber dem bisherigen Therapiestandard bestätigt sich auch in der deutlich verlängerten Zeit sowohl bis zum zweiten Progress (PFS2: Risikoreduktionen um 42%) als auch bis zur zweiten Folgetherapie (TSST: Risikoreduktionen um 41%) (PFS2: HR [95%-KI]: 0,58 [0,43; 0,78]; $p<0,001$; TSST: HR [95%-KI]: 0,59 [0,44; 0,79]; $p<0,001$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für beide Behandlungsarme kann ein vergleichbares Gesamtansprechen erzielt werden (RR [95%-KI]: 1,05 [0,96; 1,15]; p=0,242). Jedoch erreicht Osimertinib eine statistisch signifikant verbesserte Krankheitskontrolle (RR [95%-KI]: 1,05 [1,01; 1,10]; p=0,011). Im Vergleich zu 92,4% der Patienten unter dem bisherigen Therapiestandard wird ein weiteres Wachstum des Tumors annähernd bei jedem Patienten unter Osimertinib verhindert (97,1%).

Auf Basis der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 zeigt sich eine vergleichbare Kontrolle der Symptome in beiden Behandlungsarmen. Die Verringerung des Risikos, eine Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen zu erleiden, ist unter Osimertinib um 34% statistisch signifikant reduziert und bestätigt die gute Symptomkontrolle unter Osimertinib (HR [95%-KI]: 0,66 [0,48; 0,89]; p=0,007).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Anhand des EORTC QLQ-C30 (Rücklaufquote $\geq 80\%$) ist eine langfristige Aufrechterhaltung der hohen gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten in sämtlichen Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitsstatus zu beobachten.

Sicherheit

Osimertinib zeichnet sich durch eine sehr gute Verträglichkeit aus: Patienten profitieren von einem um 35% verringerten Risiko eines Therapieabbruchs aufgrund von unerwünschten Ereignissen (HR [95%-KI]: 0,65 [0,42; 0,99]; p=0,044) und von einem um 39% verringerten Risiko, unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,61 [0,47; 0,80]; p<0,001). Zudem besteht ein um 68% verringertes Risiko unter Osimertinib ein unerwünschtes Ereignis hepatischen Ursprungs zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,32 [0,22; 0,45]; p<0,001). Auch EGFR-TKI-typische unerwünschte Ereignisse sind unter Osimertinib signifikant reduziert (Hauteffekte: HR [95%-KI]: 0,65 [0,54; 0,79]; p<0,001; Haut- und Unterhautgewebserkrankungen: HR [95%-KI]: 0,52 [0,32; 0,85]; p=0,009). Das überlegene Sicherheitsprofil bestätigt sich dabei in verschiedenen Analysen.

Geben Sie in Tabelle 1-8 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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 FLAURA-Studie weist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die angewandten Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und akzeptiert. Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens liegen daher valide und konsistente Ergebnisse vor, sodass **Hinweise** für einen **insgesamt beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden können (Tabelle 1-9).

Mortalität

Osimertinib ist der erste zugelassene Wirkstoff mit signifikantem Überlebensvorteil im direkten Vergleich von EGFR-TKI in der Erstlinientherapie des NSCLC. Im Zusammenhang mit den Vorteilen in den weiteren Nutzendimensionen stellt dieser Effekt eine gegenüber dem bisherigen Therapiestandard nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für die Nutzendimension Mortalität liegt ein **Hinweis** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Osimertinib vor.

Morbidität

Neben einer Verlängerung der Überlebenszeit profitieren Patienten unter Osimertinib annähernd von einer Verdopplung des medianen PFS gegenüber dem bisherigen Therapiestandard. Patienten, die Osimertinib erhalten haben, können somit deutlich länger in der Erstlinie behandelt werden. Die statistisch signifikant positiven Postprogressionsendpunkte zeigen, dass sich der primäre Therapieeffekt von Osimertinib nachhaltig positiv über den Krankheitsverlauf aufrechterhält. Eine direkte Folgetherapie wird erst später notwendig, und auch der Zeitpunkt einer zweiten Progression wird deutlich hinausgezögert. Von den positiven Effekten einer Therapie mit Osimertinib profitiert mit einer Krankheitskontrolle von 97,1% nahezu jeder Patient.

Das deutliche Hinauszögern einer klinischen Verschlechterung des Krankheitsbildes wird zudem mit einer gleichbleibend guten Symptomkontrolle unter Osimertinib erzielt. Die Patienten profitieren von einem deutlichen Hinauszögern der Verschlechterung der Symptome Übelkeit und Erbrechen, welche das alltägliche Leben der Patienten stark beeinträchtigen und zu einer Mangelernährung führen können.

Die Überlegenheit von Osimertinib gegenüber dem bisherigen Therapiestandard zeigt sich anhand konsistenter Ergebnisse in der Nutzendimension Morbidität und stellt eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für die Nutzendimension Morbidität liegt ein **Hinweis** für einen **erheblichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unter Osimertinib zeigt sich die langfristige Aufrechterhaltung einer hohen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, was für den Patienten neben den gezeigten Effektivitätsvorteilen bei der Therapieentscheidung ebenso von hoher Relevanz ist.

Sicherheit

Patienten unter Osimertinib erfahren im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard eine deutlich geringere Belastung durch unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 sowie eine relevante Reduktion unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen. Das verringerte Risiko eines Therapieabbruchs bedeutet für die Patienten, dass Osimertinib am Tumor weiterhin wirken und eine längere Krankheitskontrolle erreichen kann. Die deutliche Vermeidung von unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3 ist für die Patienten von höchster Relevanz, da es sich hierbei um schwere Nebenwirkungen handelt, die eine medizinische Behandlung unmittelbar erforderlich machen und lebensbedrohlich sein können. Auch traten unter Osimertinib sehr belastende EGFR-TKI-typische unerwünschte Ereignisse der Haut, aber auch der Leber deutlich seltener auf als beim bisherigen Therapiestandard. Für die Nutzendimension Sicherheit liegt somit ein **Hinweis** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schlussfolgerung

In der Gesamtschau der vorgestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Aussagekraft der Nachweise zeigt sich, dass Osimertinib für den Patienten eine nachhaltige und gegenüber dem bisherigen Therapiestandard nicht erreichte bedeutsame Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bedeutet. Die FLAURA-Studie zeigt ausschließlich bewertungsrelevante, positive Ergebnisse zum Zusatznutzen von Osimertinib. Eine Erstlinientherapie mit Osimertinib erzielt durch die bessere und längere Wirksamkeit eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei einer deutlichen Verringerung von sowohl schweren Nebenwirkungen mit CTCAE Grad ≥ 3 als auch unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen. Darüber hinaus zeigt sich unter Osimertinib eine positive Symptomkontrolle und gute Lebensqualität der Patienten.

Osimertinib führt zu deutlichen therapierelevanten Vorteilen für die Patienten, sodass für die Zielpopulation insgesamt ein **Hinweis** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Osimertinib gegenüber der zVT abgeleitet werden kann.

Tabelle 1-9: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der FLAURA-Studie

Studie FLAURA	Ergebnisse (Osimertinib vs. Kontrollarm)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: NC vs. NC HR [95%-KI]: 0,63 [0,45; 0,88]; p=0,006	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Median: 18,89 vs. 10,15 Monate HR [95%-KI]: 0,46 [0,37; 0,57]; p<0,001	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum Therapieabbruch	Median: 20,76 vs. 11,53 Monate HR [95%-KI]: 0,48 [0,39; 0,60]; p<0,001	
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	Median: 23,49 vs. 13,83 Monate HR [95%-KI]: 0,50 [0,40; 0,64]; p<0,001	
Zeit bis zum zweiten Progress	Median: NC vs. 20,04 Monate HR [95%-KI]: 0,58 [0,43; 0,78]; p<0,001	
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie	Median: NC vs. 25,89 Monate HR [95%-KI]: 0,59 [0,44; 0,79]; p<0,001	
Objektive Ansprechrates	79,9% vs. 75,8% RR [95%-KI]: 1,05 [0,96; 1,15]; p=0,242	
Krankheitskontrollrate	97,1% vs. 92,4% RR [95%-KI]: 1,05 [1,01; 1,10]; p=0,011	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie FLAURA	Ergebnisse (Osimertinib vs. Kontrollarm)	Ausmaß des Zusatznutzens
Symptomatik ^a	<p>EORTC QLQ-LC13</p> <p><u>Husten</u> HR [95%-KI]: 0,86 [0,65; 1,13]; p=0,277</p> <p><u>Hämoptyse</u> HR [95%-KI]: 0,77 [0,51; 1,16]; p=0,207</p> <p><u>Dyspnoe</u> HR [95%-KI]: 1,09 [0,87; 1,37]; p=0,446</p> <p><u>Schmerzen in der Brust</u> HR [95%-KI]: 1,02 [0,76; 1,36]; p=0,917</p>	
	<p>EORTC QLQ-C30</p> <p><u>Übelkeit und Erbrechen</u> HR [95%-KI]: 0,66 [0,48; 0,89]; p=0,007</p> <p><u>Dyspnoe</u> HR [95%-KI]: 0,84 [0,62; 1,13]; p=0,250</p> <p><u>Appetitverlust</u> HR [95%-KI]: 0,89 [0,67; 1,18]; p=0,403</p>	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^b		
EORTC QLQ-C30	<p><u>Globaler Gesundheitsstatus</u> HR [95%-KI]: 0,94 [0,71; 1,24]; p=0,669</p>	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse	<p>97,8% vs. 97,8% HR [95%-KI]: 0,90 [0,76; 1,07]; p=0,233</p>	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	<p>21,5% vs. 25,3% HR [95%-KI]: 0,73 [0,51; 1,02]; p=0,069</p>	
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	<p>13,3% vs. 17,7% HR [95%-KI]: 0,65 [0,42; 0,99]; p=0,044</p>	
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3	<p>34,1% vs. 44,8% HR [95%-KI]: 0,61 [0,47; 0,80]; p<0,001</p>	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ^c	<p><u>Leber (hepatisch)</u> 14,3% vs. 36,5% HR [95%-KI]: 0,32 [0,22; 0,45]; p<0,001</p> <p><u>Hauteffekte</u> 74,2% vs. 85,2% HR [95%-KI]: 0,65 [0,54; 0,79]; p<0,001</p> <p><u>Haut- und Unterhautgewebserkrankungen</u> 9,0% vs. 15,2% HR [95%-KI]: 0,52 [0,32; 0,85]; p=0,009</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie FLAURA	Ergebnisse (Osimertinib vs. Kontrollarm)	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a: Zusammenfassende Darstellung ausgewählter Symptome, die beispielhaft für die typische Symptomatik des Lungenkrebses stehen.</p> <p>b: Zusammenfassende Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des globalen Gesundheitsstatus.</p> <p>c: Zusammenfassende Darstellung derjenigen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse, die statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zeigen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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)

Aufgrund unspezifischer Symptomatik und fehlender Früherkennung werden die meisten Patienten erst in einem bereits fortgeschrittenen Krankheitsstadium des Lungenkarzinoms mit einer sehr schlechten Prognose und niedriger 5-Jahres-Überlebensrate diagnostiziert. Im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ist die Erkrankung unheilbar. Mit etwa 45.000 Todesfällen im Jahr stellt das Lungenkarzinom die häufigste krebsbedingte Todesursache in Deutschland dar.

Aufgrund der Entwicklung neuer, zielgerichteter Therapieoptionen für Treibermutationen ist laut aktueller Leitlinien eine molekulargenetische Charakterisierung des Tumors zur Identifikation von Treibermutationen vor Therapiebeginn notwendig. Die häufigsten therapierbaren Veränderungen im NSCLC stellen Mutationen des EGFR dar.

Die Zielpopulation, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, umfasst erwachsene Patienten in der Erstlinienbehandlung mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen 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)

In der palliativen Situation des Lungenkarzinoms im Stadium IIIB und IV gehören zu den Behandlungszielen insbesondere eine Verlängerung der Überlebenszeit bei Aufrechterhaltung der Lebensqualität. Laut aktueller Leitlinien stellt dabei eine zielgerichtete Therapie die Behandlung der Wahl dar. Mit dem bisherigen Therapiestandard beim EGFR-mutierten NSCLC kann es trotz eines ersten Ansprechens nach wenigen Monaten zu einer Krankheitsprogression, häufig aufgrund einer T790M-Resistenzmutation, kommen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Osimertinib als EGFR-TKI der dritten Generation bindet irreversibel mutationspositive EGFR-Varianten - ungeachtet des Vorhandenseins oder Neuauftretens der T790M-Mutation. Die Osimertinib-Therapie erzielt dadurch eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter gleichbleibend guter Symptomkontrolle und hoher patientenindividueller Lebensqualität, während das Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse sogar deutlich verringert wird.

Im Gegensatz zu den bisher verfügbaren EGFR-TKI weist Osimertinib eine hohe Effektivität gegenüber Hirnmetastasen auf, die durch eine stark beeinträchtigende Symptomatik sowie eine besonders schlechte Überlebensprognose gekennzeichnet sind.

In der palliativen Erstlinientherapie des EGFR-mutationspositiven NSCLC deckt Osimertinib den therapeutischen Bedarf aufgrund seiner deutlichen patientenrelevanten Vorteile gegenüber der bisherigen Standardtherapie ab:

- die Verlängerung der Überlebenszeit durch stärkere Wirksamkeit,
- die Hinauszögerung der Krankheitsprogression durch hohe Aktivität ungeachtet der T790M-Mutation,
- die effektive Kontrolle und Linderung von Symptomen unter Gewährleistung einer hohen patientenindividuellen Lebensqualität,
- das niedrigere Nebenwirkungspotenzial aufgrund geringerer Bindung an die Wildtypform des EGFR,
- die höhere Effektivität bei Hirnmetastasen durch Überwinden der intakten Blut-Hirn-Schranke in bedeutsamem Maße.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 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 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	1.702 ^b (895-2.508)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patientenzahlen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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 1-11: 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 lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	alle Patienten in der Zielpopulation <i>(erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR)</i>	beträchtlich	1.702 ^b (895-2.508)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patientenzahlen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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 1-12 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 1-12: 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 lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	97.696,87	87.438.701,63-245.023.758,32

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Dargestellte Werte sind auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden nicht gerundete Zahlen herangezogen. Dies gilt ebenso für alle nachfolgenden Tabellen im Abschnitt 1.7.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
87.438.701,63-245.023.758,32
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-14: 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 lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	97.696,87	87.438.701,63-245.023.758,32
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel - Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
87.438.701,63-245.023.758,32
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-16: 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 lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	Erlotinib (Tarceva®)	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	32.408,84	29.005.908,82-81.281.362,36
		Gefitinib (IRESSA®)		39.695,21	35.527.212,95-99.555.586,68
		Afatinib (GIOTRIF®)		30.931,27	27.683.489,53-77.575.633,22
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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® in Betracht gezogen, muss der EGFR-Mutationsstatus in Tumor- oder Plasmaproben mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden. Dafür muss ein validierter Test durchgeführt werden, entweder unter Verwendung von Tumor-DNS aus einer Gewebeprobe stammend oder von zirkulierender Tumor-DNS, die aus einer Plasmaprobe gewonnen wurde. Nur robuste, zuverlässige und sensitive Tests mit erwiesener Eignung für die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus von Tumor-DNS (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 Arzneimittels. Johanniskraut darf nicht zusammen mit TAGRISSO® angewendet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine schwere, lebensbedrohliche oder tödliche 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 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 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 Zulassungsprozesses der europäischen Union kam das CHMP zu dem Schluss, dass für TAGRISSO® keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen notwendig sind, die über Hinweise in der EPAR-Produktinformation hinausgehen.