

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Osimertinib (TAGRISSO®)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 18.06.2021

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	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der ADAURA-Studie sowie Ausmaß des Zusatznutzens	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AB	Aktiebolag (Aktiengesellschaft)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
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)
DFS	Disease-Free Survival (krankheitsfreies Überleben)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ID	Identifikationsnummer
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
inkl.	inklusive
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L858R	Aminosäuresubstitution an Position 858 im Exon 21 des EGFR, von einem Leucin zu einem Arginin
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCS	Mental Component Summary (psychische Gesundheit)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
mg	Milligramm
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NE	not estimable (nicht schätzbar)
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PCS	Physical Component Summary (körperliche Gesundheit)
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PZN	Pharmazentralnummer
QTc	Corrected QT (frequenzkorrigierte QT)
RR	Relatives Risiko
SE	Standard Error (Standardfehler)
SE-	Schweden
SF-36	Short Form Health 36 (Gesundheitsfragebogen)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFST	Time to first subsequent therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TSST	Time to second subsequent therapy (Zeit bis zur zweiten Folgetherapie)
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	versus
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.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) 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: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	SE-151 85 Södertälje Schweden
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Osimertinib
Handelsname:	TAGRISSO® 40 mg bzw. 80 mg Filmtabletten
ATC-Code:	L01EB04
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41453
Pharmazentralnummer (PZN)	12743321 12743338
ICD-10-GM-Code	C33-34
Alpha-ID	I25478, I107749, I106711, I25477, I84703, I106984, I24593, I106680, I84952, I116362, I24595, I24594, I105741, I105744, I105742, I105743, I30011, I25480, I111154, I111155, I30009, I30012, I81923, I30010, I105745, I30013, I116363, I30015, I30014, I105746, I30019, I25479, I30021, I30020, I30022, I116392, I104492, I17812, I67014, I74251, I16099, I105747, I102593, I102595, I22628, I102594, I67012, I74254, I30023, I74342, I30025, I111139, I22630, I127385, I24288, I17813, I30024, I16100, I116421, I116693, I109558, I116690, I110813, I17811, I104907, I104855, I116422, I16101
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 1-4 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 1-4: 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 adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumoresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1). ^b	21.05.2021	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Osimertinib (TAGRISSO®) entnommen werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: 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 Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	07.06.2018
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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten nach vollständiger Tumorresektion mit NSCLC der Stadien IB-IIIa, deren Tumoren eine EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.	Teilpopulation 1 (nach vollständiger Tumorresektion und adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder bei Nicht-Eignung für adjuvante platinbasierte Chemotherapie) ^c : Beobachtendes Abwarten
		Teilpopulation 2 (nach vollständiger Tumorresektion, die noch keine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, hierfür aber geeignet sind) ^c : Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p> <p>c: Es wird davon ausgegangen, dass gemäß den Empfehlungen der Leitlinien sowie den Angaben der Fachinformation (Abschnitt 5.1) alle Patientinnen und Patienten, die für eine adjuvante Chemotherapie geeignet sind, diese erhalten. Somit kommen die Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 2 für eine Therapie mit Osimertinib nur in seltenen Fällen oder gar nicht infrage.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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 vom 08.10.2020 (2020-B-218) die zVT für Osimertinib für das Anwendungsgebiet der adjuvanten Behandlung des NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen abhängig von einer vorher durchgeführten Chemotherapie mittels einer Unterteilung der Patientinnen und Patienten bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie

Für Patienten im Stadium IB:

- Beobachtendes Abwarten

oder

- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes

Für Patienten in den Stadien II und IIIA:

- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes

b) Erwachsene Patienten mit NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

- Beobachtendes Abwarten

AstraZeneca folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA für die einzelnen Patientengruppen. Ausgehend von der jeweils definierten zVT lassen sich somit zwei Teilpopulationen innerhalb der Zielpopulation ableiten:

Teilpopulation 1

Beobachtendes Abwarten stellt die zVT für die adjuvante Behandlung mit Osimertinib für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit einer EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) dar, die nach vollständiger Tumorresektion eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben oder hierfür nicht geeignet sind.

Teilpopulation 2

Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes stellt die zVT für die adjuvante Behandlung mit Osimertinib für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit einer EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) dar, die nach vollständiger Tumorresektion noch keine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, hierfür aber geeignet sind.

Die Ableitung des patientenrelevanten Zusatznutzens für die Teilpopulation 1 erfolgt auf Basis der Daten der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ADAURA (D5164C00001). Für die Teilpopulation 2 stehen keine vergleichenden Daten zur Verfügung. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass gemäß den Empfehlungen der Leitlinien sowie den Angaben der Fachinformation (Abschnitt 5.1) alle Patientinnen und Patienten, die für eine adjuvante Chemotherapie geeignet sind, diese erhalten. Somit kommen die Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 2 für eine Therapie mit Osimertinib nur in seltenen Fällen oder gar nicht infrage.

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 Ableitung des patientenrelevanten Zusatznutzens für die Teilpopulation 1 erfolgt auf Basis der Daten der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ADAURA. Maßgeblich für die Nutzenbewertung ist der Datenschnitt vom 17.01.2020.

Mortalität

Im Osimertinib-Arm waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 2,7% der Patientinnen und Patienten im Vergleich zu 5,8% der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm verstorben. Die Osimertinib-Therapie führte zu einer deutlichen numerischen, jedoch statistisch nicht signifikanten Reduktion des Sterberisikos um 52% im Vergleich zum Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,48 [0,23 1,02]; $p=0,0553$). Für die Patientinnen und Patienten im Stadium II-III A (68,9% der Gesamtpopulation) zeigte sich im Rahmen einer präspezifizierten Auswertung ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben (HR [95%-KI]: 0,40 [0,18; 0,89]; $p=0,0244$), der für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird.

Morbidität

Rezidive

Im Osimertinib-Arm traten zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 10,9% der Patientinnen und Patienten und im Kontrollarm bei 46,4% der Patientinnen und Patienten Rezidive oder Todesfälle auf. Unter Osimertinib wurde das Risiko für ein Rezidiv oder Tod somit um 80% (Ereigniszeitanalyse) bzw. 76% (Binäranalyse) im Vergleich zu beobachtendem Abwarten reduziert (HR [95%-KI]: 0,20 [0,15; 0,27]; $p<0,0001$; RR [95%-KI]: 0,24 [0,17; 0,32]; $p<0,0001$).

Zeit bis zur ersten/zweiten Folgetherapie (TFST/TSST)

Im Osimertinib-Arm erhielten im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch signifikant weniger Patientinnen und Patienten eine erste (9,1% vs. 39,1%) bzw. zweite Folgetherapie (4,4% vs. 16,3%) oder verstarben. Dabei war das Risiko im Osimertinib-Arm für den Erhalt einer ersten Folgetherapie oder Tod um 80% (HR [95%-KI]: 0,20 [0,14; 0,27]; $p<0,0001$) und für den Erhalt einer zweiten Folgetherapie oder Tod um 75% (HR [95%-KI]: 0,25 [0,16; 0,41]; $p<0,0001$) reduziert.

Progressionsfreies Überleben

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression nach erstmaligem Wiederauftreten der Erkrankung oder Tod konnte im Osimertinib-Arm im Vergleich zur Kontrolltherapie statistisch signifikant verlängert werden. Das Risiko im Beobachtungszeitraum eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben war im Osimertinib-Arm um 76% reduziert. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,24 [0,14; 0,41]; $p < 0,0001$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens SF-36 erhoben. Die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer wiesen zu Studienbeginn ein hohes Maß an körperlicher (PCS) und psychischer (MCS) Gesundheit auf.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Analysen zur mittleren Veränderung im Vergleich zur Baseline herangezogen. Die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung weisen vermehrte Zensierungen der Verschlechterungsereignisse im Placebo-Arm bei MCS und PCS wegen mindestens zwei verpassten Visiten (d.h. mindestens 48 Wochen zwischen letzter verfügbarer Visite und Verschlechterung) auf, sodass ein unverzerrter Vergleich der Studienarme nicht mehr möglich ist. Insgesamt ergeben sich bei der MCS (MWD [95%-KI]: -1,78 [-2,907; -0,647]; $p = 0,0021$; Hedges' g [95%-KI]: -0,25 [-0,405; -0,089]; $p = 0,0021$) und PCS (MWD [95%-KI]: -0,86 [-1,786; 0,057]; $p = 0,0660$; Hedges' g [95%-KI]: -0,15 [-0,305; 0,010]; $p = 0,0659$) keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Diese gute Lebensqualität konnte im Studienverlauf in beiden Behandlungsarmen aufrechterhalten werden.

Sicherheit

UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurden im Osimertinib-Arm häufiger beobachtet als im Placebo-Arm (Osimertinib: 20,2%; Placebo: 13,4%). Das Risiko ein solches Ereignis zu erleiden war unter Osimertinib statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 1,46 [1,01; 2,10]; $p = 0,0454$). Die Risiken ein SUE zu erleiden unterschieden sich hingegen nicht statistisch signifikant voneinander (Osimertinib: 16,0%; Placebo: 12,2%; HR [95%-KI]: 1,21 [0,81; 1,81]; $p = 0,3425$). Ein Therapieabbruch aufgrund von UE trat im Osimertinib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm häufiger auf (Osimertinib: 11,0%; Placebo: 2,9%). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 3,08 [1,73; 5,45]; $p = 0,0001$).

Die Sicherheitsdaten der ADAURA-Studie stimmen mit dem aus vorangegangenen Studien bekannten Sicherheitsprofil von Osimertinib überein. Insgesamt wurde Osimertinib von dem größten Teil der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer gut toleriert: Der Anteil der Therapieabbrüche aufgrund von UE lag auf einem für onkologische Therapien vergleichsweise niedrigem Niveau.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-7 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 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten nach vollständiger Tumorresektion mit NSCLC der Stadien IB-IIIa, deren Tumoren eine EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.	Ja ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Gilt für Teilpopulation 1. 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 doppelblinde, randomisierte, kontrollierte ADAURA-Studie weist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die angewandten Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und akzeptiert. Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens liegen valide und konsistente Ergebnisse vor, sodass ein **Hinweis** auf einen insgesamt **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber *beobachtendem Abwarten* abgeleitet werden kann (Tabelle 1-8).

Mortalität

Osimertinib ist der erste Wirkstoff, der zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumoresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR zugelassen ist. Osimertinib zeigt in dem hier vorliegenden frühen Datenschnitt für die Gesamtpopulation einen numerischen, jedoch nicht statistisch signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu Placebo, der durch einen statistisch signifikanten Vorteil von Osimertinib gegenüber Placebo in der Patientenpopulation im Stadium II-IIIa gestützt wird.

Aus der Gesamtbetrachtung des numerischen Vorteils in der Gesamtpopulation und des statistisch signifikanten Vorteils bei Patientinnen und Patienten im Stadium II-IIIa ergibt sich in Anbetracht der Datenreife (Gesamtpopulation: 4,3% bzw. Stadium II-IIIa: 5,3%) für die Nutzendimension Mortalität ein **Hinweis** auf einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für die Gesamtpopulation gegenüber *beobachtendem Abwarten*.

Morbidität

Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation nach vollständiger Tumoresektion dar. Patientinnen und Patienten profitieren im Rahmen der adjuvanten Behandlung mit Osimertinib von einer bisher nicht erreichten erheblichen Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens und von einem erheblich reduzierten Risiko ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben, wodurch sie sich deutlich weniger mit der Erkrankung und ihrer Behandlung beschäftigen müssen. Die damit verbundene Verlängerung der Zeit bis zur ersten/zweiten Folgetherapie sowie des progressionsfreien Überlebens zeigt, dass sich der primäre Therapieeffekt von Osimertinib nachhaltig positiv über den Krankheitsverlauf aufrechterhalten lässt.

Für die Nutzendimension Morbidität lässt sich somit ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber *beobachtendem Abwarten* ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gute Lebensqualität in Form von körperlicher und psychischer Gesundheit konnte im Studienverlauf in beiden Behandlungsarmen aufrechterhalten werden. Insgesamt ist ein Zusatznutzen für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber *beobachtendem Abwarten* **nicht belegt**.

Sicherheit

Osimertinib wurde von dem größten Teil der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer gut toleriert. Der Anteil der Therapieabbrüche aufgrund von UE lag auf einem für onkologische Therapien vergleichsweise niedrigem Niveau. Auch konnte der überwiegende Teil der UE als leicht oder moderat eingestuft werden. Die hier vorliegenden Sicherheitsdaten stimmen somit mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Osimertinib aus vorangegangenen Studien überein. Im Regelfall können diese UE, die seit der Erstzulassung von Osimertinib hinreichend bekannt sind, leicht behandelt werden und stellen den erheblichen Wirksamkeitsvorteil von Osimertinib nicht in Frage. Dies wird unterstützt von den Studienergebnissen des Fragebogens SF-36, die zeigen, dass Osimertinib keine Einbußen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hervorruft.

Für die Nutzendimension Sicherheit ergibt sich ein **Nachteil gegenüber beobachtendem Abwarten**, der jedoch den erheblichen Wirksamkeitsvorteil nicht in Frage stellt.

Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigt sich, dass Osimertinib in der adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit aktivierenden Mutationen des EGFR in Exon 19 oder Exon 21 (L858R) einem beobachtenden Abwarten überlegen ist. Dies äußert sich in einer erheblichen Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens bzw. einer deutlich niedrigeren Rezidivrate. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar und ist unmittelbar patientenrelevant. Die Vorteile von Osimertinib in der adjuvanten Behandlung zeigen sich auch in einer damit verbundenen Verlängerung der Zeit bis zur ersten/zweiten Folgetherapie sowie dem progressionsfreien Überleben.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich zum vorliegenden frühen Datenschnitt außerdem ein numerischer Vorteil von Osimertinib gegenüber der Kontrolltherapie feststellen, der durch einen statistisch signifikanten Vorteil von Osimertinib bei Patientinnen und Patienten im Stadium II-IIIa gestützt wird.

Darüber hinaus besitzt Osimertinib ein gut handhabbares Sicherheitsprofil: Der Anteil der Therapieabbrüche aufgrund von UE lag auf einem für onkologische Therapien vergleichsweise niedrigem Niveau und der überwiegende Teil jeglicher UE wurde als leicht oder moderat eingestuft. Die gleichbleibend gute körperliche und psychische Gesundheit der Patientinnen und Patienten während der ADAURA-Studie deutet darauf hin, dass mögliche Nebenwirkungen einer Osimertinib-Behandlung keinen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben.

In der Gesamtschau lässt sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Osimertinib feststellen und somit vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber *beobachtendem Abwarten* ableiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der ADAURA-Studie sowie Ausmaß des Zusatznutzens

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer ^d [95%-KI] p-Wert	
ADAURA						
Mortalität^e						
Gesamtüberleben (OS) ^e	9/339 (2,7)	NE [NE; NE]	20/343 (5,8)	48,2 [48,2; NE]	HR: 0,48 [0,23; 1,02] 0,0553	Hinweis auf einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen
Stadium II-III ^a ^f	8/233 (3,4)	NE [NE; NE]	17/237 (7,2)	NE [NE; NE]	HR: 0,40 [0,18; 0,89] 0,0244	
Morbidität^f						
Rezidive						Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Krankheitsfreies Überleben (DFS)	37/339 (10,9)	NE [NE; NE]	159/343 (46,4)	27,5 [22,0; 35,0]	HR: 0,20 [0,15; 0,27] <0,0001	
Rezidivrate ^g	37/339 (10,9)	-	159/343 (46,4)	-	RR: 0,24 [0,17; 0,32] <0,0001	
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)	31/339 (9,1)	NE [NE; NE]	134/343 (39,1)	39,8 [30,8; NE]	HR: 0,20 [0,14; 0,27] <0,0001	
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)	15/339 (4,4)	NE [43,2; NE]	56/343 (16,3)	48,2 [48,2; NE]	HR: 0,25 [0,16; 0,41] <0,0001	
Progressionsfreies Überleben (PFS)	13/339 (3,8)	NE [NE; NE]	46/343 (13,4)	48,2 [NE; NE]	HR: 0,24 [0,14; 0,41] <0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer ^d [95%-KI] p-Wert	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
SF-36 Körperliche Gesundheit (PCS) Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline	310	MW (SE): 1,23 (0,325)	311	MW (SE): 2,10 (0,338)	MWD: -0,86 [-1,786; 0,057] 0,0660 Hedges' g: -0,15 [-0,305; 0,010] 0,0659	Zusatznutzen nicht belegt
SF-36 Psychische Gesundheit (MCS) Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline	310	MW (SE): 0,57 (0,400)	311	MW (SE): 2,35 (0,415)	MWD: -1,78 [-2,907; -0,647] 0,0021 Hedges' g: -0,25 [-0,405; -0,089] 0,0021	
Sicherheit^e						
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	68/337 (20,2)	NE [NE; NE]	46/343 (13,4)	NE [NE; NE]	HR: 1,46 [1,01; 2,10] 0,0454	Nachteil gegenüber <i>beobachtendem</i> <i>Abwarten</i>
Schwerwiegende UE (SUE)	54/337 (16,0)	NE [NE; NE]	42/343 (12,2)	NE [NE; NE]	HR: 1,21 [0,81; 1,81] 0,3425	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	37/337 (11,0)	NE [NE; NE]	10/343 (2,9)	NE [NE; NE]	HR: 3,08 [1,73; 5,45] 0,0001	
UE von besonderem klinischen Interesse ^h Interstitielle Lungen- erkrankung und Pneumonitis ^g	10/337 (3,0)	NE [NE; NE]	0/343 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 21,37 [1,26; 363,29] 0,0341	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer ^d [95%-KI] p-Wert	
<p>Datenschnitt: 17.01.2020</p> <p>a: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis. b: Anzahl analysierter Patientinnen und Patienten. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Ein HR bzw. RR <1 begünstigt Osimertinib. e: Analyse mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. f: Analyse mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach Stadium (IB vs. II vs. IIIA), EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletion vs. L858R, entweder allein oder in Kombination mit anderen EGFR-Mutationen) und Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch). Die Stratifikationsfaktoren entsprechen den in der IVRS erfassten Faktoren. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. g: Analyse des RR basiert auf Log-Binomial-Modell. h: Es werden nur statistisch signifikante UE von besonderem Interesse dargestellt.</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)

Das Lungenkarzinom stellt in Deutschland die häufigste krebsbedingte Todesursache dar und ist die Krebserkrankung mit der zweithöchsten Zahl an Neuerkrankungen bei Männern und der dritthöchsten bei Frauen. Im Jahr 2016 erkrankten ca. 35.960 Männer und 21.500 Frauen an einem Lungenkarzinom, dabei lag das mediane Erkrankungsalter des Lungenkarzinoms im Jahr 2016 bei Männern bei 70 Jahren und bei Frauen bei 69 Jahren.

Der Großteil aller Lungenkarzinome (81,9% bis 83,2%) gehört zum NSCLC. In seinen frühen, operablen Stadien IB-IIIa, die im vorliegenden Dossier betrachtet werden, ist das NSCLC häufig noch asymptomatisch. NSCLC-spezifische Symptome wie Husten und Schmerzen treten erst im späteren Verlauf der Erkrankung auf, wodurch der Befund eines NSCLC in den frühen Stadien meist zufällig ist und sich erst im Rahmen von diagnostischen Maßnahmen bei anderen Erkrankungen oder Symptomen, die nicht durch das NSCLC verursacht werden, ergibt.

Die Zielpopulation von Osimertinib umfasst erwachsene Patienten mit NSCLC in den frühen Stadien IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und für die eine adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion in Frage kommt.

Die Patientinnen und Patienten erhalten nach Komplettresektion, je nach Krankheitsstadium und Eignung, zunächst eine adjuvante Chemotherapie oder bei Nicht-Eignung eine leitliniengerechte Nachsorge bis zum Rezidiv. Patientinnen und Patienten, die für eine adjuvante Chemotherapie geeignet sind, sollen nicht direkt nach vollständiger Tumorresektion mit Osimertinib behandelt werden, da dies in den Leitlinien und in der Fachinformation (Abschnitt 5.1) nicht vorgesehen ist. Nach der adjuvanten Chemotherapie bzw. anstelle der leitliniengerechten Nachsorge steht mit Osimertinib erstmals ein EGFR-TKI für Patientinnen und Patienten zur Verfügung.

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)

Therapieziele und therapeutischer Bedarf in der adjuvanten Behandlung des NSCLC

Die adjuvante Therapie der frühen Stadien IB-IIIa hat einen kurativen Anspruch mit dem Ziel der dauerhaften Tumorfreiheit und dadurch bedingten Verlängerung der Überlebenszeit. Gleichzeitig sollte die Therapie im Idealfall gut verträglich sein und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten erhalten bzw. nicht negativ beeinflussen.

Trotz der kurativen Absicht in den frühen NSCLC-Stadien ist der Anteil an Patientinnen und Patienten, die im Laufe ihres Lebens ein Rezidiv erleiden, bisher hoch. Die Prognose ist dabei primär vom jeweiligen Krankheitsstadium bei Erstdiagnose abhängig. So sind im Stadium IB etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten (45%) und im fortgeschrittenen Stadium IIIa bereits ca. drei Viertel der Patientinnen und Patienten (76%) von einem Wiederauftreten der Erkrankung innerhalb von fünf Jahren betroffen. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist mit etwa 55% bis 60% im Stadium IB, ca. 45% bis 55% im Stadium IIA, 35% bis 45% im Stadium IIB und ca. 15% bis 40% für das sehr heterogene Stadium IIIa niedrig. Aus diesen Gründen ist das oberste Ziel der adjuvanten Behandlung früher NSCLC-Stadien, das Auftreten von Rezidiven zu vermeiden und so unter Erhalt einer hohen Lebensqualität die Überlebensprognose deutlich zu verbessern. Die Rezidiv- und 5-Jahres-Überlebensraten zeigen jedoch deutlich, dass dieses Ziel durch die bisherigen Therapieoptionen nur unzureichend erfüllt wird und der therapeutische Bedarf an wirksamen, zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten nicht gedeckt ist.

Eine besondere Herausforderung beim NSCLC ist zudem die Therapie von Metastasen des ZNS, deren erstmaliges Auftreten mit einer besonders schlechten Überlebensprognose und einer teilweise stark beeinträchtigenden Symptomatik (z.B. neurokognitive Defizite, Krampfanfälle) verbunden ist. So liegt die mediane Überlebenszeit nach der Diagnosestellung nur noch bei wenigen Monaten. Bei Patientinnen und Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC ist die Entwicklung von Metastasen im ZNS mit bis zu 50% besonders häufig. Ein entscheidender Faktor für den Behandlungserfolg von ZNS-Metastasen ist die ZNS-Gängigkeit eines Wirkstoffs. Viele Chemotherapeutika, wie z.B. Pemetrexed, sowie die EGFR-TKI der ersten und zweiten Generation können aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften die intakte Blut-Hirn-Schranke nur in eingeschränktem Maße passieren oder werden aktiv aus dem ZNS geschleust. Dadurch können die Entwicklung und das Wachstum von ZNS-Metastasen nicht verhindert werden und es kommt zum Fortschreiten der Erkrankung. Auch in den frühen NSCLC-Stadien werden dringend Therapieoptionen benötigt, die das Auftreten von ZNS-Metastasen verhindern bzw. deutlich hinauszögern.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau der Therapieziele und des therapeutischen Bedarfs beim NSCLC wird deutlich, dass in der adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion wirksame und zielgerichtete Therapieoptionen bei aktivierenden Mutationen des EGFR benötigt werden, die

- durch Vermeidung eines Rezidivs der Erkrankung zur deutlichen Verlängerung der Überlebenszeit beitragen,
- die Entstehung von ZNS-Metastasen vermeiden,
- die gesundheitsbezogene Lebensqualität während der Therapie aufrechterhalten,
- eine geringe Kurz- und Langzeittoxizität aufweisen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Osimertinib

EGFR-TKIs wurden bis vor Kurzem nur im Rahmen von Studien als zielgerichtete, adjuvante Therapiemaßnahme in den frühen Stadien des NSCLC eingesetzt. Somit stand bisher für die adjuvante Behandlung dieser Stadien keine in Deutschland zugelassene, zielgerichtete Therapie zur Verfügung.

Mit Osimertinib steht nun erstmals ein Wirkstoff zur zielgerichteten, adjuvanten Behandlung der Stadien IB-III A des EGFR-mutierten NSCLC zur Verfügung, der entscheidend zur Vermeidung von Rezidiven (inkl. ZNS-Rezidiven) und zur Erhöhung der Wahrscheinlichkeit der Kuration beitragen kann. Des Weiteren besitzt Osimertinib ein geringes Nebenwirkungspotenzial, welches zudem durch die Zulassung in späteren Stadien des EGFR-mutierten NSCLC bereits umfassend bekannt und nicht zuletzt auch dadurch von den Ärztinnen und Ärzten regelhaft gut handhabbar ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten nach vollständiger Tumorresektion mit NSCLC der Stadien IB-IIIa, deren Tumoren eine EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.	Teilpopulation 1^b: 823 ^c (678-977)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es wird davon ausgegangen, dass gemäß den Empfehlungen der Leitlinien sowie den Angaben der Fachinformation (Abschnitt 5.1) alle Patientinnen und Patienten, die für eine adjuvante Chemotherapie geeignet sind, diese erhalten. Somit kommen die Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 2 für eine Therapie mit Osimertinib nur in seltenen Fällen oder gar nicht infrage.</p> <p>c: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patientenzahlen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: 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	Erwachsene Patienten nach vollständiger Tumorresektion mit NSCLC der Stadien IB-III A, deren Tumoren eine EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.	Teilpopulation 1^b: Patienten nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder bei Nichteignung	Teilpopulation 1^b: erheblich	Teilpopulation 1^b: 823 ^c (678-977)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es wird davon ausgegangen, dass gemäß den Empfehlungen der Leitlinien sowie den Angaben der Fachinformation (Abschnitt 5.1) alle Patientinnen und Patienten, die für eine adjuvante Chemotherapie geeignet sind, diese erhalten. Somit kommen die Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 2 für eine Therapie mit Osimertinib nur in seltenen Fällen oder gar nicht infrage. c: 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 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten nach vollständiger Tumoresektion mit NSCLC der Stadien IB-III A, deren Tumoren eine EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.	70.637,96 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsenen Patienten nach vollständiger Tumorresektion mit NSCLC der Stadien IB-III A, deren Tumoren eine EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen	Beobachtendes Abwarten	Teilpopulation 1: Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind.	Teilpopulation 1: Nicht bezifferbar.
		Cisplatin (Cisplatin Accord)	Teilpopulation 2 Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	in Kombination mit Gemcitabin: 10.849,14 €– 11.420,86 €
				in Kombination mit Docetaxel: 23.886,09 €– 23.979,13 €
				in Kombination mit Pemetrexed: 77.676,08 €– 77.816,64 €
				in Kombination mit Paclitaxel: 20.641,26 €– 20.734,30 €
				in Kombination mit Vinorelbin: 9.945,83 €– 11.623,96 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Carboplatin (Carboplatin Bendalis)		in Kombination mit Gemcitabin: 17.230,00 €
				in Kombination mit Docetaxel: 30.266,95 €
				in Kombination mit Pemetrexed: 84.056,93 €– 84.104,46 €
				in Kombination mit Paclitaxel: 26.757,82 €
				in Kombination mit Vinorelbin: 14.072,77 €– 15.042,13 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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 Tumorproben für die adjuvante Therapie und in Tumor- oder Plasmaproben bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung) mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden.

Die empfohlene Dosierung beträgt 80 mg Osimertinib einmal täglich. Patienten, die adjuvant behandelt werden, sollten die Therapie bis zum Auftreten eines Rezidivs oder inakzeptabler Toxizität erhalten. Eine Behandlungsdauer von mehr als 3 Jahren wurde nicht untersucht. Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Lungenkarzinom sollten die Therapie bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität erhalten. Falls eine TAGRISSO-Dosis ausgelassen wird, sollte die Einnahme nachgeholt werden, es sei denn, bis zur nächsten Dosis bleiben weniger als 12 Stunden. 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.

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

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 abgesetzt und eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung eingeleitet werden.

Vor Behandlungsbeginn sollten die Patienten über Anzeichen und Symptome für SJS unterrichtet werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf SJS hindeuten, sollte die TAGRISSO-Therapie sofort unterbrochen oder abgesetzt 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.

Für ältere Patienten (> 65 Jahre) oder für Patienten mit geringem Körpergewicht (< 50 kg) ist das Risiko möglicherweise erhöht, ein unerwünschtes Ereignis von Grad 3 oder höher zu entwickeln. Bei diesen Patienten wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.

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