

IQWiG-Berichte – Nr. 402

**Osimertinib
(Lungenkarzinom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-14
Version: 1.0
Stand: 10.06.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Osimertinib (Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.03.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-14

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Natalia Wolfram
- Christiane Balg
- Lars Beckmann
- Gertrud Egger
- Thomas Kaiser
- Dorothea Sow
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter: Osimertinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen, Nutzenbewertung

Keywords: Osimertinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Fragestellung 1: Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR- Tyrosinkinase-Inhibitor.....	12
2.3.1 Fragestellung 1a: Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt.....	12
2.3.1.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	12
2.3.1.1.1 Beschreibung der Studien zu Osimertinib (AURAex und AURA2)	15
2.3.1.1.2 Historischer Vergleich mit der Studie IMPRESS zur Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.....	15
2.3.1.1.3 Historischer Vergleich mit allen Studien zur Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	18
2.3.1.1.4 Historischer Vergleich mit der Studie LUX-Lung 1 zur Vergleichstherapie BSC	19
2.3.1.1.5 Laufende RCT AURA3.....	19
2.3.1.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	20
2.3.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	20
2.3.2 Fragestellung 1b: Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt	20
2.3.2.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	20
2.3.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzens	21
2.3.2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	21
2.4 Fragestellung 2: Nicht vorbehandelte Patienten mit einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation.....	22
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	22
2.4.1.1 Laufende RCT FLAURA	22
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzens.....	22

2.4.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	23
2.5	Fragestellung 3: Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation	24
2.5.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	24
2.5.2	Ergebnisse zum Zusatznutzens.....	24
2.5.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	24
2.6	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	25
2.7	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	27
2.7.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	27
2.7.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	29
2.7.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	29
2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	31
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	32
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	32
2.7.2.3.2	Studienpool	35
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	37
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	37
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	37
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	37
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	37
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	38
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	38
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	38
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	38
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	39
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	39
3	Kosten der Therapie	40

3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	40
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	40
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	40
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	45
3.2.1	Behandlungsdauer	46
3.2.2	Verbrauch	47
3.2.3	Kosten.....	47
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	48
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	48
3.2.6	Versorgungsanteile	48
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	48
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	50
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	50
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	50
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	53
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	54
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59
5	Literatur	61
Anhang A – Ergänzende Darstellung der Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS....		69
Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)		74

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib.....	4
Tabelle 3: Osimertinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib.....	11
Tabelle 5: Studienpool des pU – weitere Untersuchungen: Studien zu Osimertinib und zur Vergleichstherapie; Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt	13
Tabelle 6: Ausschlussgründe für die vom pU vorgelegten Studien zur Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	18
Tabelle 7: Osimertinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	25
Tabelle 8: Zweckmäßige Vergleichstherapien des G-BA.....	27
Tabelle 9: Osimertinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	51
Tabelle 10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	53
Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	54
Tabelle 12: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS: Osimertinib bzw. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.....	69
Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS: Osimertinib bzw. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	72

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	Non-small-cell Lung Cancer (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
SGB	Sozialgesetzbuch
SR	systematische Übersichtsarbeit
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union internationale contre le cancer

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Osimertinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.03.2016 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 und Modul 3 B, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A und Modul 4 B (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Osimertinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.03.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR).

Für die Bewertung ergeben sich mehrere Fragestellungen, die sich aus den unterschiedlichen Populationen und verschiedenen zweckmäßigen Vergleichstherapien ableiten. Tabelle 2 zeigt die Fragestellungen in der Übersicht.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib

Fragestellung	Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor	Eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie) oder gegebenenfalls Best supportive Care^b für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie Best supportive Care^b
1a	Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt	
1b	Patienten, für die eine zytotoxische Therapie nicht infrage kommt	
2	Nicht vorbehandelte Patienten mit einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation	Gefitinib oder Erlotinib oder Afatinib oder Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie)
	Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2^c	
3	Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation	Docetaxel, Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) Best supportive Care^b
3a	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib angezeigt ist	
3b	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist	

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib (Fortsetzung)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c: Bei Patienten mit ECOG-Performance Status 2 alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Fragestellung 1a

Für Fragestellung 1a hat der pU keine randomisierten oder nicht randomisierten direkt vergleichenden Studien zum Vergleich von Osimertinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der pU hat daher nach Studien für einen historischen Vergleich recherchiert.

Zu Osimertinib schließt der pU 2 einarmige prospektive Studien (Studien AURAex und AURA2) ein, die innerhalb des untersuchten Anwendungsgebiets (Patienten mit einer T790M-Mutation des EGFR) durchgeführt wurden. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU für den historischen Vergleich wurde eine zusätzliche potenziell relevante (japanische) Patientenkohorte aus der Studie AURA zu Osimertinib identifiziert. Insgesamt ist der Studienpool des pU auf Seite von Osimertinib damit unvollständig. Der Einfluss der Ergebnisse dieser Kohorte auf die Ergebnisse der Vergleiche des pU wird jedoch als gering eingeschätzt.

Zur Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes identifiziert der pU jeweils einen einzelnen Studienarm aus einer von ihm selbst gesponserten RCT (IMPRESS) und einer weiteren RCT (Halmos 2015) sowie 7 retrospektive Studien (Goldberg 2013, Mariano 2014, Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Tseng 2014 und Wu 2010). Zur Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) identifiziert der pU einen Studienarm einer RCT (LUX-Lung 1). Alle vom pU identifizierten Studien zur Vergleichstherapie liegen nicht im zu bewertenden Anwendungsgebiet, insbesondere wurde der T790M-Mutationsstatus nicht berücksichtigt. Lediglich in der Studie IMPRESS wurde der T790M-Mutationstatus im Rahmen eines explorativen Studienziels untersucht. Der pU legt daher auf Basis der individuellen Patientendaten dieser Studie sowohl eine Auswertung der Patienten mit der positiven T790M-Mutation als auch der Gesamtpopulation (mit und ohne T790M-Mutation) vor.

Auf Basis der eingeschlossenen Studien führt der pU verschiedene Vergleiche durch, für die jeweils die beiden Studien AURAex und AURA2 die Datenbasis zu Osimertinib bilden. Bei den beiden Studien handelt es sich um offene, einarmige, multizentrische, laufende Zulassungsstudien von Osimertinib. Eingeschlossen in die Studien wurden erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-mutationspositivem NSCLC, die während einer Behandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (EGFR-TKI) eine Progression erfahren haben. Die Patienten erhielten Osimertinib in einer Dosis von 80 mg einmal täglich.

Die Vergleiche des pU lassen sich 3 Kategorien zuordnen:

- 1) Vergleich mit dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS
- 2) Vergleich mit allen Studien zur Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Studienarme aus 2 RCT inkl. IMPRESS und 7 retrospektive Analysen)
- 3) Vergleich mit dem BSC-Arm der Studie LUX-Lung 1

Historischer Vergleich mit der Studie IMPRESS zur Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Bei der Studie IMPRESS handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde placebokontrollierte multizentrische Studie, die eine Behandlung mit Gefitinib in Kombination mit einer Chemotherapie aus Pemetrexed und Cisplatin (Gefitinibarm) mit einer alleinigen Chemotherapie aus Pemetrexed und Cisplatin (Chemotherapiearm) verglichen hat. Eingeschlossen in die Studie wurden erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR-mutationspositiven NSCLC, die während einer Erstlinientherapie mit Gefitinib (Monotherapie) eine Progression erfahren haben. Im Gegensatz zu den Studien AURAex und AURA2 waren andere vorherige Chemo- bzw. systemische Therapien nicht erlaubt. Die Studie hat damit die Chemotherapie ausschließlich als Zweitlinientherapie nach der EGFR-TKI-Vorbehandlung untersucht.

Der pU führt 2 Vergleiche zwischen den AURA-Studien und der Teilpopulation der Studie IMPRESS mit einer positiven T790M-Mutation mittels Propensity Score Matching durch. Diese Vergleiche unterscheiden sich bezüglich der jeweils berücksichtigten Population (nur Zweitlinie vs. alle Therapielinien bei den AURA-Studien). Von diesen ist aus den oben genannten Gründen nur der Vergleich innerhalb der Zweitlinie potenziell relevant.

Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis historischer Vergleiche sind allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte (sogenannter dramatischer Effekte) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich. Der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt muss schließlich so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung durch den historischen Vergleich beruht. Ein solcher Effekt wird für keinen der vom pU ausgewerteten patientenrelevanten Endpunkte erreicht, weder zugunsten noch zuungunsten von Osimertinib.

Historischer Vergleich mit allen Studien zur Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Die Daten aus den Studien des pU zur Vergleichstherapie sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. In keiner der Studien wurde der T790M-Mutationsstatus berücksichtigt. Damit liegen die vom pU eingeschlossenen Studien nicht innerhalb des Anwendungsgebiets von Osimertinib. Zudem entspricht in den meisten der vom pU herangezogenen Studien die Chemotherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da diese für einen Großteil der Patienten jeweils nicht zulassungskonform war. Für einen Teil der Studien fehlten entsprechende Angaben. Schließlich lagen nur für einen Teil der Studien verwertbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor, mit Ausnahme der IMPRESS-Studie dabei nur zum Gesamtüberleben.

Ungeachtet der fehlenden Eignung der Studien sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben bei keinem der vom pU vorgelegten Vergleiche in den Hauptanalysen signifikant. Der pU führt zusätzlich Sensitivitätsanalysen unter Verwendung verschiedener Modelle durch, bei denen sich teilweise statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten, teilweise statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Osimertinib ergeben. In keinem Fall erreichen diese Ergebnisse eine Größenordnung, die sich nicht allein durch systematische Verzerrung erklären ließe, sodass sich für den Endpunkt Gesamtüberleben hieraus weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen von Osimertinib ableiten lässt.

Historischer Vergleich mit der Studie LUX-Lung 1 zur Vergleichstherapie BSC

Zur Vergleichstherapie BSC zieht der pU den Kontrollarm (Placebo + BSC) der Studie LUX-Lung 1 heran. In dieser Studie wurde Afatinib mit Placebo, jeweils zusätzlich zu BSC, verglichen. Die Studie wurde allerdings nicht innerhalb des Anwendungsgebiets von Osimertinib durchgeführt und ist damit für die vorliegende Nutzenbewertung irrelevant. Zum einen liegen nur für 25 % der Patienten Angaben zum EGFR-Mutationsstatus vor (48 von 195 Patienten der Placebogruppe). Nur bei 34 dieser 48 Patienten (71 %) war eine aktivierende EGFR-Mutation nachweisbar. Von diesen 34 Patienten wiederum hatten nur 4 eine T790M-Mutation. Insgesamt ist daher nur ein sehr geringer Anteil der Patienten für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Hierfür liegen aus der Studie LUX-Lung 1 keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

Fragestellung 1b

Für die Fragestellung 1b hat der pU keine Daten vorgelegt.

Fragestellungen 2 und 3

Für die Fragestellungen 2 und 3 hat der pU lediglich die Ergebnisse von jeweils 2 in der Studie AURA mit Osimertinib behandelten Patienten beschrieben, jedoch keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Osimertinib.

Tabelle 3: Osimertinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor		
1a	Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt	Eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie) oder gegebenenfalls Best supportive Care ^b für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
1b	Patienten, für die eine zytotoxische Therapie nicht infrage kommt	Best supportive Care ^b	Zusatznutzen nicht belegt
2	Nicht vorbehandelte Patienten mit einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation		
	Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2 ^c	Gefitinib oder Erlotinib oder Afatinib oder Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie)	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Osimertinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fortsetzung)

Frage- stellung	Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
3	Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation		
3a	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib angezeigt ist	Docetaxel, Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)	Zusatznutzen nicht belegt
3b	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist	Best supportive Care ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c: Bei Patienten mit ECOG-Performance Status 2 alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR).

Für die Bewertung ergeben sich mehrere Fragestellungen, die sich aus den unterschiedlichen Populationen und verschiedenen zweckmäßigen Vergleichstherapien ableiten. Tabelle 4 zeigt die Fragestellungen in der Übersicht.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib

Fragestellung	Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor	Eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie) oder gegebenenfalls Best supportive Care^b für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie Best supportive Care^b
1a	Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt	
1b	Patienten, für die eine zytotoxische Therapie nicht infrage kommt	
2	Nicht vorbehandelte Patienten mit einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation	Gefitinib oder Erlotinib oder Afatinib oder Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie)
	Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2^c	
3	Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation	Docetaxel, Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) Best supportive Care^b
3a	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib angezeigt ist	
3b	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist	

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Osimertinib (Fortsetzung)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
c: Bei Patienten mit ECOG-Performance Status 2 alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin.
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU schließt sich der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wurde bezüglich patienten-relevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Fragestellung 1: Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor

2.3.1 Fragestellung 1a: Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt

2.3.1.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Osimertinib (Stand zum 19.01.2016)
- bibliografische Recherchen zu Osimertinib (letzte Suche am 16.12.2015)
- Suche in Studienregistern zu Osimertinib (letzte Suche am 16.12.2015)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.12.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.12.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Osimertinib (letzte Suche am 30.03.2016)
- Suche in Studienregistern zu Osimertinib (letzte Suche am 23.03.2016)

Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit Osimertinib. Auch durch die Vollständigkeitsprüfung wurden keine RCT mit Osimertinib identifiziert.

Daher hat der pU nach weiteren Untersuchungen für einen historischen Vergleich von Osimertinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie recherchiert. Tabelle 5 zeigt die vom pU eingeschlossenen Studien.

Tabelle 5: Studienpool des pU – weitere Untersuchungen: Studien zu Osimertinib und zur Vergleichstherapie; Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt

Population Studie bzw. Studientyp	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Einarmige Studien mit Osimertinib			
AURAex (D5160C00001)	ja	ja	nein
AURA2 (D5160C00002)	ja	ja	nein
Studien zur Vergleichstherapie: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes			
RCT			
▫ IMPRESS (D791LC0001)	nein	ja	nein
▫ Halmos 2015 ^b	nein	nein	ja
Retrospektive Studien^b			
▫ Goldberg 2013	nein	nein	ja
▫ Mariano 2014	nein	nein	ja
▫ Masuda 2015	nein	nein	ja
▫ Park 2015	nein	nein	ja
▫ Shukuya 2015	nein	nein	ja
▫ Tseng 2014	nein	nein	ja
▫ Wu 2010	nein	nein	ja
Studien zur Vergleichstherapie: Best Supportive Care			
RCT			
▫ LUX-Lung 1 ^b	nein	nein	ja
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
b: Einschluss der Studien durch den pU unabhängig vom T790M-Mutationsstatus			
EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Zu Osimertinib schließt der pU 2 einarmige prospektive Studien (Studien AURAex [3-6] und AURA2 [7-9]) ein, die innerhalb des untersuchten Anwendungsgebiets (Patienten mit einer T790M-Mutation des EGFR) durchgeführt wurden. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU für den historischen Vergleich wurde eine zusätzliche potenziell relevante (japanische) Patientenkohorte aus der Studie AURA zu Osimertinib [3,6,10-13] identifiziert. Insgesamt ist der Studienpool des pU auf Seite von Osimertinib damit unvollständig. Der Einfluss der Ergebnisse dieser Kohorte auf die

Ergebnisse der Vergleiche des pU wird jedoch als gering eingeschätzt (siehe auch Abschnitt 2.7.2.3.2).

Zur Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes identifiziert der pU jeweils einen einzelnen Studienarm aus einer von ihm selbst gesponserten RCT (IMPRESS [14-17]) und einer weiteren RCT (Halmos 2015 [18]) sowie 7 retrospektive Studien (Goldberg 2013 [19], Mariano 2014 [20], Masuda 2015 [21], Park 2015 [22], Shukuya 2015 [23], Tseng 2014 [24] und Wu 2010 [25]). Zur Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) identifiziert der pU einen Studienarm einer RCT (LUX-Lung 1) [26,27]. Alle vom pU identifizierten Studien zur Vergleichstherapie liegen nicht im zu bewertenden Anwendungsgebiet, insbesondere wurde der T790M-Mutationsstatus nicht berücksichtigt. Lediglich in der Studie IMPRESS wurde der T790M-Mutationststatus im Rahmen eines explorativen Studienziels untersucht. Der pU legt daher auf Basis der individuellen Patientendaten dieser Studie sowohl eine Auswertung der Patienten mit der positiven T790M-Mutation als auch der Gesamtpopulation (mit und ohne T790M-Mutation) vor.

Auf Basis der eingeschlossenen Studien führt der pU verschiedene Vergleiche durch, für die jeweils die beiden Studien AURAex und AURA2 die Datenbasis zu Osimertinib bilden. Diese lassen sich 3 Kategorien zuordnen:

- 1) Vergleich mit dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS,
- 2) Vergleich mit allen Studien zur Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Studienarme aus 2 RCT inkl. IMPRESS und 7 retrospektive Analysen),
- 3) Vergleich mit dem BSC-Arm der Studie LUX-Lung 1.

Aus den vom pU vorgelegten Vergleichen lässt sich kein Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Zum einen sind die vom pU beschriebenen Effekte nicht so groß, dass sie nicht allein durch die Art des Vergleichs (historischer Vergleich) bedingt sein könnten. Zudem ist der Großteil der vom pU vorgelegten Daten gar nicht dazu geeignet, die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten.

Voraussetzung für die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis historischer Vergleiche

Die vom pU verwendeten Methoden zum Vergleich von Studienarmen ohne die Berücksichtigung eines adäquaten Brückenkomparsators sind in der Regel nicht angemessen. Dies gilt sowohl für die nicht adjustierten historischen Vergleiche als auch den vom pU beim Vergleich mit der IMPRESS-Studie durchgeführten historischen Vergleich mittels Propensity Score Matching (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis historischer Vergleiche sind allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte (sogenannter dramatischer Effekte) möglich. Um einen solchen Effekt ableiten zu können, müssten zunächst die Studien für das zu bewertende Arzneimittel und die

zweckmäßige Vergleichstherapie grundsätzlich geeignet sein, Informationen für die Fragestellung der Nutzenbewertung zu liefern. Der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt muss schließlich so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung beruht.

2.3.1.1.1 Beschreibung der Studien zu Osimertinib (AURAex und AURA2)

Tabellen zur Charakterisierung der Studien AURAex und AURA2 finden sich in Anhang A.

Bei der Studie **AURAex** handelt es sich um einen Extensionsteil der Studie AURA, einer offenen, einarmigen multizentrischen Zulassungsstudie von Osimertinib. Eingeschlossen in die Studie AURA wurden erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-mutationspositivem NSCLC, die während einer Behandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (EGFR-TKI) eine Progression erfahren haben.

Insgesamt wurden 201 Patienten mit einer zentral nachgewiesenen T790M-Mutation in die Studie AURAex eingeschlossen. Die Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand (entsprechend WHO-Performance Status 0 oder 1) haben. Hinsichtlich der Anzahl der vorherigen Therapielinien gab es in der Studie keine Einschränkungen. Die Patienten wurden entsprechend ihren Therapielinien (2 oder ≥ 3) stratifiziert.

Die Studie **AURA2** ist ebenfalls eine offene, einarmige multizentrische Studie, die insgesamt 210 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR-T790M-mutationspositiven NSCLC untersucht hat, die nach einer Behandlung mit einem EGFR-TKI eine Progression erfahren haben. Wie in die Studie AURAex wurden in die AURA2 ausschließlich Patienten mit einem WHO-PS 0 oder 1 eingeschlossen.

Patienten in beiden vom pU berücksichtigten Studien nahmen Osimertinib in einer Dosis von 80 mg einmal täglich ein. Die Behandlung erfolgte bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder Progression, kann jedoch auch darüber hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert. Bei bestimmter Toxizität musste die Dosis angepasst oder die Behandlung ggf. abgesetzt werden. Die Nachbeobachtung in der Studie ist noch nicht abgeschlossen.

Insgesamt wurden in den Studien AURAex und AURA2 die für die vorliegende Fragestellung richtige Patientenpopulation und Intervention untersucht.

2.3.1.1.2 Historischer Vergleich mit der Studie IMPRESS zur Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Beschreibung der IMPRESS-Studie

Tabellen zur Charakterisierung der Studie IMPRESS finden sich in Anhang A.

Bei der Studie IMPRESS handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde placebo-kontrollierte multizentrische Studie, die eine Behandlung mit Gefitinib in Kombination mit

einer Chemotherapie aus Pemetrexed und Cisplatin (Gefitinibarm) mit einer alleinigen Chemotherapie aus Pemetrexed und Cisplatin (Chemotherapiearm) verglichen hat. Eingeschlossen in die Studie wurden erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR-mutationpositiven NSCLC, die während einer Erstlinientherapie mit Gefitinib (Monotherapie) eine Progression erfahren haben. Im Gegensatz zu den Studien AURAex und AURA2 waren andere vorherigen Chemo- bzw. systemische Therapien nicht erlaubt. Die Studie hat damit die Chemotherapie ausschließlich als Zweitlinientherapie nach der EGFR-TKI-Vorbehandlung untersucht. Die Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand (entsprechend WHO-PS 0 oder 1) haben und für eine Therapie mit Cisplatin plus Pemetrexed geeignet sein. Angaben dazu, wann von einer Eignung für Cisplatin und Pemetrexed ausgegangen wurde, finden sich in den Studienunterlagen nicht.

Insgesamt wurden in die IMPRESS-Studie 265 Patienten randomisiert, davon 132 Patienten in den vom pU betrachteten Chemotherapiearm. Die Patienten wurden in die Studie zwar unabhängig von deren T790M-Mutationsstatus eingeschlossen, die T790M-Mutation wurde jedoch im Rahmen eines explorativen Studienziels untersucht. 61 Patienten des Chemotherapiearms (46 %) hatten eine T790M-Mutation.

Die Patienten erhielten die Kombinations-Chemotherapie über maximal 6 Zyklen. Die empfohlene Dosis betrug für Cisplatin 75 mg/m^2 Körperoberfläche und für Pemetrexed 500 mg/m^2 Körperoberfläche. Entsprechend den Fachinformationen von Pemetrexed [28] und Cisplatin [29] wird keine maximale Anzahl der Therapiezyklen definiert, die Zyklusdauer kann in der untersuchten Therapiesituation jedoch als adäquat angesehen werden [30-32].

Insgesamt wurde in der Studie IMPRESS die für die vorliegende Fragestellung richtige Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation untersucht. Da in der Studie jedoch ausschließlich eine Chemotherapieoption aus Pemetrexed und Cisplatin in der Zweitlinie untersucht wurde, lassen sich auf Basis dieser Studie allenfalls Daten für Patienten entnehmen, für die eine Therapie aus Pemetrexed und Cisplatin die am besten geeignete Therapieoption darstellt, und dies auch nur für Patienten in der Zweitlinie. Unklar ist allerdings, ob für die Patienten aus den Studien AURAex und AURA2 eine Therapie aus Pemetrexed und Cisplatin die (bislang) am besten geeignete Therapie gewesen wäre.

Vom pU durchgeführte Vergleiche teilweise ungeeignet

Der pU führt 2 Vergleiche zwischen den AURA-Studien und der Teilpopulation der Studie IMPRESS mit einer positiven T790M-Mutation durch. Diese Vergleiche unterscheiden sich bezüglich der jeweils berücksichtigten Population (nur Zweitlinie vs. alle Therapielinien bei den AURA-Studien). Von diesen ist aus den oben genannten Gründen nur der Vergleich innerhalb der Zweitlinie potenziell relevant.

Kein Vorteil oder Nachteil von Osimertinib aus Größenordnung der Unterschiede ableitbar

Bei einem historischen Vergleich ist davon auszugehen, dass sich die Studienpopulationen der jeweils eingeschlossenen Studien deutlich unterscheiden. Der pU versucht daher für Störgrößen anhand post hoc selektierter, in den Studien beobachteter, Patientencharakteristika zu adjustieren. Er wendet hierzu das Propensity Score Matching an. Dies führt dazu, dass relevante Anteile der Patientenzahlen nicht berücksichtigt werden (beim Vergleich Zweitlinie im Osimertinib-Arm ca. 28 % und im Vergleichsarm der IMPRESS-Studie ca. 15 % der Patienten). Aufgrund des konkreten Vorgehens des pU bleibt unklar, ob durch diese Selektion die Ergebnissicherheit erhöht oder nicht sogar verringert wird. Daher wird auch durch diese Adjustierung für beobachtete Patientencharakteristika nicht die Ergebnissicherheit einer RCT oder eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis von RCT erreicht.

Wie oben erwähnt sind Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis historischer Vergleiche allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte (sogenannter dramatischer Effekte) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich. Der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt muss schließlich so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung durch den historischen Vergleich beruht.

Ein solcher Effekt wird für keinen der vom pU ausgewerteten patientenrelevanten Endpunkte erreicht. Für das Gesamtüberleben zeigt sich keine statistische Signifikanz (Vergleich Zweitlinie der Studien AURA vs. IMPRESS: Hazard Ratio (HR) 1,19 [0,36; 3,91]; $p = 0,775$). Dies gilt auch für den Gesundheitszustand, erhoben mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D, Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE) sowie schwerwiegender UE (SUE).

Einzig bei schweren UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 (sowohl gesamt als auch bei einzelnen spezifischen UE) zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse (z. B. Gesamtrate schwere UE für den Vergleich Zweitlinie der Studien AURA vs. IMPRESS: HR 0,26 [0,13; 0,53]; $p < 0,001$). Dieser Unterschied kann allein auf systematischer Verzerrung beruhen. Ergänzend ist anzumerken, dass sich zudem die UE-Erhebung in den AURA-Studien von der der IMPRESS-Studie deutlich unterschied: In den AURA-Studien wurden nicht alle auf Untersuchungen beruhenden UE als solche gezählt, selbst wenn sie die Kriterien für schwere UE des Grades 3 oder höher nach CTCAE erfüllten². Dadurch sind die Ergebnisse zusätzlich zugunsten von Osimertinib verzerrt.

² „Investigators were instructed not to report laboratory abnormalities as AEs (unless they fulfilled the criteria for an SAE or resulted in discontinuation). It should be noted that there are laboratory abnormalities reported that do not fit the regulatory definition of an SAE or resulted in discontinuation.“ [4,8]

2.3.1.1.3 Historischer Vergleich mit allen Studien zur Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Der pU legt in seinem Dossier zusätzlich nicht adjustierte historische Vergleiche vor, bei denen er die Chemotherapiearme der Studien IMPRESS (Gesamtpopulation) und Halmos 2015 sowie 7 retrospektiven Studien heranzieht.

Die Daten aus den Studien des pU zur Vergleichstherapie sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Tabelle 6 stellt die Gründe in der Übersicht dar.

Tabelle 6: Ausschlussgründe für die vom pU vorgelegten Studien zur Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Studie	Ausschlussgründe		
	T790M-Mutation nicht berücksichtigt	Chemotherapie nicht zulassungskonform ^a	keine (verwertbaren) Ergebnisse zu patienten-relevanten Endpunkten
Studien mit Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes			
IMPRESS (Gesamtpopulation)	•		
Halmos 2015	•	•	•
Goldberg 2013	•	○ ^b	•
Mariano 2014	•	•	•
Masuda 2015	•	•	
Park 2015	•	•	
Shukuya 2015	•	•	
Tseng 2014	•	○ ^b	•
Wu 2010	•	○ ^b	
a: für alle oder einen Großteil der Patienten b: keine ausreichenden Angaben verfügbar •: Ausschlussgrund; ○: Unklarheit pU: pharmazeutischer Unternehmer; vs.: versus			

In keiner der Studien wurde der T790M-Mutationsstatus berücksichtigt. Damit liegen die vom pU eingeschlossenen Studien nicht innerhalb des Anwendungsgebiets von Osimertinib. Der pU liefert keine Nachweise, dass die in den Studien gewonnenen Ergebnisse auf Basis der gemischten Population mit und ohne T790M-Mutation auf die Zielpopulation (mit der T790M-Mutation) übertragbar sind. Zudem entspricht in den meisten der vom pU herangezogenen Studien die Chemotherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da diese für einen Großteil der Patienten jeweils nicht zulassungskonform war. Für einen Teil der Studien fehlten entsprechende Angaben. Schließlich lagen nur für einen Teil der Studien

verwertbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor, mit Ausnahme der IMPRESS-Studie dabei nur zum Gesamtüberleben.

Ungeachtet der fehlenden Eignung der Studien sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben bei keinem der vom pU vorgelegten Vergleiche in den Hauptanalysen statistisch signifikant. Der pU führt zusätzlich Sensitivitätsanalysen unter Verwendung verschiedener Modelle durch, bei denen sich teilweise statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten, teilweise statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Osimertinib ergeben. In keinem Fall erreichen diese Ergebnisse eine Größenordnung, die sich nicht allein durch systematische Verzerrung erklären ließe, sodass sich hieraus weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen von Osimertinib ableiten lässt.

2.3.1.1.4 Historischer Vergleich mit der Studie LUX-Lung 1 zur Vergleichstherapie BSC

Neben den genannten Vergleichen mit Studien zur Chemotherapie führt der pU auch einen historischen Vergleich zur Vergleichstherapie BSC durch. Da er hierfür zu Osimertinib ebenfalls die Studien AURAex und AURA 2 heranzieht, die er auch zum Vergleich mit einer Chemotherapie herangezogen hat, bezieht sich dieser Vergleich auf die Gruppe der Patienten, die für eine Chemotherapie zwar infrage kommen, aber bereits eine Chemotherapie erhalten hatten und für die daher alternativ BSC eine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

Zur Vergleichstherapie BSC zieht der pU den Kontrollarm (Placebo + BSC) der Studie LUX-Lung 1 heran [26,27]. In dieser Studie wurde Afatinib mit Placebo, jeweils zusätzlich zu BSC, verglichen. Die Studie wurde allerdings nicht innerhalb des Anwendungsgebiets von Osimertinib durchgeführt und ist damit für die vorliegende Nutzenbewertung irrelevant. Zum einen liegen nur für 25 % der Patienten Angaben zum EGFR-Mutationsstatus vor (48 von 195 Patienten der Placebogruppe). Nur bei 34 dieser 48 Patienten (71 %) war eine aktivierende EGFR-Mutation nachweisbar. Von diesen 34 Patienten wiederum hatten nur 4 eine T790M-Mutation. Insgesamt ist daher nur ein sehr geringer Anteil der Patienten für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Hierfür liegen aus der Studie LUX-Lung 1 keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Der pU selbst berücksichtigt nur Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben für die Untergruppe der 34 EGFR-positiven (jedoch größtenteils T790M-negativen) Patienten.

2.3.1.1.5 Laufende RCT AURA3

Derzeit läuft eine RCT zum direkten Vergleich von Osimertinib gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und positiver T790M-Mutation (Studie AURA3 [D5160C00003] [33]). Die Ergebnisse dieser Studie sind laut pU gegen Ende 2016 zu erwarten.

2.3.1.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Auf Basis der vom pU vorgelegten historischer Vergleiche kann kein Zusatznutzen von Osimertinib bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR, die mit einem EGFR-TKI vorbehandelt wurden und für die eine zytotoxische Therapie infrage kommt, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Auf Basis der vom pU vorgelegten historischen Vergleiche kann kein Zusatznutzen von Osimertinib bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR, die mit einem EGFR-TKI vorbehandelt wurden und für die eine zytotoxische Therapie infrage kommt, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die Gesamtpopulation der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Osimertinib ableitet.

2.3.2 Fragestellung 1b: Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt

2.3.2.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergab sich für die vorliegende Nutzenbewertung die Fragestellung nach dem Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der BSC bei Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt. Diese Patientengruppe wird in der vorliegenden Nutzenbewertung definiert als Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) 4, 3 und gegebenenfalls 2. Die Eignung für eine Behandlung mit einer Chemotherapie ist dabei nach klinischen Aspekten und nach der Patientensituation zu entscheiden.

Der pU legt für Fragestellung 1b (Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt) keine Daten vor. Zwar führt er einen historischen Vergleich gegenüber BSC durch (siehe Abschnitt 2.3.1). Durch seine Selektionskriterien zum Studieneinschluss (siehe Abschnitt 2.7.2.1) schränkt er seine Studien jedoch auf Patienten mit einem ECOG-PS 0 und 1 und damit eine Teilpopulation innerhalb der Fragestellung 1a ein.

Die eigene Vollständigkeitsprüfung durch eine bibliografische Recherche zu Osimertinib (letzte Suche am 30.03.2016) und eine Suche in Studienregistern zu Osimertinib (letzte Suche am 23.03.2016) identifizierte keine für Fragestellung 1b relevanten Studien.

Insgesamt liegen zur Nutzenbewertung von Osimertinib bei Patienten nach einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt, keine Daten vor.

2.3.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib bei Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt, liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von Osimertinib ist damit nicht belegt.

2.3.2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib bei Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Osimertinib für diese Patienten nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die Gesamtpopulation der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Osimertinib ableitet.

2.4 Fragestellung 2: Nicht vorbehandelte Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Osimertinib (Stand zum 19.01.2016)
- bibliografische Recherchen zu Osimertinib (letzte Suche am 16.12.2015)
- Suche in Studienregistern zu Osimertinib (letzte Suche am 16.12.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Osimertinib (letzte Suche am 30.03.2016)
- Suche in Studienregistern zu Osimertinib (letzte Suche am 23.03.2016)

Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU keine RCT mit Osimertinib. Auch durch die Vollständigkeitsprüfung wurden keine RCT mit Osimertinib identifiziert.

Der pU beschreibt die Daten von 4 Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation aus der Dosisexpansionsphase der Studie AURA [11,13]. Von diesen 4 Patienten sind 2 nicht vorbehandelt und entsprechen damit der Fragestellung 2. Einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch. Insgesamt liegen damit keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Osimertinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit *de novo* T790M-Mutation vor.

2.4.1.1 Laufende RCT FLAURA

Derzeit läuft eine RCT zum direkten Vergleich von Osimertinib gegenüber einer EGFR-TKI-Monotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die sowohl Patienten mit als auch ohne T790M-Mutation einschließt (Studie FLAURA [D5160C00007] [34]). Die Ergebnisse dieser Studie sind laut Angaben des Studienregisters clinicaltrials.gov im Oktober 2018 zu erwarten.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit *de novo* T790M-Mutation liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von Osimertinib ist damit nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit *de novo* T790M-Mutation keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Osimertinib für diese Patienten nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Patienten mit einer *de novo* T790M Mutation unabhängig von der Therapielinie auf Basis des molekularen Wirkmechanismus, einer postulierten Überlegenheit gegenüber einer Chemotherapie sowie „unterstützenden Daten“ aus der AURA-Studie einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

2.5 Fragestellung 3: Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer *de novo* positiven T790M-Mutation

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Osimertinib (Stand zum 19.01.2016)
- bibliografische Recherchen zu Osimertinib (letzte Suche am 16.12.2015)
- Suche in Studienregistern zu Osimertinib (letzte Suche am 16.12.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Osimertinib (letzte Suche am 30.03.2016)
- Suche in Studienregistern zu Osimertinib (letzte Suche am 23.03.2016)

Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU keine RCT mit Osimertinib. Auch durch die Vollständigkeitsprüfung wurden keine RCT mit Osimertinib identifiziert.

Der pU beschreibt die Daten von 4 Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation aus der Dosisexpansionsphase der Studie AURA [11,13]. Von diesen 4 Patienten sind 2 mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelt und entsprechen damit der Fragestellung 3. Einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch. Insgesamt liegen damit keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Osimertinib bei vorbehandelten Patienten mit *de novo* T790M-Mutation vor.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib bei vorbehandelten Patienten mit *de novo* T790M-Mutation liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von Osimertinib ist damit nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib bei vorbehandelten Patienten mit *de novo* T790M-Mutation keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Osimertinib für diese Patienten nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Patienten mit einer *de novo* T790M Mutation unabhängig von der Therapielinie auf Basis des molekularen Wirkmechanismus, einer postulierten Überlegenheit gegenüber einer Chemotherapie sowie „unterstützenden Daten“ aus der AURA-Studie einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: Osimertinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Frage- stellung	Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor		
1a	Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt	Eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie) oder gegebenenfalls Best supportive Care ^b für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
1b	Patienten, für die eine zytotoxische Therapie nicht infrage kommt	Best supportive Care ^b	Zusatznutzen nicht belegt
2	Nicht vorbehandelte Patienten mit einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation		
	Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2 ^c	Gefitinib oder Erlotinib oder Afatinib oder Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie)	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Osimertinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fortsetzung)

Frage- stellung	Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
3	Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation		
3a	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib angezeigt ist	Docetaxel, Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)	Zusatznutzen nicht belegt
3b	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist	Best supportive Care ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c: Bei Patienten mit ECOG-Performance Status 2 alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A und 3 B (jeweils Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Eine Übersicht über die vom G-BA festgelegten und vom pU gewählten Vergleichstherapien ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Zweckmäßige Vergleichstherapien des G-BA

Fragestellung	Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor	Eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie) oder gegebenenfalls Best supportive Care^b für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie Best supportive Care^b
1a	Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt	
1b	Patienten, für die eine zytotoxische Therapie nicht infrage kommt	
2	Nicht vorbehandelte Patienten mit einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation	Gefitinib oder Erlotinib oder Afatinib oder Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie)
	Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2^c	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Zweckmäßige Vergleichstherapien des G-BA (Fortsetzung)

Frage- stellung	Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
3	Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation	Docetaxel, Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) Best supportive Care ^b
3a	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib angezeigt ist	
3b	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist	
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c: Bei Patienten mit ECOG-Performance Status 2 alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Fragestellung 1: Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor

Der pU schließt sich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Maßgabe des Arztes gibt der pU in Abschnitt 3.2.1 des Moduls 3 A an, folgende Wirkstoffe unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus und der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie [35] zu berücksichtigen:

- Platinhaltige Verbindungen (Cisplatin, Carboplatin)
- Antimetabolite (Pemetrexed, Gemcitabin)
- Spindelgifte (Vinorelbin, Vindesin, Docetaxel, Paclitaxel)
- Alkylierende Agenzien (Mitomycin, Ifosfamid)
- Topoisomerasehemmer (Etoposid)

Dieser Auswahl der Wirkstoffe durch den pU wird gefolgt. Die Umsetzung der jeweiligen Therapie in den Studien und ihre Eignung für die eingeschlossene Population werden in den Studien überprüft.

Fragestellungen 2 und 3: nicht vorbehandelte bzw. vorbehandelte Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation

Der pU schließt sich der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit einer *de novo* Mutation an.

Da der pU für Fragestellungen 2 und 3 in Modul 4 B lediglich die Daten von 4 Patienten ohne einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt, wird nachfolgend auf eine weitere Kommentierung des vom pU vorgelegten Modul 4 B verzichtet. Ausnahmen hiervon werden gesondert benannt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Der pU definiert seine Fragestellung als Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib zur Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, die während oder nach einer Behandlung mit einem EGFR-TKI eine Krankheitsprogression erfahren haben und bei denen die T790M-Mutation nachgewiesen wurde. Die Bewertung erfolge im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes und im Vergleich zu BSC auf der Grundlage aktueller klinischer Evidenz zu patientenrelevanten Endpunkten in Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Der Fragestellung des pU wird im Grundsatz gefolgt. Die relevanten Abweichungen in den Einschlusskriterien des pU werden nachfolgend kommentiert.

Studienpopulation

In Modul 4 A (Abschnitt 4.2.2) benennt der pU Kriterien für die Auswahl relevanter Studien. Hierbei legt er teilweise unterschiedliche Kriterien für die Auswahl direkt vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitte 1 und 2 der Tabelle 4-11) und für die Suche nach weiteren Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3 der Tabelle 4-11) zugrunde. Die Einschlusskriterien für die zweckmäßige Vergleichstherapie des pU entsprechen dadurch nicht der Fragestellung des pU.

In der tabellarischen Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien zu den weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt der pU an, ausschließlich Studien zu berücksichtigen, deren Studienpopulation mindestens zu 80 % aus Patienten mit einem ECOG-PS unter 1 besteht. Durch dieses Vorgehen schränkt der pU seinen Studienpool ausschließlich auf einen Teil der Patienten ein, für die eine Chemotherapie infrage kommt (Teilpopulation innerhalb Fragestellung 1a). Der pU begründet dieses Vorgehen im Modul 5

damit, dass in die vom pU eingeschlossenen Studien zu Osimertinib ausschließlich Patienten mit gutem Allgemeinzustand eingeschlossen wurden.

Für das Kriterium der Studienpopulation erwähnt der pU im gleichen Abschnitt für die weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (abweichend von den Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel) nicht, dass entsprechend dem Anwendungsgebiet von Osimertinib Studien bei Patienten mit einer positiven T790M-Mutation zu berücksichtigen sind.

Mit Hinblick auf die Fragestellungen der Nutzenbewertung ist die Einschränkung des pU auf Patienten mit ECOG-PS 0 und 1 nicht nachvollziehbar. Die Eignung für eine Behandlung mit einer Chemotherapie ist nach klinischen Aspekten und nach der Patientensituation zu entscheiden. Eine Chemotherapie kann dabei auch für Patienten mit ECOG-PS 2 infrage kommen. Das ist unabhängig von den in den Studien eingeschlossenen Patienten zu sehen. Darüber hinaus sind für die Nutzenbewertung auch Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt, relevant (Fragestellung 1b). Die Einschränkung auf Patienten ECOG-PS 0 und 1 bleibt jedoch ohne Konsequenz, da durch sie vom pU keine relevanten Studien zu Osimertinib ausgeschlossen wurden.

Ebenfalls nicht nachvollziehbar ist die Erweiterung der Kriterien für die weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da Osimertinib ausschließlich bei Patienten mit einer positiven T790M-Mutation zugelassen ist. Der Mutationsstatus der Patienten in den jeweiligen Studien wird in der vorliegenden Nutzenbewertung überprüft.

Intervention

In Modul 4 A benennt der pU die zugelassene Darreichungsform und Dosis von Osimertinib als Einschlusskriterium. Dem kann zwar gefolgt werden. Der pU ist allerdings inkonsistent, da er für Modul 4 B (Fragestellungen 2 und 3) dies nicht berücksichtigt und ausschließlich Daten zu einer nicht zugelassenen Darreichungsform (Kapseln) einschließt. Für die vorliegende Bewertung bleibt dies ohne Konsequenz, da der pU für die Fragestellungen 2 und 3 ohnehin keine relevanten Daten vorgelegt hat.

Endpunkte

Die Bewertung des pU erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Der pU nennt aus diesen Kategorien eine Reihe von Endpunkten, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige der genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz allerdings nicht unmittelbar. Dies ist für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz, da auf Basis der vom pU vorgelegten historischen Vergleiche kein Zusatznutzen von Osimertinib abgeleitet werden kann (siehe Abschnitt 2.3.1).

Studientypen

Als Studientypen sollen gemäß Einschlusskriterien des pU RCT (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) sowie interventionelle und nicht interventionelle Studien (Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) herangezogen werden. Auf Basis dieser Kriterien zieht der pU in seine Bewertung einarmige Studien, einzelne Arme aus RCT und weitere retrospektive Vergleichsstudien heran.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich RCT zum Vergleich von Osimertinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie relevant. Studien niedrigerer Evidenzstufe beziehungsweise darauf basierende Analysen (historische Vergleiche) des pU wurden daraufhin geprüft, ob sie die Voraussetzungen für die Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen erfüllen [36].

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Im Dossier führt der pU verschiedene indirekte Vergleiche durch (siehe Abschnitt 2.3.1). Die Anwendung nicht adjustierter indirekter Vergleiche (d. h. die naive Verwendung einzelner Studienarme) wird in der Fachwelt abgelehnt [37]. Ebenso finden Methoden für indirekte Vergleiche keine Akzeptanz, in denen über Modellierungen mit starken Annahmen über die unbekannten Effekte [38] oder mithilfe von Verfahren aus dem Bereich der Kausalmodelle für Beobachtungsstudien mit untestbaren Annahmen [39] versucht wird, Effektschätzungen trotz fehlender Brückenkomparatoren zu ermöglichen. Es werden ausschließlich adjustierte indirekte Vergleiche über adäquate Brückenkomparatoren akzeptiert (Ausnahme: dramatische Effekte, siehe unten). Hierzu zählen insbesondere das Verfahren nach Bucher et al. [40] sowie Methoden aus dem Bereich der Netzwerk-Meta-Analysen.

Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis historischer Vergleiche sind allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte (sogenannter dramatischer Effekte) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich. Der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt muss schließlich so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung beruht.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorliegen, auf deren Basis sich ein Zusatznutzen ableiten lässt, wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (jeweils Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es liegen keine Anzeichen vor, dass die Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, Embase und CENTRAL in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU verwendet bei seiner Suche zur Indikation nur den übergeordneten Begriff „*non-small-cell lung carcinoma*“. Ein Abgleich mit den eingeschlossenen Referenzen aus IQWiG-Dossierbewertungen sowie relevanten systematischen Übersichtsarbeiten (SR) [41-43] zum nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, zeigt, dass es sinnvoll gewesen wäre, noch weitere Begriffe wie „*adenocarcinoma*“ zu verwenden. Durch dieses Vorgehen wird u. a. bei der Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie die vom pU für weitere Untersuchungen eingeschlossene Referenz Tseng 2014 [24] nicht in MEDLINE identifiziert.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund der beschriebenen Mängeln bei der bibliografischen Recherche nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu Osimertinib zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde durch eine systematische Recherche in PubMed, Embase und CENTRAL die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools zu Osimertinib wurden keine Studien für den direkten Vergleich auf Basis RCT identifiziert.

Weitere Untersuchungen – Fragestellung 1

Der pU hat bei der Suche nach weiteren Untersuchungen zum bewertenden Arzneimittel eine separate bibliografische Recherche durchgeführt. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich sowohl auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wie auch zum bewertenden Arzneimittel.

Für die Suche in Studienregistern wurde jedoch eine gemeinsame Suche für den direkten Vergleich auf Basis von RCT und die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Überprüfung der Suche in Studienregistern ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten. Die nachfolgenden Kommentare zur Suche in Studienregistern beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studienliste des pU

Es liegen keine Anzeichen vor, dass die Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für die weiteren Untersuchungen hat der pU separate bibliografische Recherchen zu 1) Osimertinib sowie 2) zur Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes und zu BSC durchgeführt.

Die Recherchen des pU sind nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, Embase und CENTRAL in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU verwendet bei beiden Suchen zur Indikation nur den übergeordneten Begriff „*non-small-cell lung carcinoma*“. Ein Abgleich mit den eingeschlossenen Referenzen aus IQWiG-Dossierbewertungen sowie relevanten SR [41-43] zum nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, zeigt, dass es sinnvoll gewesen wäre, noch weitere Begriffe wie „*adenocarcinoma*“ zu verwenden. Durch dieses Vorgehen wird u. a. die vom pU eingeschlossene Referenz Tseng 2014 [24] nicht in MEDLINE identifiziert.

Weiter hat der pU für die Suche nach BSC in allen 3 Datenbanken die Suche mit einem Suchblock zu „Best Supportive Care“ eingeschränkt. Für eine solche Suche kann selbst eine breitere Variation an Freitextbegriffen und Schlagwörtern, wie sie z. B. Sladek 2007 [44] vorschlägt, keine ausreichend hohe Sensitivität erzielen. Dies bestätigt auch ein Abgleich mit BSC Referenzen aus anderen Dossiers, die mit der Suchsyntax des pU nicht gefunden werden konnten [45,46]. Zudem wäre es notwendig gewesen, eine zusätzliche Suche nach konkreten Interventionen, die als BSC in der gesuchten Indikation eingesetzt werden, in Betracht zu ziehen.

Der pU schränkt zudem alle Suchen in MEDLINE und Embase mit einem Suchblock zu klinischen Studien ein (z. B. MEDLINE-Suchstrategie, Modul 4, Abschnitt Suche nach weiteren Untersuchungen für zVT, Zeile 68 bis 73). Sein Vorgehen für die Suche nach Osimertinib und für die zVT weicht hier ohne Begründung voneinander ab. Bei der Suche nach der zVT in MEDLINE sucht der pU in einer Zeile (vgl. MEDLINE-Suchstrategie, Modul 4, Abschnitt Suche nach weiteren Untersuchungen für zVT, Zeile 71) statt in den Feldern *Titel, Abstract, Keywords, Publication Type* nur noch in den Feldern *Titel, Keywords, Publication Type*. Dadurch werden für diesen Suchblock nur noch halb so viele Treffer identifiziert wie durch die zusätzliche Suche im *Abstract*. Aufgrund dieser großen Trefferdiskrepanz muss von einer verringerten Sensitivität ausgegangen werden.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für die weiteren Untersuchungen hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zum EGFR-Mutationsstatus bei der Indikation durchgeführt.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in allen 4 Studienregistern in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat die Suche mit Suchbegriffen zum EGFR-Mutationsstatus (z. B. ClinicalTrials.gov-Suchstrategie, Modul 4 A, Anhang B, S. 377) stark eingeschränkt. Dadurch wird u. a. der Studienregistereintrag zur vom pU eingeschlossenen Studie LUX-Lung 1 (NCT00656136) nicht identifiziert.

Weiter hat der pU die Suche im ICTRP Search Portal sowie im EU Clinical Trials Register mit den von ihm gewählten Suchbegriffen zur Indikation eingeschränkt. Durch diese Einschränkung können Studien mit spezifischen Formen des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (z. B. das Adenokarzinom der Lunge) nicht zuverlässig gefunden werden, wie z. B. EUCTR2008-005615-18 aus einem vorangegangenen Dossier zur gleichen Indikation [47]. Eine Einschränkung auf die Indikation in den Studienregistern ICTRP Search Portal sowie EU Clinical Trials sollte nur vorgenommen werden, wenn eine ausreichende Variation an Suchbegriffen berücksichtigt wird [48].

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zu Osimertinib ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde durch eine systematische Recherche in PubMed, Embase und CENTRAL die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools zu Osimertinib wurde eine zusätzliche potenziell relevante (japanische) Patientenkohorte aus der Studie AURA identifiziert. Der pU schließt lediglich einen anderen Teil dieser Studie (AURAex) in seinen Studienpool ein. Insgesamt ist der Studienpool des pU auf Seite von Osimertinib damit unvollständig. Der Einfluss der Ergebnisse dieses Studienteils auf die Ergebnisse der Vergleiche des pU wird als gering eingeschätzt (siehe auch Abschnitt 2.7.2.3.2).

Die Informationsbeschaffung des pU zur zVT ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde allerdings verzichtet, da sich auf Basis der historischen Vergleiche des pU kein Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten lässt (siehe Abschnitt 2.3.1).

Weitere Untersuchungen – Fragestellungen 2 und 3

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCT und die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Kommentierung der Recherchen ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten. Eine Informationsbeschaffung nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU nicht durchgeführt. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1 und 4.3.2.3.1.4) des Dossiers.

Direkter Vergleich

Der pU identifiziert keine randomisierten oder nicht randomisierten direkt vergleichenden Studien zu Osimertinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Weitere Unterlagen

Fragestellung 1a: Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine Chemotherapie infrage kommt.

In Ermangelung direkt vergleichender Studien hat der pU im Dossier folgende historische Vergleiche vorgelegt:

- Vergleich vs. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes:
 - Einen Vergleich mittels Propensity Score Matching von 2 einarmigen Studien zu Osimertinib (Studien AURAex und AURA2) und Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des Chemotherapiearms der Studie IMPRESS.
 - Einen nicht adjustierten Vergleich auf Basis von 2 einarmigen Studien zu Osimertinib (Studien AURAex und AURA2), der Chemotherapiearme der Studie IMPRESS (Gesamtpopulation, ohne Berücksichtigung des T790M-Mutationsstatus) und Halmos 2015 sowie 7 retrospektiven Studien.
- Vergleich vs. BSC: einen nicht adjustierten Vergleich von 2 einarmigen Studien zu Osimertinib (Studien AURAex und AURA2) und eines BSC-Arms der Studie LUX-Lung 1

Dass der pU in Ermangelung von direkt vergleichenden Studien auf einen solchen historischen Vergleich mit einarmigen Studien zurückgreift, ist zunächst nachvollziehbar.

Insgesamt lässt sich auf Basis der historischen Vergleiche kein Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Die vorgelegten Daten zu nicht adjustierten Vergleichen sind dazu auch nicht geeignet, die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten. Eine detaillierte Diskussion der vorgelegten Daten finden sich in Abschnitt 2.3.1.

Kommentar zur Vollständigkeit des Studienpools zu Osimertinib

Die Studie AURA besteht insgesamt aus folgenden Studienteilen: Phase I-Dosiseskalation, Phase I-Dosisexpansion und Phase II (Extension, AURAex). Phase I-Dosiseskalation bestand aus insgesamt 5 Kohorten, in die jeweils bis zu 6 Patienten unabhängig vom T790M-Mutationsstatus eingeschlossen wurden, um die maximale tolerierbare Dosis von Osimertinib zu ermitteln. In die Phase I-Dosisexpansion wurden weitere 271 Patienten eingeschlossen. 99 Patienten dieser Studienphase bekamen Osimertinib in der zulassungskonformen Dosierung von 80 mg/Tag, die meisten dabei als Kapseln (nicht zugelassene Darreichungsform [49]). 12 USA-Patienten (mit unbekanntem T790M-Mutationsstatus) und 28 T790M-mutationspositive Patienten in Japan erhielten Osimertinib jedoch als Tabletten. Der pU schließt die japanische Kohorte jedoch in seine Bewertung nicht ein. Er führt aus, dass sich die Galenik der Osimertinib-Tabletten in der Phase-I-Dosisexpansion von der tatsächlich zugelassenen tablettierte Formulierung unterscheidet. Laut Zulassungsunterlagen hat jedoch die abweichende Zusammenstellung der Hilfsmittel in den Tabletten keinen Einfluss auf die

Exposition des Wirkstoffs [50], der Ausschluss dieser Patienten ist daher nicht nachvollziehbar. Der Anteil an T790M-mutationspositiven Patienten, der durch den pU nicht berücksichtigt wurde, ist mit ca. 6 %, bezogen auf alle AURA-Studien, jedoch relativ klein, sodass nicht von einem relevanten Einfluss auf die Ergebnisse der historischen Vergleiche ausgegangen wird.

Fragestellung 1b: Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt

Der pU hat die Fragestellung 1b nicht untersucht.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Dossier des pU wurden keine RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Osimertinib herangezogen. Derzeit läuft eine RCT zum direkten Vergleich von Osimertinib gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und positiver T790M-Mutation (Studie AURA3 [D5160C00003] [33]). Die Ergebnisse dieser Studie sind laut pU gegen Ende 2016 zu erwarten.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Osimertinib herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Osimertinib herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Auf Basis der historischen Vergleiche lässt sich kein Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Eine detaillierte Diskussion der vorgelegten Daten findet sich in Abschnitt 2.3.1.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm für die Fragestellung 1a eingeschlossenen Studien und die von ihm durchgeführten

historischen Vergleiche. Auf Basis der historischen Vergleiche lässt sich kein Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Der Großteil der vorgelegten Daten ist zudem nicht geeignet, die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten (siehe Abschnitt 2.3.1). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib historische Vergleiche vor, aus denen sich kein Zusatznutzen von Osimertinib ableiten lässt (siehe Abschnitt 2.3.1). Die Aussagen, die im Dossier zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich ausschließlich auf die vom pU vorgelegten Daten der historischen Vergleiche. Eine Kommentierung der Ausführungen des pU entfällt daher.

Insgesamt beansprucht der pU für Osimertinib einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Osimertinib eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Die Angaben des pU zur Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU begründet den Einschluss weiterer Untersuchungen damit, dass Daten aus RCT zu Osimertinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie noch nicht vorliegen. Diese Begründung ist nachvollziehbar, allerdings müssen die weiteren Untersuchungen für die Nutzenbewertung geeignet sein. Dies ist im vorliegenden Fall nicht gegeben.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt zwar an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Er beschreibt allerdings die Ergebnisse zu mehreren Surrogatendpunkten zum Tumorprogress, ohne hierzu Validierungsstudien vorzulegen. Für die vorliegende Bewertung hat dies keine Konsequenzen, da die vom pU vorgelegten Daten insgesamt ungeeignet sind.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A und B (jeweils Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Laut Fachinformation [49] besteht die Zielpopulation aus erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, die zusätzlich eine positive T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) aufweisen. Der pU operationalisiert Patienten mit einem fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC mit dem Stadium IIIB und IV gemäß der Stadieneinteilung nach UICC.

Nach dem Beschluss des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in folgende Teilpopulationen:

- Teilpopulation 1: Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI (Angaben finden sich in Modul 3 A des Dossiers)
 - Teilpopulation 1a: Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt
 - Teilpopulation 1b: Patienten, für die eine zytotoxische Therapie nicht infrage kommt
- Teilpopulation 2: Nicht vorbehandelte Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation des EGFR (Angaben finden sich in Modul 3 B des Dossiers). Bei dieser Patientenpopulation hat der G-BA für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder in Abhängigkeit vom ECOG-PS der Patienten unterschiedliche Behandlungsalternativen vorgegeben (siehe auch Abschnitt 3.2).
- Teilpopulation 3: Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer *de novo* positiven T790M-Mutation des EGFR (Angaben finden sich in Modul 3 B des Dossiers)
 - Teilpopulation 3a: Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib angezeigt ist
 - Teilpopulation 3b: Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass mit Osimertinib erstmalig eine gezielte Therapie für Patienten mit NSCLC und einer T790M-Mutation des EGFR sowie nach einer Krankheitsprogression nach einer EGFR-TKI-Behandlung zur Verfügung stehe. Er beschreibt Osimertinib als effektiv und

gut verträglich. Zudem beeinträchtigt die orale Verabreichung den Alltag der Patienten weniger als eine intravenöse Chemotherapie.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms entnimmt der pU der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKR) des Robert Koch-Instituts (RKI) [51,52].

Als Ausgangswert für seine Berechnungen prognostiziert der pU die Inzidenz und 5-Jahresprävalenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2016 anhand von linearen, mittleren jährlichen Steigerungsraten. Hierbei legt er Angaben der Jahre 2009 bis 2011 zugrunde und berechnet neben den Steigerungsraten (Inzidenz: 0,5 %/Jahr, Prävalenz: 1,18 %/Jahr) die beiden Erwartungswerte für das Jahr 2016 mit jeweiligem 95 %-Konfidenzintervall. Es ergeben sich 81 878 prävalente Patienten (81 318 bis 82 440) und 54 049 (53 594 bis 54 506) inzidente Patienten. Die prognostizierte Prävalenz legt der pU bei der Bestimmung der Teilpopulationen 1 und 3 (Patienten nach Vorbehandlung) zugrunde, bei der Bestimmung der Teilpopulation 2 (nicht vorbehandelte Patienten) geht der pU allein von den erwarteten Fallzahlen zur Inzidenz aus.

Weitere Rechenschritte basierend auf unterschiedlichen Datenquellen und Publikationen grenzen diese Patientengruppe auf die jeweilige Zielpopulation ein. Dabei berechnet der pU jeweils den höchsten und niedrigsten Anteilswert im Rahmen einer Spanne sowie einen mittleren Anteilswert. Berechnungsschritt 1 bis 4 betrifft dabei die Teilpopulation 1 bis 3, die Berechnungsschritte 5 bis 6 betreffen nur Teilpopulation 1, Berechnungsschritt 7 betrifft die Teilpopulationen 2 und 3, Berechnungsschritt 8 nur Teilpopulation 2 und Berechnungsschritt 9 nur die Teilpopulation 3.

1) Lungenkrebspatienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

Der pU ermittelt den Anteil (80,5 % bis 82 %) aus 2 verschiedenen Quellen: den Angaben des Tumorregisters München (TRM) zu kleinzelligem und nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom [53,54] und einem Vortrag zur Epidemiologie des Lungenkarzinoms der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister [55].

2) NSCLC-Patienten im Stadium IIIB und IV nach UICC

Der pU zieht 3 verschiedene Quellen heran, mit denen er eine Spanne von 51,8 % bis 62,8 % ermittelt [54-56].

3) NSCLC-Patienten im Stadium IIIB bis IV mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Die Anteile der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen gewinnt der pU aus 2 Quellen: Neben der Studie von Boch et al. [56] zieht der pU eine selbst beauftragte Registerstudie (REASON-Studie) heran, in der 4000 neu diagnostizierte Patienten mit fortgeschrittenem

NSCLC im Stadium IIIB und IV in Deutschland im Hinblick auf das Vorliegen einer EGFR-Mutation ausgewertet wurden [57]. Es ergaben sich Anteile zwischen 4,9 % bis 10,3 %.

4) Anteil der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU geht von einem Anteil von 86,8 % GKV-Versicherten aus.

Teilpopulation 1 (Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI):

5) NSCLC-Patienten mit nachgewiesenen EGFR-Mutationen, die eine TKI-Behandlung erhalten

Der pU geht davon aus, dass eine TKI-Behandlung in unterschiedlichen Therapielinien erfolgen kann. Aus der REASON-Studie [57] entnimmt der pU die Angaben, dass 56,6 % der Patienten mit NSCLC und EGFR-Mutationen einen EGFR-TKI in Erstlinientherapie und 22 % in Zweitlinientherapie erhalten. Der pU addiert die beiden Anteile und betrachtet keine weiteren Therapielinien aufgrund der niedrigen zugrunde liegenden Patientenzahl.

6) NSCLC-Patienten mit nachgewiesenen EGFR-Mutationen und einer T790M-Mutation, die eine TKI-Behandlung erhalten haben

Angaben zum Anteil der NSCLC-Patienten, die nach einer EGFR-TKI-Behandlung eine T790M-Resistenzmutation aufweisen, gewinnt der pU aus den Berichten der Zulassungsstudien AURA [4] und AURA2 [8]. Durch das Verhältnis der eingeschlossenen Patienten mit T790M-Mutation zu allen gescreenten Patienten ergeben sich Anteile zwischen 49,5 % (AURA) bis 56,0 % (AURA2).

Eine weitere Unterteilung der Teilpopulation 1 nach Patienten, die für eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommen, nimmt der pU nicht vor.

Teilpopulation 2 (nicht vorbehandelte Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation des EGFR) und Teilpopulation 3 (Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer *de novo* positiven T790M-Mutation):

7) NSCLC-Patienten mit nachgewiesenen EGFR-Mutationen und einer *de novo* T790M-Mutation

Den Anteil der Patienten mit einer *de novo*-T790M-Mutation gewinnt der pU aus einer Übersichtsarbeit von Yu et al. (2014 [58]). Der Autor geht vor dem Hintergrund der sehr heterogenen Studienangaben zusammenfassend davon aus, dass bei rund 2 % aller EGFR-mutierten Lungenkarzinome eine *de novo*-Mutation vorliegt. Der pU legt seinen weiteren Berechnungen eine Prävalenzspanne von 1 bis 2 % zugrunde.

Teilpopulation 2 (nicht vorbehandelte Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation des EGFR):

- 8) Nicht vorbehandelte NSCLC-Patienten mit nachgewiesenen EGFR-Mutationen und einer *de novo* T790M-Mutation

Der pU geht davon aus, dass alle diagnostizierten Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IV zeitnah eine Behandlung erhalten und somit alle inzidenten Patienten nach Berechnungsschritt 7 für die Teilpopulation 2 infrage kommen.

Eine weitere Unterteilung der Teilpopulation 2 nach dem Anteil der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder dem ECOG-PS der Patienten nimmt der pU nicht vor, da seiner Aussage nach keine validen Daten zum Therapieverlauf von Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation vorliegen.

- 9) Teilpopulation 3 (Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer *de novo* positiven T790M-Mutation):

Der pU geht von der prognostizierten Prävalenz für das Jahr 2016 aus wendet dann die gleichen Rechenschritte wie bei der Ermittlung der Teilpopulation 2 an (Rechenschritte 1 bis 4 und 7 bis 8). Angaben zur Therapie der NSCLC-Patienten mit EGFR-Mutation entnimmt der pU aus der REASON-Studie [57]. Demnach erhalten 40,2 % aller behandelten NSCLC-Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation eine platinbasierte Chemotherapie.

Eine weitere Unterteilung der Teilpopulation 3 nach Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib angezeigt ist, nimmt der pU nicht vor.

Der pU gibt nicht die gesamte Größe der GKV-Zielpopulation, sondern nur die Größe der Teilpopulationen an:

- Teilpopulation 1 „Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI“: 1038 (562 bis 1671) Patienten in der GKV,
- Teilpopulation 2 „Nicht vorbehandelte Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation“: 25 (10 bis 51) Patienten in der GKV,
- Teilpopulation 3 „Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer *de novo* positiven T790M-Mutation“: 16 (6 bis 31) Patienten in der GKV.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der Zielpopulationen durch den pU ist nachvollziehbar, allerdings ist sie mit Unsicherheit in unbekannter Größenordnung behaftet:

Die zur Berechnung der Anzahl der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV herangezogenen Anteilswerte liegen auch im Vergleich mit anderen Dossiers zu diesem Indikationsgebiet in einer plausiblen Größenordnung. Die Unsicherheit bei der Bestimmung

des Anteils der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen weist der pU im Rahmen einer Spanne aus.

Inwieweit die aus der vom pU beauftragten REASON-Studie [57] gewonnenen Anteile der Patienten mit einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI die Versorgungsrealität in Deutschland widerspiegeln, kann anhand der eingereichten Unterlagen nicht beurteilt werden, da weiterführende Angaben zum Einschluss der Patienten in die Studie fehlen. Ebenso verhält es sich mit dem Anteil der Patienten mit einer T790M-Mutation nach einer EGFR-TKI-Mutation, der aus Zulassungsstudien ermittelt wurde.

Insbesondere der Anteil der Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation des EGFR ist unsicher und schwankt stark in Abhängigkeit von der verwendeten Analysemethode (1 bis 79 % [58]). Die meisten der in der Übersichtsarbeit von Yu betrachteten Studien stammen aus dem asiatischen Raum und es ist unklar, inwieweit sich die Ergebnisse auf Deutschland übertragen lassen. Die Eingrenzung des Autors auf 1 bis 2 % Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation des EGFR ist nicht in Gänze nachvollziehbar. Die Zielpopulation kann somit auch deutlich kleiner oder größer sein.

Zur Anzahl der Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, die für eine zytotoxische Therapie infrage kommen, macht der pU keine Angaben. Ebenso macht der pU keine Angaben zum Anteil der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen sowie zum ECOG-Status der nicht vorbehandelten Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation. Angaben fehlen auch dazu, wie viele Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer *de novo* positiven T790M-Mutation des EGFR für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib infrage kommen.

Der Anteil der vorbehandelten Patienten (Teilpopulation 1 und 3) wurde auf Basis der Prävalenz bestimmt. Dies kann eine Unterschätzung darstellen, da Patienten im Laufe eines Jahres versterben und dadurch nicht mehr in der Prävalenzschätzung enthalten sein können. Geht man als absolute Obergrenze von einer Addition der Prävalenz des Jahres 2015 und der Inzidenz des Jahres 2016 aus und übernimmt ansonsten die Angaben des pU für die weiteren Anteilsberechnungen, ergeben sich für Teilpopulation 1 maximal 2735 Patienten und für Teilpopulation 3 maximal 52 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einer leicht steigenden Inzidenz und Prävalenz des Bronchialkarzinoms bis zum Jahr 2021 aus.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.6 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Für diese Patientengruppe (Teilpopulation 1) hat der G-BA im Beratungsgespräch folgende zweckmäßige Vergleichstherapien vorgegeben:

- Eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie
oder
- Best supportive Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie oder für Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt.

Als zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes stellt der pU die Kosten für folgende Kombinations-Chemotherapien dar: Cisplatin oder Carboplatin jeweils in Kombination mit Pemetrexed, Gemcitabin, Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Etoposid, Ifosfamid, Mitomycin oder Vindesin. Weiterhin stellt der pU die Kosten für die Mono-Chemotherapien mit Pemetrexed, Gemcitabin, Vinorelbin, Docetaxel, Ifosfamid, Mitomycin und Cisplatin dar.

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation ohne Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI (*de novo* positive T790M-Mutation des EGFR) befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Diese Patientengruppe unterteilt sich gemäß den Vorgaben im Beratungsgespräch des G-BA in 2 Teilpopulationen (Teilpopulation 2 und 3) mit jeweils unterschiedlichen Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- Teilpopulation 2: Nicht vorbehandelte Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation des EGFR:
 - Gefitinib oder Erlotinib oder Afatinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)
oder
 - für Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2:
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder
 - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie)
 - für Patienten mit ECOG-PS 2:
 - Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin
- Teilpopulation 3: Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer *de novo* positiven T790M-Mutation:
 - Docetaxel oder Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder
 - Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)
 - Best supportive Care für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist.

Der pU berücksichtigt diese Vorgaben bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten. Die Kosten für Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [28,29,49,59-70]. Bei Osimertinib, Afatinib, Gefitinib und Erlotinib nimmt der pU eine kontinuierliche Behandlung an. Bei der Monotherapie mit Gemcitabin geht der pU von 3 Behandlungstagen pro 28-tägigem Zyklus aus und bei der Monotherapie mit Vinorelbin von 1 Behandlungstag pro 7-tägigem Zyklus. Bei den Kombinationstherapien sowie bei den Monotherapien mit Docetaxel oder Pemetrexed geht der pU von einer Wiederholung der Therapie alle 3 Wochen aus.

Laut Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei NSCLC eine Wiederholung der Therapie alle 3

bis 4 Wochen empfohlen [35]. Der pU legt auch für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine 3-wöchige Zyklusdauer zugrunde.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch für die Kombinationstherapien sowie für die Monotherapien entsprechen überwiegend den Fachinformationen [28,29,49,59-70].

Die Dosierung der Wirkstoffe, die parenteral verabreicht werden, richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF), welche der pU anhand der Dubois-Formel unter Bezug auf den G-BA-Beschluss zu Afatinib aus dem Jahr 2014 [71] berechnet.

Bei Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin legt der pU 75 bis 100 mg Cisplatin pro m^2 KOF zugrunde. Laut Fachinformation [72] sollte Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin mit 80 mg/m^2 KOF dosiert werden, welches innerhalb der berechneten Verbrauchsspanne des pU liegt.

Bei Cisplatin in Kombination mit Etoposid, Ifosfamid, Mitomycin oder Vindesin legt der pU eine Cisplatin-Dosis von 20 mg/m^2 KOF zugrunde. Bei Etoposid in Kombination mit Cisplatin kann Cisplatin auch mit 100 mg/m^2 KOF dosiert werden [72]. Es ist deshalb anzunehmen, dass Cisplatin auch in Kombination mit Ifosfamid, Mitomycin oder Vindesin entsprechend höher dosiert werden kann.

Bei Ifosfamid [65] und Mitomycin [67] fehlen in der jeweiligen Fachinformation Vorgaben für die Dosierung im Rahmen einer Kombinationstherapie. Der pU überträgt deshalb die Dosierungsvorgaben im Rahmen einer Monotherapie auf die Kombinationstherapie.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten aller Wirkstoffe geben überwiegend korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2016 wieder. Der pU berücksichtigt korrekt sowohl den Apothekenrabatt als auch sämtliche Herstellerrabatte.

Die vom pU angegebenen Kosten für Mitomycin lassen sich zum angegebenen Stand nicht in der Lauer-Taxe finden. Es ergeben sich höhere Therapiekosten.

Für Vinorelbin lässt sich zum angegebenen Stand der Lauer-Taxe bei Berücksichtigung abzugsfähiger Rabatte ein wirtschaftlicheres Präparat finden.

Bei Ifosfamid ist es für die Obergrenze des Verbrauchs wirtschaftlicher, eine Packung mit 5000 mg zu verwenden anstatt 2 Packungen mit 2000 mg und eine Packung mit 1000 mg.

Bei Carboplatin ist die Verwendung von 2 Packungen mit 150 mg sowie 1 Packung mit 50 mg wirtschaftlicher als die Verwendung einer Packung mit 450 mg.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen [28,29,49,59-70].

Es können bei einigen Therapien zusätzliche EBM-Ziffern angesetzt werden, beispielsweise Blutbild, Leber- oder Nierenfunktion. Bei der Therapie mit Cisplatin fallen u. a. zusätzliche Kosten für eine Tonschwellenaudiometrie an [29]. Auch können bei allen Infusionstherapien entsprechende EBM-Positionen für eine zytostatische Infusionstherapie oder die praxisklinische Betreuung berücksichtigt werden.

Zusätzlich ergeben sich Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen nach der Hilfstaxe, welche der pU überwiegend korrekt angibt. Unberücksichtigt bleibt allerdings, dass sich bei den Monotherapien mit Gemcitabin oder Vinorelbin aufgrund der größeren Anzahl an Behandlungstagen höhere Kosten nach der Hilfstaxe ergeben.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten der Hilfstaxe.

Die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten für Osimertinib, für die Kombinationstherapien Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed, Gemcitabin, Docetaxel und Paclitaxel sowie für die Monotherapien mit Gemcitabin, Docetaxel, Pemetrexed, Ifosfamid, Mitomycin, Cisplatin, Gefitinib, Erlotinib und Afatinib sind plausibel bzw. liegen in einer plausiblen Größenordnung.

Die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten für die Kombinationstherapie Cisplatin mit Vinorelbin oder Ifosfamid, für die Kombinationstherapien mit Carboplatin und einem Kombinationspartner sowie für die Monotherapie mit Vinorelbin werden überschätzt.

Eine deutliche Unterschätzung der pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten zeigt sich bei den Kombinationstherapien Cisplatin und Etoposid, Mitomycin oder Vindesin.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 11.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine solide quantitative Einschätzung der erwarteten Versorgungsanteile zurzeit nicht möglich ist.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Herleitung der Zielpopulation durch den pU ist nachvollziehbar und erscheint vor dem Hintergrund der eingereichten Dokumente plausibel. Allerdings ist sie mit Unsicherheit in unbekannter Größenordnung behaftet. Besonders der aus einer Publikation im asiatischen

Raum abgeleitete Anteil der Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation des EGFR ist als sehr unsicher anzusehen und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext fraglich. Geht man als absolute Obergrenze von einer Addition der Prävalenz des Jahres 2015 und der Inzidenz des Jahres 2016 aus und übernimmt ansonsten die Angaben des pU für die weiteren Anteilsberechnungen, ergeben sich für Teilpopulation 1 maximal 2735 Patienten und für Teilpopulation 3 maximal 52 Patienten in der GKV-Zielpopulation. Die tatsächliche GKV-Zielpopulation kann aber aufgrund der benannten Unsicherheiten auch deutlich kleiner oder größer sein. Zur Anzahl der Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, die für eine zytotoxische Therapie infrage kommen, macht der pU keine Angaben. Ebenso macht der pU keine Angaben zum Anteil der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen bzw. zum ECOG-Status der nicht vorbehandelten Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation sowie dazu, wie viele Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer *de novo* positiven T790M-Mutation des EGFR für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib infrage kommen.

Die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten für Osimertinib, für die Kombinationstherapien Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed, Gemcitabin, Docetaxel und Paclitaxel sowie für die Monotherapien mit Gemcitabin, Docetaxel, Pemetrexed, Ifosfamid, Mitomycin, Cisplatin, Gefitinib, Erlotinib und Afatinib sind plausibel bzw. liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten für die Kombinationstherapie Cisplatin mit Vinorelbin oder Ifosfamid, für die Kombinationstherapien mit Carboplatin und einem Kombinationspartner sowie für die Monotherapie mit Vinorelbin wurden überschätzt. Eine deutliche Unterschätzung der pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten zeigt sich bei den Kombinationstherapien Cisplatin und Etoposid, Mitomycin oder Vindesin. Die für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen nach der Hilfstaxe anfallenden Kosten werden bei der Monotherapie mit Gemcitabin und Vinorelbin zu gering angesetzt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Osimertinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 9 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 9: Osimertinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Frage- stellung	Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor		
1a	Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt	Eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie) oder gegebenenfalls Best supportive Care ^b für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
1b	Patienten, für die eine zytotoxische Therapie nicht infrage kommt	Best supportive Care ^b	Zusatznutzen nicht belegt
2	Nicht vorbehandelte Patienten mit einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation		
	Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2 ^c	Gefitinib oder Erlotinib oder Afatinib oder Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie)	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Osimertinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fortsetzung)

Frage- stellung	Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
3	Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation		
3a	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib angezeigt ist	Docetaxel, Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)	Zusatznutzen nicht belegt
3b	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist	Best supportive Care ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c: Bei Patienten mit ECOG-Performance Status 2 alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar des Instituts
Osimertinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) ^b davon:		Die Herleitung der Zielpopulationen ist nachvollziehbar und erscheint vor dem Hintergrund der eingereichten Dokumente plausibel, allerdings ist sie mit Unsicherheit in unbekannter Größenordnung behaftet. Besonders der aus einer Publikation im asiatischen Raum abgeleitete Anteil der Patienten mit einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation des EGFR ist als sehr unsicher anzusehen und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist fraglich. Geht man als absolute Obergrenze von einer Addition der Prävalenz des Jahres 2015 und der Inzidenz des Jahres 2016 aus und übernimmt ansonsten die Angaben des pU für die weiteren Anteilsberechnungen, ergeben sich für Teilpopulation 1 maximal 2735 Patienten ^c und für Teilpopulation 3 maximal 52 Patienten ^c in der GKV-Zielpopulation. Die tatsächliche GKV-Zielpopulation kann aber aufgrund der benannten Unsicherheiten auch deutlich kleiner oder größer sein.
	Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI (Teilpopulation 1) davon:	562–1671	
	Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt (Teilpopulation 1a)	keine Angabe des pU	
	Patienten, für die eine zytotoxische Therapie nicht infrage kommt (Teilpopulation 1b)	keine Angabe des pU	
	Nicht vorbehandelte Patienten mit einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation (Teilpopulation 2) davon:	10–51	
	Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder	keine Angabe des pU	
	Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2	keine Angabe des pU	
	Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation (Teilpopulation 3) davon:	6–31	
	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib angezeigt ist (Teilpopulation 3a)	keine Angabe des pU	
	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib nicht angezeigt ist (Teilpopulation 3b)	keine Angabe des pU	

a: Angabe des pU

b: Es wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden.

c: Eigene Berechnung auf Grundlage der Angaben im Modul 3

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^{a, b}	Kommentar
Osimertinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR)	97 696,87	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Cisplatin +	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR-TKI, die für eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommen (Teilpopulation 1a)		Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Pemetrexed		73 010,71–73 213,18	
Gemcitabin		8784,82–9348,60	
Docetaxel		24 886,54–24 982,48	
Paclitaxel		25 929,19–26 025,13	
Vinorelbin		7180,36–8972,90	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Ifosfamid sind überschätzt. Für Vinorelbin und Ifosfamid sind nach Berücksichtigung abzugsfähiger Rabatte wirtschaftlichere Präparate verfügbar. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Ifosfamid		13 823,45–20 388,74	
Etoposid		4333,29–7728,33	Bei den Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Cisplatin in Kombination mit Etoposid, Ifosfamid, Mitomycin oder Vindesin kann eine Unterschätzung vorliegen, da mit 20 mg/m ² KOF eine sehr niedrige Dosierung für Cisplatin angenommen wurde. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Mitomycin		3229,90–4756,90	
Vindesin		12 938,23–24 895,89	

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^{a, b}	Kommentar
Carboplatin +	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR-TKI, die für eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommen (Teilpopulation 1a)		Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da bei Carboplatin eine wirtschaftlichere Packungskombination verfügbar ist. Für Vinorelbin ist nach Berücksichtigung abzugsfähiger Rabatte ein wirtschaftlicheres Präparat verfügbar. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Pemetrexed		80 178,86–80 285,39	
Gemcitabin		15 952,97	
Docetaxel		32 054,69	
Paclitaxel		32 840,13	
Vinorelbin		14 348,51–15 577,27	
Etoposid		12 715,06–16 014,17	
Ifosfamid		22 205,23–28 674,58	
Mitomycin		11 611,68–13 042,74	
Vindesin		21 320,01–33 181,73	
Gemcitabin		5416,32	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel bzw. liegen in einer plausiblen Größenordnung. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Bei Gemcitabin sind die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe zu gering angesetzt.
Pemetrexed		70 720,57–70 827,10	
Docetaxel		22 596,40	
Ifosfamid		12 746,94–19 216,29	
Cisplatin		1544,35–3599,71	
Mitomycin		2153,36–3584,42	
Vinorelbin		7479,16–9358,44	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind überschätzt, da nach Berücksichtigung abzugsfähiger Rabatte ein wirtschaftlicheres Präparat verfügbar ist. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe sind zu gering angesetzt.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^{a, b}	Kommentar
BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR-TKI, die für eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommen (Teilpopulation 1b)	keine Angabe des pU	Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
Cisplatin +	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) ohne vorangegangene Behandlung (ECOG-PS 0, 1 oder 2) (Teilpopulation 2)		Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Pemetrexed		73 010,71–73 213,18	
Gemcitabin		8784,82–9348,60	
Docetaxel		24 886,54–24 982,48	
Paclitaxel		25 929,19–26 025,13	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin sind überschätzt. Für Vinorelbin ist nach Berücksichtigung abzugsfähiger Rabatte ein wirtschaftlicheres Präparat verfügbar. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Vinorelbin		7180,36–8972,90	
Carboplatin +			Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da bei Carboplatin eine wirtschaftlichere Packungskombination verfügbar ist. Für Vinorelbin ist nach Berücksichtigung abzugsfähiger Rabatte ein wirtschaftlicheres Präparat verfügbar. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Pemetrexed		80 178,86–80 285,39	
Gemcitabin		15 952,97	
Docetaxel		32 054,69	
Paclitaxel		32 840,13	
Vinorelbin		14 348,51–15 577,27	

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^{a, b}	Kommentar
Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) ohne vorangegangene Behandlung (Gefitinib, Erlotinib und Afatinib nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen; Gemcitabin oder Vinorelbin bei Patienten mit ECOG PS 2) (Teilpopulation 2)	5416,32	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Gemcitabin sind plausibel. Die Arzneimittelkosten von Vinorelbin sind überschätzt, da für Vinorelbin nach Berücksichtigung abzugsfähiger Rabatte ein wirtschaftlicheres Präparat verfügbar ist. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe sind zu gering angesetzt.
Vinorelbin		7479,16–9358,44	
Afatinib		34 402,68	
Erlotinib		32 409,84	
Gefitinib		39 695,21	
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie, bei denen eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib angezeigt ist (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie Gefitinib und Erlotinib nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden) (Teilpopulation 3a)	22 596,40	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Pemetrexed		70 720,57–70 827,10	
Gefitinib		39 695,21	
Erlotinib		32 409,84	

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^{a, b}	Kommentar
BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib nicht angezeigt ist (Teilpopulation 3b)	keine Angabe des pU	Die Kosten sind patientenindividuell verschieden.
a: Angaben des pU b: Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten der Hilfstaxe BSC: Best supportive Care, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

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

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

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

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

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

Eine schwere, lebensbedrohliche oder tödliche interstitielle Lungenerkrankung (ILD) bzw. ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z.B. Pneumonitis) wurden in klinischen Studien bei Patienten beobachtet, die mit TAGRISSO® behandelt wurden. Um eine ILD auszuschließen, sollte eine sorgfältige Prüfung aller Patienten mit einem akuten Auftreten und/oder einer ungeklärten Verschlechterung von Atemwegssymptomen (Atemnot, Husten und Fieber) erfolgen. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte unterbrochen werden, solange das Untersuchungsergebnis dieser Symptome aussteht. Falls eine ILD diagnostiziert wird, sollte TAGRISSO® dauerhaft abgesetzt und eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung eingeleitet werden.

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

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

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

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. AstraZeneca. A phase I/II, open-label, multicentre study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and anti-tumour activity of ascending doses of AZD9291 in patients with advanced non small cell lung cancer who have progressed following prior therapy with an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor agent (AURA): study D5160C00001; revised clinical study protocol edition number 3 [unveröffentlicht]. 2014.
4. AstraZeneca. A phase I/II, open-label, multicentre study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and anti-tumour activity of ascending doses of AZD9291 in patients with advanced non small cell lung cancer who have progressed following prior therapy with an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor agent (AURA): study D5160C00001 (phase II component); clinical study report edition number 2 [unveröffentlicht]. 2015.
5. AstraZeneca. A phase I/II, open-label, multicentre study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and anti-tumour activity of ascending doses of AZD9291 in patients with advanced non small cell lung cancer who have progressed following prior therapy with an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor agent (AURA): study D5160C00001; statistical analysis plan phase II edition number 2 [unveröffentlicht]. 2015.
6. AstraZeneca. A phase I/II, open-label, multicentre study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and anti-tumour activity of ascending doses of AZD9291 in patients with advanced non small cell lung cancer who have progressed following prior therapy with an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor agent (AURA): study D5160C00001; revised clinical study protocol edition number 4 [unveröffentlicht]. 2015.
7. AstraZeneca. A phase II, open label, single-arm study to assess the safety and efficacy of AZD9291 in patients with locally advanced/metastatic non small cell lung cancer whose disease has progressed with previous epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy and whose tumours are epidermal growth factor receptor mutation and T790M mutation positive (AURA2): study D5160C00002; clinical study protocol edition number 1 [unveröffentlicht]. 2014.

8. AstraZeneca. A phase II, open label, single-arm study to assess the safety and efficacy of AZD9291 in patients with locally advanced/metastatic non small cell lung cancer whose disease has progressed with previous epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy and whose tumours are epidermal growth factor receptor mutation and T790M mutation positive (AURA2): study D5160C00002; clinical study report edition number 2 [unveröffentlicht]. 2015.
9. AstraZeneca. A phase II, open label, single-arm study to assess the safety and efficacy of AZD9291 in patients with locally advanced/metastatic non small cell lung cancer whose disease has progressed with previous epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy and whose tumours are epidermal growth factor receptor mutation and T790M mutation positive (AURA2): study D5160C00002; statistical analysis plan edition number 2 [unveröffentlicht]. 2015.
10. Planchard D, Brown KH, Kim DW, Kim SW, Ohe Y, Felip E et al. Osimertinib Western and Asian clinical pharmacokinetics in patients and healthy volunteers: implications for formulation, dose, and dosing frequency in pivotal clinical studies. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77(4): 767-776.
11. Janne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(18): 1689-1699.
12. AstraZeneca. A phase I/II, open-label, multicentre study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and preliminary anti-tumour activity of ascending doses of AZD9291 in patients with advanced non small cell lung cancer who have progressed following prior therapy with an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor agent (AURA): study D5160C00001; statistical analysis plan edition number 2 [unveröffentlicht]. 2014.
13. AstraZeneca. A phase I/II, open-label, multicentre study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and anti-tumour activity of ascending doses of AZD9291 in patients with advanced non-small cell lung cancer who have progressed following prior therapy with an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor agent (AURA): study D5160C00001 (phase I component); clinical study report edition number 2 [unveröffentlicht]. 2015.
14. AstraZeneca. A phase III randomised, double blind, placebo controlled, parallel, multicentre study to assess the efficacy and safety of continuing IRESSA 250 mg in addition to chemotherapy versus chemotherapy alone in patients who have epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) and have progressed on first line IRESSA: IMPRESS- (IRESSA Mutation Positive Multicentre Treatment Beyond ProgRESSion Study); study D791LC00001; clinical study protocol edition number 1.0 [unveröffentlicht]. 2011.

15. AstraZeneca. A phase III randomised, double blind, placebo controlled, parallel, multicentre study to assess the efficacy and safety of continuing IRESSA 250 mg in addition to chemotherapy versus chemotherapy alone in patients who have epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) and have progressed on first line IRESSA: IMPRESS- (IRESSA Mutation Positive Multicentre Treatment Beyond ProgRESSion Study); study D791LC00001; statistical analysis plan edition number 1.0 [unveröffentlicht]. 2012.
16. AstraZeneca. A phase III randomised, double blind, placebo controlled, parallel, multicentre study to assess the efficacy and safety of continuing IRESSA 250 mg in addition to chemotherapy versus chemotherapy alone in patients who have epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) and have progressed on first line IRESSA: IMPRESS- (IRESSA Mutation Positive Multicentre Treatment Beyond ProgRESSion Study); study ID791LC00001; clinical study report edition number 1 [unveröffentlicht]. 2014.
17. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, Kim SW, Yang JJ, Ahn MJ et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(8): 990-998.
18. Halmos B, Pennell NA, Fu P, Saad S, Gadgeel S, Otterson GA et al. Randomized phase II Trial of erlotinib beyond progression in advanced erlotinib-responsive non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2015; 20(11): 1298-1303.
19. Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, Muzikansky A, Jackman DM, Lennes IT et al. Chemotherapy with erlotinib or chemotherapy alone in advanced non-small cell lung cancer with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist* 2013; 18(11): 1214-1220.
20. Mariano C, Bosdet I, Karsan A, Ionescu D, Murray N, Laskin JJ et al. A population-based review of the feasibility of platinum-based combination chemotherapy after tyrosine kinase inhibition in EGFR mutation positive non-small cell lung cancer patients with advanced disease. *Lung Cancer* 2014; 83(1): 73-77.
21. Masuda T, Imai H, Kuwako T, Miura Y, Yoshino R, Kaira K et al. Efficacy of platinum combination chemotherapy after first-line gefitinib treatment in non-small cell lung cancer patients harboring sensitive EGFR mutations. *Clin Transl Oncol* 2015; 17(9): 702-709.
22. Park S, Keam B, Kim SH, Kim KH, Kim YJ, Kim JS et al. Pemetrexed singlet versus nonpemetrexed-based platinum doublet as second-line chemotherapy after first-line epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor failure in non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Cancer Res Treat* 2015; 47(4): 630-637.

23. Shukuya T, Ko R, Mori K, Kato M, Yagishita S, Kanemaru R et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer patients who are recommended to receive single-agent chemotherapy (docetaxel or pemetrexed) as a second- or third-line chemotherapy: in the era of oncogenic drivers and molecular-targeted agents. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76(4): 771-776.
24. Tseng JS, Yang TY, Chen KC, Hsu KH, Yu CJ, Liao WY et al. Prior EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy did not influence the efficacy of subsequent pemetrexed plus platinum in advanced chemo-naïve patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 799-805.
25. Wu JY, Shih JY, Yang CH, Chen KY, Ho CC, Yu CJ et al. Second-line treatments after first-line gefitinib therapy in advanced nonsmall cell lung cancer. *Int J Cancer* 2010; 126(1): 247-255.
26. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen YM, Park K, Kim SW et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(5): 528-538.
27. Hirsh V, Cadranel J, Cong XJ, Fairclough D, Finnen HW, Lorence RM et al. Symptom and quality of life benefit of afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients previously treated with erlotinib or gefitinib: results of a randomized phase IIb/III trial (LUX-Lung 1). *J Thorac Oncol* 2013; 8(2): 229-237.
28. Lilly. Alimta: Fachinformation [online]. 11.2012. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
29. Accord Healthcare. Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 04.2015. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_Cisplatin_Accord_MR_13.04.2015.pdf.
30. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie* 2010; 64(Suppl 2): e1-e164.
31. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. 04.2015. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>.
32. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S Jr, Brahmer JR et al. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2015; 33(30): 3488-3515.

33. AstraZeneca. AZD9291 versus platinum-based doublet-chemotherapy in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (AURA3): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.04.2016 [Zugriff: 13.05.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02151981>.
34. AstraZeneca. AZD9291 versus gefitinib or erlotinib in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (FLAURA): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.05.2016 [Zugriff: 31.05.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02296125>.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 05.05.2015. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-377/AM-RL-VI-Off-label-2015-05-05.pdf>.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
37. Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen: gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. 02.02.2012 [Zugriff: 31.05.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/12-03-07_Gemeinsame_Stellungnahme_IQWiG_GMDS_IBS-DR_zum_indirekten_Vergleich.pdf.
38. J.Jaime Caro, Ischak KJ. No head-to-head trial? Simulate the missing arms. Pharmacoeconomics 2010; 28(10): 957-967.
39. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. Pharmacoeconomics 2010; 28(10): 935-945.
40. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
41. De Castria TB, Da Silva EM, Gois AF, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013; (8): CD009256.
42. Popat S, Mellemaard A, Fahrbach K, Martin A, Rizzo M, Kaiser R et al. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. Future Oncol 2015; 11(3): 409-420.
43. Yang ZY, Liu L, Mao C, Wu XY, Huang YF, Hu XF et al. Chemotherapy with cetuximab versus chemotherapy alone for chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2014; (11): CD009948.

44. Sladek R, Tieman J, Currow D. Improving search filter performance: a study of palliative care literature. BMC Med Inform Decis Mak 2007; 7: 18.
45. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363(8): 711-723.
46. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med 2015; 372(5): 426-435.
47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Afatinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-17 [online]. 13.08.2015 [Zugriff: 20.08.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 318). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-17_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf.
49. AstraZeneca. Tagrisso 40 mg Filmtabletten, Tagrisso 80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
50. European Medicines Agency. Tagrisso: European public assessment report [online]. 17.12.2015. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004124/WC500202024.pdf.
51. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 16.12.2015]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
52. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Lunge (C33-C34); Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland; beide Geschlechter; Altersgruppen 0 - 75+; Intervall-Länge in Jahren 5; Jahre 2009-2011 [online]. [Zugriff: 16.12.2015]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
53. Tumorregister München. Tumorstatistik Überleben: C33, C34; kleinzell. BC [online]. 13.05.2015. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C34s_G.pdf.
54. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben; C33, C34; nicht-kleinzelliges BC [online]. 13.05.2015. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C34n_G.pdf.

55. Merk J, Reineke A, Schicke B. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. In: 5. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz (im Rahmen des Deutschen Krebskongresses); 21.02.2014; Berlin, Deutschland. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf.
56. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Gruning W et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. BMJ Open 2013; 3(4): e002560.
57. AstraZeneca. REASON: an NIS Registry for the Epidemiological and Scientific evaluation of EGFR mutation status in patients with newly diagnosed locally advanced or metastatic NSCLC (stage IIIB/IV non-small cell lung cancer): study NIS-ODE-DUM-2009/1; non-interventional study report [unveröffentlicht]. 2013.
58. Yu HA, Arcila ME, Hellmann MD, Kris MG, Ladanyi M, Riely GJ. Poor response to erlotinib in patients with tumors containing baseline EGFR T790M mutations found by routine clinical molecular testing. Ann Oncol 2014; 25(2): 423-428.
59. Bendalis. Bendarelbin 10 mg/ml: Fachinformation [online]. 10.2013.
60. Teva. Carboplatin-GRY 10 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
61. Accord Healthcare. Docetaxel Accord 20 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 07.2014. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/FI_DocetaxelAccord_MR_14.7.2014.pdf.
62. Cell Pharm. Eldisine: Fachinformation [online]. 01.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
63. Fresenius Kabi. Gemcitabin Kabi 40 mg/ml: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation [online]. 03.2013. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
64. Boehringer Ingelheim. Giotrif 20 mg/30 mg/40 mg/50 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
65. Baxter Oncology. Holoxan: Fachinformation [online]. 01.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
66. AstraZeneca. Iressa 250 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
67. Medac. Mitomycin 2 medac: Fachinformation [online]. 03.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
68. Hexal. Paclitaxel Hexal: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation [online]. 09.2005. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

69. Ribosepharm. Riboposid: Fachinformation [online]. 02.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

70. Roche. Tarceva: Fachinformation [online]. 01.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

71. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Afatinib [online]. 08.05.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1983/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_BAnz.pdf.

72. Medac. Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac: Fachinformation [online]. 01.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

Anhang A – Ergänzende Darstellung der Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS

Tabelle 12: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS: Osimertinib bzw. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Osimertinib						
AURAex	Nicht randomisiert, offen, einarmig	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR T790M-Mutation-positivem NSCLC, die während einer Behandlung mit einem EGFR-TKI eine Progression erfahren haben. Weitere Therapielinien waren erlaubt. WHO-PS 0 oder 1	Osimertinib (N = 201) Teilpopulation Zweitlinien-therapie: n = 61 Teilpopulation Drittlinien-therapie: n = 140	Screening: 28 Tage Behandlung: bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder Progression, kann jedoch darüber hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal (für den Endpunkt Gesamtüberleben) bis zum Tod	46 Zentren in: Australien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Spanien, Südkorea, Taiwan, USA 04/2014–laufend Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 09.01.2015 2. Datenschnitt: 01.05.2015	primär: objektive Ansprechrates, UE sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS: Osimertinib bzw. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
AURA2	Nicht randomisiert, offen, einarmig	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR T790M-Mutation-positivem NSCLC, die nach einer Behandlung mit einem EGFR-TKI oder EGFR-TKI und platinbasierten Therapie eine Progression erfahren haben. WHO-PS 0 oder 1	Osimertinib (N = 210) Teilpopulation Zweitlinien-therapie: n = 68 Teilpopulation Drittlinien-therapie: n = 142	Screening: 28 Tage Behandlung: bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder Progression, kann jedoch darüber hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal (für den Endpunkt Gesamtüberleben) bis zum Tod oder finalem Datenschnitt	44 Zentren in: Hong Kong, Italien, Japan, Kanada, Spanien, Südkorea, Taiwan, USA 04/2014–laufend Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 09.12.2014 2. Datenschnitt 01.05.2015	primär: objektive Ansprechrates sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS: Osimertinib bzw. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes						
IMPRESS	RCT, parallel, doppelblind	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-Mutation-positivem NSCLC, die während einer Erstlinien-Behandlung mit Gefitinib eine Progression erfahren haben. Andere Chemo- bzw. systemische Therapien waren nicht erlaubt WHO-PS 0 oder 1 Patienten geeignet für eine Therapie mit Cisplatin + Pemetrexed	Gefitinib + Cisplatin + Pemetrexed (N = 133) ^b Placebo + Cisplatin + Pemetrexed (N = 132) Davon relevante Teilpopulation mit EGFR T790M Mutation im Placebo + Cisplatin + Pemetrexed-Arm: n = 61	Screening: 28 Tage Behandlung: Gefitinib (oder Placebo) bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder Progression, Chemotherapie maximal 6 Zyklen à 21 Tage Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal (für den Endpunkt Gesamtüberleben) bis zum Tod oder finalem Datenschnitt	61 Zentren in: China, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Italien, Japan, Korea, Russland, Spanien, Taiwan, Ungarn 03/2012–laufend Datenschnitt: 05.05.2014	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A. b: Dieser Arm wird vom pU in den nicht adjustierten historischen Vergleich nicht eingeschlossen und wird in den nächsten Tabellen nicht dargestellt. EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patienten; n: Anzahl Patienten in der Teilpopulation; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; PS: Performance Status; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; WHO: Weltgesundheitsorganisation						

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS: Osimertinib bzw. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Studie	Intervention	Vor- und Begleitmedikation
Studien mit Osimertinib		
AURAex	Osimertinib ^a 80 mg täglich, p.o.	Vormedikation: - EGFR-TKI (z. B. Erlotinib, Gefitinib) ggf. weitere Vorthérapien, mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie Erlaubte Begleitmedikation: - Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktoren waren nur ab Zyklus 2 erlaubt - Kortikosteroide und / oder Bisphosphonate bzw. palliative Radiotherapie für Schmerzbehandlung bei Knochenmetastasen - Prämedikation für Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen nach der ersten Dosis der Studienmedikation - Supportive Therapie und weitere Therapien für die Sicherheit und das Wohlbefinden der Patienten Nicht erlaubte Begleitmedikation: - Andere Krebsmedikamente, Prüfpräparate oder Radiotherapie
AURA2	Osimertinib ^a 80 mg täglich, p.o.	Vormedikation: - Erstlinientherapie mit einem EGFR-TKI mit Krankheitsprogression oder - Therapie mit einem EGFR-TKI- und platinbasierter Kombinationstherapie, ggf. weitere Therapien, mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie Erlaubte Begleitmedikation: - Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktoren waren nur ab Zyklus 2 erlaubt - Kortikosteroide und / oder Bisphosphonate bzw. palliative Radiotherapie für Schmerzbehandlung bei Knochenmetastasen - Prämedikation für Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen nach der ersten Dosis der Studienmedikation - Supportive Therapie und weitere Therapien für die Sicherheit und das Wohlbefinden der Patienten Nicht erlaubte Begleitmedikation: - Andere Krebsmedikamente, Prüfpräparate oder Radiotherapie

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS: Osimertinib bzw. Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vor- und Begleitmedikation
Studien mit Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes		
IMPRESS	Placebo, p.o. + Pemetrexed 500 mg/m ² (KOF), i.v. ^b + Cisplatin 75 mg/m ² (KOF), i.v. ^b 6 Zyklen à 21 Tage	Vormedikation: ▪ Adjuvante / neoadjuvante Therapie mindestens 6 Monate vor der Erstlinientherapie mit Gefitinib ▪ Palliative Knochen-Radiotherapie sollte 2 Wochen vor Anfang der Studienmedikation abgeschlossen sein ▪ Andere Chemotherapie als Gefitinib oder systemische Krebs-Vorthherapie war nicht erlaubt Erlaubte Begleitmedikation^c ▪ Antiemetika vor oder nach der Cisplatindosis ▪ Kortikosteroide über 3 Tage, beginnend 1 Tag vor der Pemetrexed-Behandlung für die Reduktion der Hautnebenwirkungen ▪ Vitaminpräparate für die Reduktion der Pemetrexed-Toxizität entsprechend den lokalen Empfehlungen ▪ Bisphosphonate bei Knochenschmerzen oder Hyperkalzämie ▪ Palliative Radiotherapie bei Knochen- oder anderen Metastasen (außer Lungen) ▪ weitere Therapien für die Sicherheit und das Wohlbefinden der Patienten Nicht erlaubte Begleitmedikation: ▪ Systemische Krebstherapie ▪ Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Barbiturate oder Johanniskraut
a: Dosisanpassung bei Toxizität: ▫ Unterbrechung der Behandlung bei UE CTCAE Grad ≥ 3 oder inakzeptabler Toxizität. Wiederaufnahme der Behandlung bei UE CTCAE ≤ 2 in der Dosis 80 mg oder 40 mg. Absetzen der Behandlung wenn nach 3 Wochen keine Verbesserung zum CTCAE $\leq$ Grad 2 gab. ▫ Unterbrechung der Behandlung bei QTcF Verlängerung. Absetzen der Behandlung wenn nach 3 Wochen keine Verbesserung zum CTCAE Grad ≤ 1 gab. ▫ Absetzen der Behandlung bei Diagnose einer interstitiellen Lungenerkrankung b: empfohlene Dosis unter Berücksichtigung lokaler Leitlinien c: Behandlung von Nebenwirkungen der Chemotherapie entsprechend der lokalen Praxis und den Fachinformationen von Pemetrexed und Cisplatin i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; p.o.: oral; vs.: versus		

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Köhler, Michael; Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen e.V.,	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?