

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Osimertinib (TAGRISSO®)*

AstraZeneca GmbH

## **Modul 3 A**

*Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer  
positiven T790M-Mutation des EGFR*

*„Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI“*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 15.03.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen .....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	70
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	82
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	89
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	91
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	93
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	96
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	96
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	106
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	107
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	108
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	115
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	115
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	115

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Übersicht über Chemotherapieregime und deren Relevanz im deutschen Versorgungsalltag bei der Behandlung von Patienten mit NSCLC .....	11
Tabelle 3-2: Klinische TNM-Klassifikation (UICC 7. Auflage) .....	16
Tabelle 3-3: Krankheitsstadien des NSCLC gemäß UICC und IASLC.....	17
Tabelle 3-4: Definitionen des ECOG PS.....	19
Tabelle 3-5: Häufigkeit von Initialsymptomen bei einem Lungenkarzinom .....	19
Tabelle 3-6: Ausbreitungsdiagnostik nach der Leitlinie der DGHO zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen .....	21
Tabelle 3-7: Altersspezifische Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2011 .....	28
Tabelle 3-8: Geschlechtsspezifische Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2011 .....	29
Tabelle 3-9: Altersspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2011 .....	30
Tabelle 3-10: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2011 .....	30
Tabelle 3-11: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in den Jahren 2016 bis 2021 .....	31
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	32
Tabelle 3-13: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	37
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	39
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	70
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	73

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	76
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	82
Tabelle 3-23: Sonstige GKV-Leistungen.....	87
Tabelle 3-24: Empfehlungen zur Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen .....	97
Tabelle 3-25: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet in AURA-Studien .....	103
Tabelle 3-26: EU-Risk Management Plan - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung.....	108

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: NSCLC-Stadien IIIb und IV .....	18
Abbildung 3-2: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation von Osimertinib.....	33

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AdT	Arbeitskreis deutscher Tumorzentren
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
ATP	Adenosintriphosphat
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSC	Best Supportive Care
CD47	Cluster of Differentiation 47
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CrCl	Kreatinin-Clearance
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ctDNA	Circulating Tumor DNA
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
CYP3A5	Cytochrom P450 3A5
DDD	Defined Daily Dose
Destatis	Statistisches Bundesamt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	European Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor
EKG	Elektrokardiogramm
EML4	Echinoderm microtubule-associated-protein like 4
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
i.m.	Intramuskulär
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
k.A.	Keine Angaben
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
min	Minute
mg	Milligramm
ml	Milliliter
ms	Millisekunde
MRT	Magnetresonanztomografie
µg	Mikrogramm
NCI	National Cancer Institute
NGS	Next Generation Sequencing
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non Small Cell Lung Cancer)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P	Parenteral
PCR	Polymerase Chain Reaction
PET-CT	Positronenemissionstomografie-Computertomografie
PS	Performance Status (Allgemeinzustand)
PXR	Pregnant-X-Rezeptor
PZN	Pharmazentralnummer
QTc	Frequenzkorrigiertes QT-Intervall

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	C-ROS Oncogene 1
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TNM	TNM-System (T: Tumor; N: Node; M: Metastasis)
TRM	Tumorregister München
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper limit of normal
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Osimertinib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).

Das unter Kodierung A des vorliegenden Dokuments untersuchte Teilanwendungsgebiet umfasst Patienten, die während oder nach einer Behandlung mit einem EGFR Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) eine Krankheitsprogression erlitten haben. Für diese Patientenpopulation werden die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) benannt:

- a. Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie)

*oder gegebenenfalls*

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

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

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Nach Anforderung seitens AstraZeneca (Beratungsanforderungen: 2015-B-014; 2015-B-188) hat am 09.04.2015 und am 10.02.2016 gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) jeweils ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden (1, 2).

Für Patienten, die während oder nach einer EGFR TKI-Behandlung eine Krankheitsprogression erfahren haben und bei denen die T790M-Mutation nachgewiesen werden konnte, hat der G-BA im Beratungsgespräch und in der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV die in Abschnitt 3.1.1 genannten zVT bestimmt (1).

AstraZeneca folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA.

In dieser Nutzenbewertung werden folgende Arzneimittel bei der Umsetzung der zVT Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus und der Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie in Betracht gezogen (3):

1. Platinhaltige Verbindungen (*Cisplatin, Carboplatin*)
2. Antimetabolite (*Pemetrexed, Gemcitabin*)
3. Spindelgifte (*Vinorelbin, Vindesin, Docetaxel, Paclitaxel*)
4. Alkylierende Agenzien (*Mitomycin, Ifosfamid*)
5. Topoisomerasehemmer (*Etoposid*)

Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen ergeben sich die in der nachfolgenden Tabelle 3-1 aufgeführten Therapieoptionen (4, 5).

Tabelle 3-1: Übersicht über Chemotherapieregime und deren Relevanz im deutschen Versorgungsalltag bei der Behandlung von Patienten mit NSCLC

<b>Kombinationschemotherapien<sup>a</sup></b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cisplatin und Pemetrexed</b></li> <li>• <b>Cisplatin und Gemcitabin</b></li> <li>• <b>Cisplatin und Vinorelbin</b></li> <li>• <b>Cisplatin und Paclitaxel</b></li> <li>• Cisplatin und Docetaxel</li> <li>• Cisplatin und Etoposid</li> <li>• Cisplatin und Ifosfamid</li> <li>• Cisplatin und Mitomycin</li> <li>• Cisplatin und Vindesin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Carboplatin und Pemetrexed</b></li> <li>• <b>Carboplatin und Gemcitabin</b></li> <li>• <b>Carboplatin und Vinorelbin</b></li> <li>• <b>Carboplatin und Paclitaxel</b></li> <li>• Carboplatin und Docetaxel</li> <li>• Carboplatin und Etoposid</li> <li>• Carboplatin und Ifosfamid</li> <li>• Carboplatin und Mitomycin</li> <li>• Carboplatin und Vindesin</li> </ul>
<b>Monotherapien<sup>a</sup></b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pemetrexed</b></li> <li>• Gemcitabin</li> <li>• Vinorelbin</li> <li>• Docetaxel</li> <li>• Ifosfamid</li> <li>• Mitomycin</li> <li>• Cisplatin</li> </ul>	
<p>a: Aus dem Studienbericht der Registerstudie REASON können Angaben zur Verordnung der in dieser Tabelle aufgeführten Arzneimittel bei der Behandlung von Patienten mit einem NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation entnommen werden. Unter Einbezug der Leitlinienempfehlungen kann angenommen werden, dass die fett markierten Therapieregime im deutschen Versorgungsalltag bevorzugt eingesetzt werden.</p> <p>Quelle: AstraZeneca GmbH 2013 (6), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und Deutsche Krebsgesellschaft 2010 (4), DGHO 2015 (5).</p>	

Die Ergebnisse der REASON-Registerstudie (NIS-ODE-DUM-2009/1) zeigen jedoch, dass diese Therapieoptionen im deutschen Versorgungskontext nicht als gleichwertig angesehen werden können. An der REASON-Registerstudie nahmen insgesamt 149 Studienzentren in Deutschland teil (127 Krankenhäuser und 22 onkologische Praxen). Die Studie liefert genaue Angaben zur Verordnung von Chemotherapeutika bei der Behandlung von Patienten mit NSCLC und einer aktivierenden Mutation des EGFR. Von den o.g. Arzneimitteln werden vor allem Carboplatin und Cisplatin sowie Pemetrexed, Gemcitabin, Vinorelbin und Paclitaxel jeweils bei mehr als 5% der Patienten verordnet (6).

Ebenfalls erhalten mehr als 5% der Patienten mit einem NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation eine Behandlung mit dem Antikörper Bevacizumab. Daran ist zu erkennen, dass auch Bevacizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet einen relevanten therapeutischen Stellenwert in Deutschland besitzt (6).

Als Erhaltungstherapie bei Patienten mit NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation, die auf eine platinhaltige Kombinationschemotherapie ansprechen, wird neben Erlotinib insbesondere Pemetrexed verwendet (6).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen für Abschnitt 3.1 basieren auf dem Protokoll zum Beratungsgespräch inklusive der Recherche und Synopse zur Evidenz (1, 7). Ferner wurden Angaben zu möglichen Therapieregimen und deren Relevanz im deutschen Versorgungskontext aus Leitlinien und dem Studienbericht einer deutschen Registerstudie des Sponsors entnommen (4-6).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beratungsanforderung 2015-B-014: Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV. 2015.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beratungsanforderung 2015-B-188: Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV. 2016.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2015.
4. 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.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2015.
6. AstraZeneca GmbH. Non-Interventional Study Report: 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). 2013.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Vorgang 2015-B-014 AZD9291: Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie & Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach §35a SGB V. 2015.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Grundlegende Epidemiologie und Risikofaktoren

In Deutschland waren im Jahr 2013 etwa 25% aller Todesfälle auf eine Krebserkrankung zurückzuführen (1). In absoluten Zahlen bedeutet dies, dass im Jahr 2013 über 220.000 Patienten infolge einer Krebserkrankung verstorben sind. Hiervon beruhten alleine knapp 45.000 Todesfälle auf einer bösartigen Neubildung der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10 C33.0-C34.0) (2). Die Neuerkrankungen dieser Krankheitsgruppe sind zu über 99% bösartigen Neubildungen der Bronchien oder der Lunge zuzuordnen (ICD-10 C34.0) (3). Die 5-Jahres-Überlebensrate ist nach Diagnose eines Lungenkarzinoms insgesamt sehr niedrig und liegt für Männer bei 16% und für Frauen bei 21% (4).

Es gibt keine spezifische Symptomatik, welche frühzeitig auf ein Lungenkarzinom hinweist. Ferner existieren bislang auch keine gesicherten diagnostischen Verfahren zur Erkennung eines Lungenkarzinoms in frühen und damit möglicherweise noch kurativen Stadien (5). Deshalb werden die meisten Patienten mit einem Lungenkarzinom erst in einem bereits fortgeschrittenen Krankheitsstadium, welches mit einer sehr schlechten Prognose verbunden ist, diagnostiziert. Die Betroffenen leiden zu diesem Zeitpunkt bereits an starkem Husten, Hämoptyse, Dyspnoe und Brustschmerzen (6). Im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ist die Erkrankung unheilbar und die meisten Patienten versterben daran.

Zigarettenrauchen gilt als bedeutsamster Risikofaktor bei der Entwicklung von Lungenkrebs (7). Im Vergleich zum lebenslangen Nichtraucher haben Raucher in Abhängigkeit vom Geschlecht ein etwa 9 bis 24-fach höheres Lungenkrebsrisiko (8). Für das Jahr 2000 konnte bei 85% aller lungenkrebsbedingten Todesfälle ein ursächlicher Zusammenhang zwischen aktivem Rauchen und dem Versterben des Patienten festgestellt werden (9). Zigarettenrauch ist ein komplexes Aerosol aus gasförmigen und partikulären Bestandteilen. Neben dem Teer enthält er eine Vielzahl von potenziell karzinogenen Stoffen. Dazu zählen sowohl organische als auch anorganische Substanzen, wie z.B. aromatische Kohlenwasserstoffe, N-Nitrosamine oder Arsen, die u.a. permanente Schädigungen der DNA (Desoxyribonukleinsäure) hervorrufen können und die im schlimmsten Fall zu unkontrollierter Zellteilung und Tumorgenese führen können (10).

Neben Rauchern haben auch Menschen, die schädigenden Umwelteinflüssen ausgesetzt sind, ein erhöhtes Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken. Dazu zählen beispielsweise ionisierende Strahlung, Dieselemissionen oder Feinstaub durch Asbest. Auch Personen mit einer positiven Lungenkrebsanamnese bei Verwandten ersten Grades haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko (7, 8).

### **Histologische Subtypen und Einteilung der Krankheitsstadien**

Auf der Grundlage distinkter zellmorphologischer Merkmale werden Lungenkarzinome in verschiedene Subtypen unterteilt. Die World Health Organisation (WHO) und die International Agency for Research on Cancer (IARC) unterscheiden folgende histologische Subtypen maligner Tumore der Lunge (11, 12):

- Kleinzelliges Karzinom
- Nicht-kleinzelliges Karzinom
  - Plattenepithelkarzinom
  - Adenokarzinom
    - Prä-invasive Läsionen
    - Minimal invasive Adenokarzinome
    - Invasive Adenokarzinome
    - Varianten invasiver Adenokarzinome
  - Großzelliges Karzinom
  - Adenosquamöses Karzinom
  - Sarkomatoides Karzinom
  - Karzinoid
  - Speicheldrüsenkarzinom

Aufgrund einer unterschiedlichen Tumorbiologie und den sich daraus ergebenden unterschiedlichen Therapieansätzen wird das kleinzellige Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer, SCLC) der großen Gruppe der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome gegenübergestellt. Gemäß der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. leiden etwa 80% aller Patienten mit Lungenkrebs an einem nicht-kleinzelligen Tumor (13).

Die Erkrankung wird in verschiedene Stadien eingeteilt. Diese Einteilung hilft, die Prognose des Patienten abzuschätzen, sowie die Therapie unter Berücksichtigung des individuellen Zustands und der Bedürfnisse des Patienten festzulegen (8). Die Einteilung des Tumorbefundes erfolgt anhand des TNM-Systems der Union for International Cancer Control (UICC) (14). Die klinische Einteilung gemäß der aktuellen siebten Auflage ist in Tabelle 3-2 dargestellt.

Das TNM-System beschreibt die folgenden histopathologischen Merkmale (15):

- T:** Ausmaß des Primärtumors (Primary Tumour)
- N:** Vorliegen und Ausmaß regionärer Lymphknotenmetastasen (Regional Lymph Nodes)
- M:** Vorliegen von Fernmetastasen in anderen Geweben (Distant Metastases)

Tabelle 3-2: Klinische TNM-Klassifikation (UICC 7. Auflage)

Deskriptor	Definition
<b>Primärer Tumor (T)</b>	
<b>Tx</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primärtumor kann nicht beurteilt werden</li> <li>Oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar</li> </ul>
<b>T0</b>	Kein Anhaltspunkt für einen Primärtumor
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	<p>Tumor <math>\leq 3</math> cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>T1a:</b> Tumor <math>\leq 2</math> cm in größter Ausdehnung</li> <li><b>T1b:</b> Tumor <math>&gt; 2</math> cm aber <math>\leq 3</math> cm in größter Ausdehnung</li> </ul>
<b>T2</b>	<p>Tumor <math>&gt; 3</math> cm, aber <math>\leq 7</math> cm oder mit einem der folgenden Kennzeichen: Tumor mit Befall des Hauptbronchus, <math>\geq 2</math> cm distal der Carina, Tumor infiltriert viszerale Pleura, assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>T2a:</b> Tumor <math>&gt; 3</math> cm aber <math>\leq 5</math> cm in größter Ausdehnung</li> <li><b>T2b:</b> Tumor <math>&gt; 5</math> cm aber <math>\leq 7</math> cm in größter Ausdehnung</li> </ul>
<b>T3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor <math>&gt; 7</math> cm (T3<sub>&gt;7</sub>)</li> <li>Oder mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich Tumoren des Sulcus superior), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen</li> <li>Oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge (T3<sub>Centr</sub>)</li> <li>Oder getrennter Tumorknoten im gleichen Lungenlappen (T3<sub>Satell</sub>)</li> </ul>
<b>T4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Nervus laryngeus recurrens, Wirbelkörper oder Tumor mit malignem Pleuraerguss (T4<sub>inv</sub>)</li> <li>Oder getrennte Herde im anderen ipsilateralen Lungenlappen (T4<sub>ipsi Nod</sub>)</li> </ul>
<b>Regionäre Lymphknoten (N)</b>	
<b>Nx</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)
<b>N2</b>	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
<b>N3</b>	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
<b>Fernmetastasen (M)</b>	
<b>Mx</b>	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	<p>Fernmetastasen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>M1a:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Getrennte Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen (M1a<sub>Contr Nod</sub>)</li> <li>Oder Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss (M1a<sub>pl Dissem</sub>)</li> </ul> </li> <li><b>M1b:</b> Fernmetastasen</li> </ul>
Quelle: Detterbeck et al. 2009 (15).	

Basierend auf der Kombination verschiedener Tumordescriptoren teilt die International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) den NSCLC in unterschiedliche Krankheitsstadien ein. Diese sind in Tabelle 3-3 zusammengefasst.

Tabelle 3-3: Krankheitsstadien des NSCLC gemäß UICC und IASLC

Krankheitsstadium	T-Deskriptor	N-Deskriptor	M-Deskriptor
Okkultes Karzinom	T <sub>x</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium 0	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium Ia	T <sub>1a</sub> oder T <sub>1b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium Ib	T <sub>2a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIa	T <sub>1a</sub> , T <sub>1b</sub> oder T <sub>2a</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIb	T <sub>2b</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub> oder T <sub>3</sub> <sup>Satell</sup>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIIa	T <sub>1</sub> oder T <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>1</sub> oder N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub> <sup>Satell</sup>	N <sub>1</sub> oder N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub> <sup>Inv</sup>	N <sub>0</sub> oder N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub> <sup>Ipsi Nod</sup>	N <sub>0</sub> oder N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIIb	T <sub>4</sub> <sup>Inv</sup> oder T <sub>4</sub> <sup>Ipsi Nod</sup>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>Any</sub>	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IV	T <sub>Any</sub>	N <sub>Any</sub>	M <sub>1a</sub> <sup>Contr Nod</sup> , M <sub>1a</sub> <sup>PIDissem</sup> oder M <sub>1b</sub>

Quelle: Detterbeck et al. 2009 (15).

Die Stadien IIIb (T<sub>4</sub><sup>Inv</sup>/N<sub>2</sub>; T<sub>4</sub><sup>Ipsi Nod</sup>/N<sub>2</sub>; T<sub>Any</sub>/N<sub>3</sub>) und IV (M<sub>1a</sub><sup>Contr Nod</sup>; M<sub>1a</sub><sup>PIDissem</sup>; M<sub>1b</sub>) stellen die beiden schwersten Krankheitsstadien dar. Im Gegensatz zu allen anderen Stadien ist eine chirurgische Entfernung des Tumors in diesen Stadien nicht mehr möglich, da der Tumor nicht mehr lokal begrenzt ist. Metastasen sind dann oftmals nicht nur in angrenzenden Lymphknoten, sondern auch in anderen Organen lokalisiert (z.B. Gehirn, Knochen, Leber, Nebenniere). Abbildung 3-1 stellt die Stadien IIIb und IV entsprechend ihrer TNM-Klassifikation grafisch dar.

Das Krankheitsstadium bestimmt maßgeblich die Prognose des Patienten. Generell nimmt mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung die relative Überlebensrate der Patienten deutlich ab. Während die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit NSCLC im Stadium I aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2013 bei über 60% lag, betrug die entsprechende 5-Jahres-Überlebensrate in den Stadien III und IV nur 9,4% bzw. 3,0% (16). Die sehr schlechte Prognose von Patienten im Stadium III oder IV bei Neudiagnose wird insbesondere daran deutlich, dass nach einem Jahr bereits mehr als die Hälfte der Betroffenen verstorben ist (16).

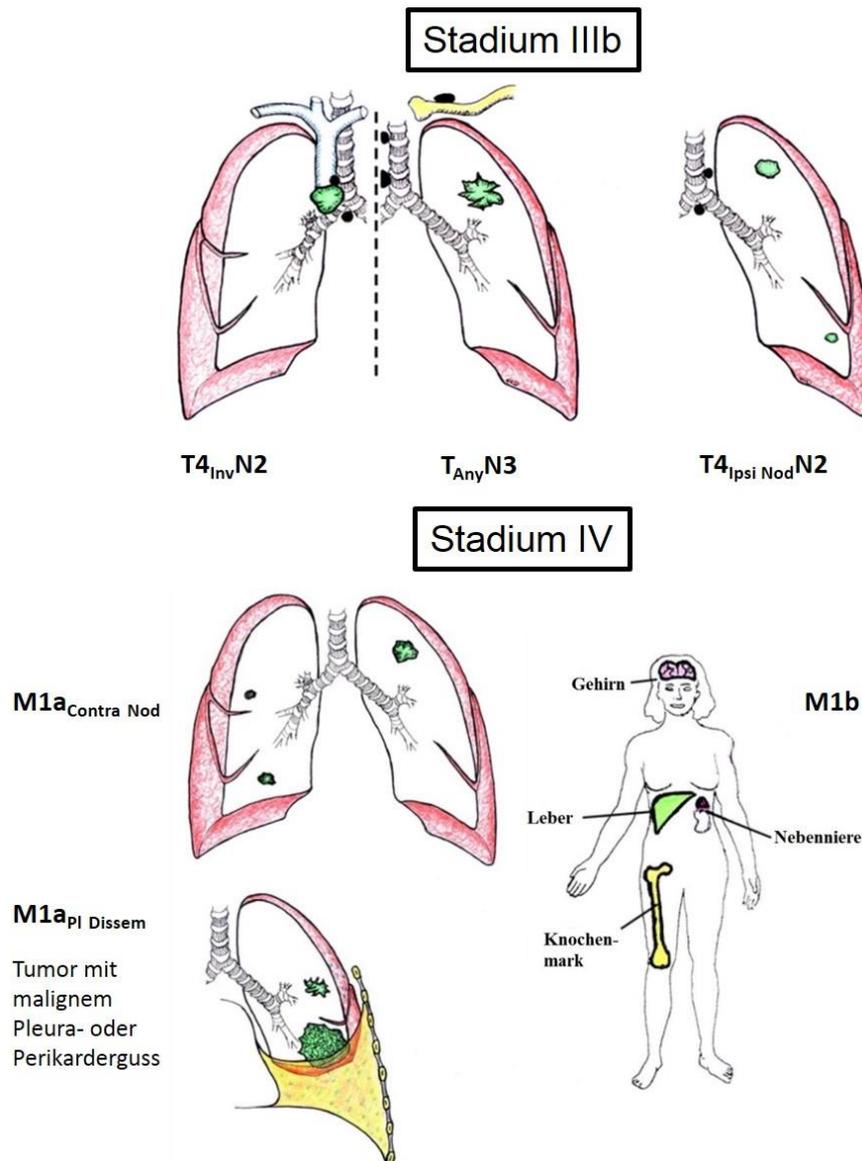


Abbildung 3-1: NSCLC-Stadien IIIb und IV  
modifiziert nach Detterbeck et al. 2009 (15)

Die Prognose für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wird darüber hinaus durch den Allgemeinzustand der Patienten bestimmt (17). Der Allgemeinzustand kann beispielsweise durch den Performance Status (PS) der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) beurteilt werden (8). Hiermit können die Einschränkungen der Leistungsfähigkeit des Patienten, die sich aus der Erkrankung ergeben, in einer Punkteskala von 0 bis 5 beschrieben werden (17). Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen PS erfolgt in Tabelle 3-4.

Tabelle 3-4: Definitionen des ECOG PS

ECOG PS	Erklärung/Beschreibung
0	Fähig uneingeschränkt alle Aktivitäten wie vor der Erkrankung durchzuführen.
1	Eingeschränkt bei körperlicher Aktivität, aber gehfähig und in der Lage, leichte Arbeit im Sitzen zu verrichten, wie z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit.
2	Gehfähig, in der Lage sich selbst zu versorgen, aber nicht fähig Arbeit jeglicher Art zu verrichten. Mehr als 50% der Zeit kann außerhalb des Bettes verbracht werden.
3	Selbstversorgung ist nur begrenzt möglich. Mehr als 50% der Wachzeit muss im Bett oder in einem Stuhl verbracht werden.
4	Komplett pflegebedürftig und unfähig, sich selbst zu versorgen. Vollständig an Bett oder Stuhl gebunden.
5	Tod
Quelle: Oken et al. 1982 (18)	

### Symptomatik

Neben der Krankheitsschwere und dem Allgemeinzustand des Patienten scheint auch die Symptomatik bei der Erstdiagnose einen prognostischen Einfluss zu haben. Nur ein kleiner Anteil von 6 bis 13% der Patienten ist bei Neudiagnose asymptomatisch (6), während etwa 90% der Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits Symptome zeigen (8). Die 5-Jahres-Überlebensrate von initial asymptomatischen Patienten ist um das 1,5 bis 3-fache höher als bei Patienten, welche bei Diagnose schon unter tumorspezifischen oder systemischen Symptomen litten (6).

Die initial auftretenden Symptome stehen bei vielen Patienten in direktem Zusammenhang mit dem Primärtumor in der Lunge. Dazu zählen insbesondere Husten, Luftnot, Brustschmerzen und Hämoptyse. Darüber hinaus leidet ein Großteil der Betroffenen an Symptomen, welche mit definierten Fernmetastasen (z.B. Knochen, Leber und Gehirn) und einer entsprechend eingeschränkten Organfunktion assoziiert sind, und/oder an unspezifischen systemischen Symptomen (z.B. Gewichtsverlust, Schwächegefühl, Anämie oder Anorexie), die mit einer systemischen Metastasierung einhergehen können (Tabelle 3-5) (8).

Tabelle 3-5: Häufigkeit von Initialsymptomen bei einem Lungenkarzinom

Symptom/klinisches Zeichen	Häufigkeitsspanne in %
Husten	8-75%
Gewichtsverlust	0-68%
Dyspnoe	3-60%
Brustschmerzen	20-49%
Hämoptyse	6-35%
Knochenschmerzen	6-25%
Trommelschlegelfinger	0-20%
Fieber	0-20%

Symptom/klinisches Zeichen	Häufigkeitsspanne in %
Schwächegefühl	0-10%
Quelle: Spiro et al. 2007 (6).	

Die Symptomatik im weiteren Krankheitsverlauf wird von der Lokalisation des Primärtumors sowie der intrathorakalen und extrathorakalen Tumorausbreitung bestimmt (5). Als Folge einer intrathorakalen Tumorausbreitung unter Beteiligung von lokalen Lymphknoten, nervaler Strukturen, Gefäßstrukturen, der Brustwand oder viszeraler Organe können weitere Symptome bei Betroffenen auftreten. Dies können beispielsweise Heiserkeit durch Infiltration des Nervus recurrens, Veränderungen der Hauttemperatur und partieller Muskelschwund durch Beteiligung des Plexus brachialis, sowie Ptosis und Pupillenveränderungen bei Befall des Ganglion stellatum sein. Zudem leiden viele Patienten am sogenannten Vena-cava-superior-Syndrom, bei dem aufgrund einer Einflusstauung am Herzen die Gefäße der oberen Gliedmaßen, des Gesichts und des Nackenbereiches sichtbar anschwellen. Fernmetastasierung erfolgt insbesondere in Lymphknoten, Knochen, Leber, Nebennieren und Gehirn (Abbildung 3-1). Damit gehen Symptome wie z.B. Knochen- und Kopfschmerzen, Übelkeit, Krampfanfälle oder Verwirrtheit einher (6, 8).

### Diagnostik

Zur Abklärung eines initialen Verdachtes z.B. aufgrund von Symptomen, auffälligen Röntgenbefunden oder anderer Gründe werden klinische Untersuchungen und bildgebende Verfahren eingesetzt. Zu den klinischen Untersuchungen zählen die Erfragung der Krankheitsvorgeschichte und Rauchgewohnheiten zur Abklärung einer Prädisposition sowie die Feststellung von eventuellen Begleiterkrankungen (8). Außerdem werden verschiedene Laborparameter erhoben (u.a. Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenparameter, Gerinnungswerte) (7). Als bildgebende Verfahren werden Röntgenuntersuchungen, Computertomografie (CT), Positronenemissionstomografie-CT (PET-CT) und/oder Magnetresonanztomografie (MRT) eingesetzt, mit deren Hilfe die Lage und Größe des Primärtumors in fortgeschrittenen Stadien bestimmt werden (7, 8). Für die Entnahme von Tumorgewebe zur histopathologischen Untersuchung können in Abhängigkeit von der Größe und Lokalisation des Tumors verschiedene Techniken eingesetzt werden. Dazu gehören eine Bronchoskopie mit Biopsie, eine transthorakale Punktion/Biopsie, CT-geführte Biopsien oder eine endobronchiale/endoösophageale Ultraschalluntersuchung mit Feinnadelbiopsie (5, 8). Nach gesicherter Diagnose erfolgt die weitere Diagnostik zur Evaluierung der Krankheitsausbreitung (Staging). Bei der Auswahl geeigneter Untersuchungsmethoden (Tabelle 3-6) wird vor allem die häufige Metastasierung in Lymphknoten, ipsi- und kontralaterale Lungenbereiche, Skelett, Leber, Nebenniere und in das zentrale Nervensystem berücksichtigt (7).

Tabelle 3-6: Ausbreitungsdiagnostik nach der Leitlinie der DGHO zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Diagnostik	Anmerkung
Pleurapunktion	Bei Pleuraerguss, ggf. Pleurabiopsie und Thorakoskopie
Sonografie des Oberbauches	-
PET-CT	Bei kurativem Therapiekonzept
Endobronchialer oder endoösophagealer Ultraschall mit Feinnadelbiopsie	Bei v.a. mediastinalen Lymphknotenbefall
Mediastinoskopie	Alternativ zu endobronchialem oder endoösophagealem Ultraschall mit Feinnadelbiopsie
MRT des Schädels	Methode der ersten Wahl zur Diagnostik zerebraler Metastasen
CT des Schädels	Falls MRT des Schädels nicht durchführbar
Knochenszintigrafie	Falls PET-CT nicht durchführbar
CT des Abdomen (einschl. Nebennieren und unterer Lebertrand)	Falls PET-CT nicht durchführbar
MRT (Ganzkörper)	Falls PET-CT nicht möglich; (bei fehlendem kurativen Therapieanspruch nicht indiziert)
CT: Computertomografie, EUS/EBUS: endobronchialer oder endoösophagealer Ultraschall mit Feinnadelbiopsie, MRT: Magnetresonanztomografie, PET-CT: Positronenemissionstomografie mit Computertomografie, v.a.: vor allem Quelle: DGHO 2015 (7).	

Neben dem Staging der Erkrankung findet auch eine phänotypische Charakterisierung des Tumors statt. Die histologische Untersuchung von Formalin-fixiertem und in Paraffin eingebettetem Tumorgewebe nach Standardfärbung dient einer ersten zytologischen Bestätigung der Diagnose Bronchialkarzinom und ermöglicht in der Regel eine Unterscheidung zwischen SCLC und NSCLC. Darüber hinaus kann mithilfe zusätzlicher immunhistochemischer Untersuchungen die diagnostische Treffsicherheit, v.a. bei wenig differenzierten Tumorzellen erhöht und eine Subklassifizierung insbesondere des NSCLC durchgeführt werden (19-21). Eine detaillierte Subklassifizierung ist von besonderer Bedeutung, da sich Prognose und Therapieoptionen in Abhängigkeit vom Tumortyp unterscheiden (8, 20). Beispielsweise ist die Unterscheidung zwischen einem Plattenepithelkarzinom und einem Nicht-Plattenepithelkarzinom wichtig, um über den therapeutischen Einsatz der Antikörper Bevacizumab oder Nivolumab entscheiden zu können (22, 23). Die Gewinnung von Tumorgewebe oder Tumorzellen aus einem Exzizat oder durch Biopsien bei nicht operablen Stadien ist daher eine Grundvoraussetzung für die Diagnosesicherung und eine präzise histologische und molekulargenetische Charakterisierung des Tumors (siehe unten).

In den letzten Jahren konnten beim NSCLC, v.a. beim Adenokarzinom-Subtyp, spezifische und therapeutisch angehbare Mutationen (sogenannte Treibermutationen) identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Tumorgewebe zunehmend auch molekulargenetisch typisiert.

Die Überexpression mutierter Gene kann beispielsweise mittels Immunhistochemie nachgewiesen werden, eine Chromosomentranslokation mithilfe Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH). Auf DNA-Ebene werden die Aberrationen auch mit einer Vielzahl an molekularbiologischen Verfahren, z.B. der Sequenzierung nach Sanger oder der Polymerase Chain Reaction (PCR), detektiert. Zunehmend werden hier auch Verfahren zur Detektion vieler Mutationen in einem Arbeitsgang (sogenannte Multiplex Verfahren), zumeist auf Basis der Next Generation Sequencing (NGS) Technologie, eingesetzt. Aufgrund der hohen Sensitivität molekularbiologischer Methoden reichen für die Charakterisierung des Tumors bereits geringe Mengen von Tumor-DNA aus, die aus Gewebe oder Blut extrahiert werden können (20, 24, 25).

### Genetische Veränderungen bei der Wahl der Therapie

Genetische Veränderungen, welche die Grundlage für die Typisierung bestimmter Tumor-entitäten bilden, haben in den letzten Jahren bei der Therapieentscheidung für Patienten mit NSCLC zunehmend an Bedeutung gewonnen. Dieses zeigt sich auch in den deutschen und internationalen Leitlinien, in denen empfohlen wird, den Mutationsstatus des Lungentumors bei der Therapiewahl zu berücksichtigen. Konsens besteht in diesen Leitlinien insbesondere bezüglich der zwingenden Testung aller Patienten mit einem Adenokarzinom auf aktivierende Mutationen im *Anaplastische Lymphomkinase (ALK)*-, *c-ROS Oncogene 1 (ROS1)*- sowie im *EGFR*-Gen (7, 8, 26, 27). Die Beobachtung, dass sich derartige Treibermutationen möglicherweise gegenseitig ausschließen (28, 29), belegt die Notwendigkeit zielgerichteter und molekulargenetisch begründeter Therapieansätze.

*ALK* und *ROS1* bilden oftmals aufgrund von Translokationen Fusionsgene mit anderen Genen. Die bekannteste *ALK*-Translokation führt zum *Echinoderm microtubule-associated-protein like 4 (EML4)-ALK* Fusionsgen. Dieses kodiert für eine chimäre Tyrosinkinase, welche konstitutiv aktiv ist. Bislang sind elf unterschiedliche Fusionsvarianten bekannt (30). *ALK*-Translokationen lassen sich in 3 bis 7% der Patienten mit NSCLC identifizieren (31). Bei etwa 1,4% der Patienten kann eine *ROS1*-Translokation nachgewiesen werden, welche zu einer konstitutiv aktiven Tyrosinkinaseaktivität führt (32). In 30% der Fälle führt eine *ROS1*-Translokation zu einer Fusion mit dem *Cluster of Differentiation 47 (CD47)*-Gen (33). Die Therapie der Wahl für Patienten mit NSCLC und nachgewiesener *ALK*- oder *ROS1*-Translokation ist der *ALK/ROS*-Inhibitor Crizotinib (7). Dieser ist in Deutschland allerdings nur für die Therapie des *ALK*-mutations-positiven Lungenkarzinoms in der Zweitlinie oder in späteren Therapielinien zugelassen (34). Seit Juli 2015 ist in Deutschland für Patienten mit einem *ALK*-mutations-positiven Lungenkarzinom, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden, zusätzlich Ceritinib verfügbar. (35, 36)

Aktivierende Mutationen innerhalb der *EGFR* Tyrosinkinasedomäne führen in der Regel zu einer ligandenunabhängigen Aktivierung des Rezeptors. Zu den bekanntesten aktivierenden *EGFR*-Mutationen gehören die Deletionen in Exon 19 und der Austausch von Leucin durch Arginin an Position 858 (L858R) in Exon 21 (37). Bis zu 60% der asiatischen Patienten leiden an einem *EGFR*-mutations-positiven Lungenkarzinom. Aber auch bei 5 bis 20% nordamerikanischer und europäischer Patienten mit NSCLC tritt eine aktivierende *EGFR*-Mutation auf

(31, 38, 39). Randomisierte Studien zum Vergleich von EGFR TKI mit einer platinhaltigen Standardkombinationschemotherapie in der Erstlinie haben eine deutliche Überlegenheit der EGFR TKI bezüglich der objektiven Ansprechrates, des progressionsfreien Überlebens und der Toxizität gezeigt (40). Auf Basis dieser Studien empfehlen aktuelle europäische Leitlinien bei Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation die Therapie mit einem EGFR TKI (7, 26). In Deutschland sind zur Behandlung von Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC die TKI Gefitinib, Erlotinib und Afatinib sowie der monoklonale Antikörper Necitumumab zugelassen. Trotz hoher Ansprechraten unter einer TKI-Behandlung erfahren die meisten Patienten nach ca. 9 bis 14 Monaten eine Krankheitsprogression aufgrund einer erworbenen TKI-Resistenz (40), die Ausdruck einer veränderten Tumorbiologie ist. Tumorzellen sind heterogen, sodass einzelne Zellen unter dem Einfluss des EGFR TKI einen Selektionsvorteil gegenüber anderen Zellen haben können und schließlich zu einem erneuten Wachstum bestimmter Tumorzellklone führen. Bei ca. 50 bis 60% der Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven Lungenkarzinom, die unter Behandlung mit einem EGFR TKI eine Resistenz entwickelt haben, wird ein Austausch der Aminosäure Threonin zu Methionin an Position 790 (T790M) im Exon 20 beobachtet (31). Diese Mutation führt zu einer erhöhten Adenosintriphosphat (ATP)-Affinität der Tyrosinkinasedomäne und schließlich zu einer Abnahme der TKI-Wirkung (41, 42). Eine zielgerichtete, effektive und gut verträgliche Folgetherapie bei Vorliegen einer erworbenen T790M-Mutation existierte in Deutschland bis zur Zulassung von Osimertinib für Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nicht.

### **Zielpopulation**

Die in diesem Modul beschriebene Zielpopulation besteht aus erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR, die während oder nach einer EGFR TKI-Behandlung eine Krankheitsprogression erfahren haben.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Bei der Darstellung des therapeutischen Bedarfs für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und des Stellenwerts von Osimertinib in dieser Indikation wird auf die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit Bezug genommen, da diese der Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels zugrunde liegen.

#### **Therapieziele**

Die Möglichkeit zur molekularen Typisierung von Lungenkarzinomen hat in den letzten Jahren dazu geführt, dass der Nachweis spezifischer Mutationen die Therapie maßgeblich mitbestimmt (7). Patienten mit NSCLC und nachgewiesenen EGFR-Mutationen, wie z.B. Exon 19 Deletionen oder die L858R-Punktmutation, gelten mittlerweile als eine distinkte Patientenpopulation (43, 44). In Deutschland können bei etwa 5-10% der Patienten mit NSCLC aktivierende EGFR-Mutationen nachgewiesen werden (38, 39). Mehr als 75% der Patienten erhalten als Erst- oder Zweitlinientherapeutikum einen EGFR TKI (38), erfahren jedoch im Laufe der Behandlung eine Progression u.a. infolge einer T790M-assoziierten TKI-Resistenz. Patienten mit NSCLC im Stadium IIIb oder IV können nicht mehr geheilt werden und versterben infolge der Krebserkrankung. Zu den Therapiezielen zählen in diesen fortgeschrittenen Stadien die Verlängerung des Lebens, die Verzögerung einer weiteren Krankheitsprogression, die Linderung tumorbedingter Symptome und die Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität sowie die Verringerung schwerer Nebenwirkungen (8).

#### **Mortalität**

Das lokal fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC ist eine unheilbare und tödlich verlaufende Erkrankung. Die Prognose von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ist sehr schlecht (16). Die mittlere Überlebenszeit in diesen Krankheitsstadien beträgt nur ca. zehn Monate (45). Entsprechend der aktuellen Leitlinien sollten Patienten mit NSCLC und aktivierenden EGFR-Mutationen eine Therapie mit den EGFR TKI Gefitinib, Erlotinib oder Afatinib erhalten (7). Etwa 60 bis 70% der behandelten Patienten sprechen auf eine EGFR TKI-Behandlung an (40, 46). Jedoch kommt es bedingt durch eine erworbene EGFR TKI-Resistenz nach ca. 9 bis 14 Monaten zu einer Krankheitsprogression (40, 47-50), und bei etwa 50 bis 60% der Patienten kann die T790M-Mutation nachgewiesen werden (31). Die US-amerikanische Leitlinie zum NSCLC (Version 4.2016) empfiehlt für diese Krankheitssituation bereits den Einsatz von Osimertinib (27).

Hingegen existieren in Deutschland bislang noch keine konkreten Therapieempfehlungen in den Leitlinien. Stattdessen wird empfohlen, Patienten in klinische Studien mit einem TKI der dritten Generation einzuschließen (7, 26).

Die weitere Behandlung richtet sich nach dem Allgemeinzustand, den Symptomen und dem generellen Erkrankungszustand des Patienten sowie seinen Therapiewünschen. Bei einer Krankheitsprogression während oder nach einer EGFR TKI-Behandlung wird oftmals eine Chemotherapie (Kombinationschemotherapie oder Monotherapie) gegeben. Das mittlere Gesamtüberleben liegt nach Beginn einer Zweitlinienchemotherapie bei ca. 10 bis 20 Monaten (51-54). Bei Patienten, für die beispielsweise aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes eine Chemotherapie nicht mehr infrage kommt und die daher Best Supportive Care erhalten, liegt das mittlere Gesamtüberleben sogar nur bei weniger als fünf Monaten (55). Insgesamt existiert daher ein sehr großer Bedarf an zielgerichteten lebensverlängernden Therapieoptionen mit einem guten Nebenwirkungsprofil.

### **Morbidität**

Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC leiden unter starken tumorbedingten Symptomen, wie z.B. Dyspnoe, Husten, Hämoptyse und Schmerzen insbesondere im Thorax aber auch in anderen Körperteilen (56). Die Symptomatik wird dabei entscheidend durch die Größe des Tumors und dessen Ausbreitung in andere Organe bestimmt (57). Die Kontrolle des Tumorwachstums ist daher essentiell, um eine Verbesserung der Symptomatik zu erreichen. Die immense Bedeutung der Tumor- und Symptomkontrolle aus Sicht der Patienten konnte anhand von Patientenpräferenzstudien eindeutig belegt werden. Für die Mehrheit der Patienten ist insbesondere eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und eine effektive Reduktion tumorbedingter Symptome besonders wichtig (58, 59).

Allerdings sprechen im Mittel nur etwa 20% der Patienten, die während oder nach einer EGFR TKI-Behandlung eine Krankheitsprogression erfahren haben, auf eine nachfolgende Chemotherapie an (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.2.3.3.3). Das mittlere progressionsfreie Überleben liegt für EGFR TKI-erfahrene Patienten, die eine nachfolgende Chemotherapie erhalten haben, bei ca. fünf Monaten (51-54, 60, 61). Das bedeutet, dass es für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC nach Versagen einer TKI-Behandlung aktuell keine Therapieoption gibt, die eine Tumorlast und die damit assoziierten Symptome effektiv verringert.

### **Lebensqualität**

Die Lebensqualität von Patienten mit NSCLC wird im erheblichen Ausmaß durch die Symptomatik beeinflusst. Symptome wie Dyspnoe, Schmerzen, Erschöpfung, Müdigkeit oder Fatigue beeinträchtigen etwa die Hälfte der Patienten in ihrem alltäglichen Leben (62, 63). Der zusätzlich mit der Erkrankung einhergehende psychologische Stress verursacht Angst, Unsicherheit und Depressionen, sowohl bei den Patienten als auch den Angehörigen (8). Zwei Drittel der Patienten würden eine Therapie, die lediglich die Symptomatik verbessert, einer lebensverlängernden Therapie, die keine Linderung der Symptome bewirkt, bevorzugen (59). Derzeit existiert für Patienten, die während oder nach einer EGFR TKI-Behandlung eine

Krankheitsprogression erfahren haben, keine Möglichkeit zur Kontrolle oder gar zur Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome. Dadurch ist die Lebensqualität der Patienten massiv eingeschränkt.

### **Sicherheit**

Patienten mit NSCLC leiden nicht nur an tumorbedingten Symptomen sondern auch an Nebenwirkungen, die durch die eingesetzten Arzneimittel hervorgerufen werden können. Insbesondere Chemotherapeutika verursachen teilweise schwere Nebenwirkungen, wie z.B. hämatologische Zytopenien, gastrointestinale Beschwerden (z.B. Erbrechen, Appetitlosigkeit), dermatologische Veränderungen (z.B. Rötung, Urtikaria) oder periphere Neuropathien (64-74). Derartige Nebenwirkungen können die Lebensqualität der Patienten sehr stark einschränken. Auch die Gabe derzeit zugelassener EGFR TKI ist mit einem vermehrten Auftreten von gastrointestinalen und dermatologischen Nebenwirkungen verbunden (75-77). Generell besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen und zugleich verträglichen Arzneimitteln für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. EGFR TKI der dritten Generation wie Osimertinib weisen hingegen eine hohe Selektivität für mutationspositive EGFR-Varianten und gleichzeitig eine niedrige Bindungsaffinität zur Wildtypform und strukturähnlichen Rezeptortyrosinkinasen auf. Diese verbesserte Selektivität birgt mechanistisch das Potenzial für minimierte Nebenwirkungen (78).

### **Schlussfolgerung zur Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Osimertinib**

Die Prognose für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC ist sehr schlecht (16). Patienten, die während oder nach einer EGFR TKI-Behandlung eine Krankheitsprogression erfahren haben und bei denen die T790M-Mutation nachgewiesen werden konnte, erhalten derzeit in Deutschland mangels zielgerichteter Therapieoptionen zumeist eine Chemotherapie (Kombinationschemotherapie oder Monotherapie). Der Behandlungserfolg ist jedoch als äußerst gering einzustufen, da in Studien, bei denen die Wirksamkeit einer Chemotherapie in dieser Krankheitskonstellation untersucht wurde, objektive Ansprechraten von 7 bis 34% berichtet wurden (51-54, 60, 61, 79, 80). Für Patienten, die bereits drei oder mehr Therapien erhalten haben und die beispielsweise aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes Best Supportive Care erhielten, liegt die objektive Ansprechraten sogar nur bei unter 3% (55). Es ist praktisch nicht möglich, das Tumorwachstum sowie die weitere Ausbreitung und damit das Fortschreiten der Erkrankung zu unterbinden. Zudem besteht keine Möglichkeit, krankheitsbedingte Symptome wie z.B. Dyspnoe, Husten, Hämoptyse und Brustschmerzen effektiv zu kontrollieren, wodurch auch die Lebensqualität der Patienten in erheblichem Maße beeinträchtigt wird (62, 63). Nicht zuletzt verursacht insbesondere eine Chemotherapie starke Nebenwirkungen (64-74), die die Patienten in ihrem Alltag zusätzlich einschränken.

Die Einnahme von Osimertinib erfolgt oral einmal täglich. Im Gegensatz zu einer Chemotherapie, für die die Patienten bedingt durch die intravenöse Verabreichung in die Klinik bzw. in ein onkologisches Zentrum gehen und sich dort mehrere Stunden aufhalten müssen, ermöglicht die orale Darreichungsform von Osimertinib die Behandlung im häuslichen Umfeld. Der Alltag der Patienten ist dadurch deutlich weniger beeinträchtigt.

Bei Patienten mit einem EGFR T790M-mutations-positiven Lungenkarzinom und einer Progression während oder nach einer TKI-Behandlung, die in der Zweitlinie oder in späteren Therapielinien mit Osimertinib behandelt wurden, wurden Ansprechraten von etwa 60 bis 70% erreicht (81, 82). Im Median konnte bereits knapp sechs Wochen nach Beginn der Behandlung mit Osimertinib ein objektives Ansprechen nachgewiesen werden (81, 82). Dieses ging mit einer schnellen Linderung tumorassoziierter Symptome einher. Beispielsweise berichteten einige Patienten bereits nach zwei Wochen von einer Verbesserung des Hustens und der Brustschmerzen (81). Die Wirksamkeit von Osimertinib zeigt sich auch in einem langen medianen progressionsfreien Überleben, das in der AURA2-Studie (D5160C00002) 8,6 Monate betrug. In der AURAex-Studie (D5160C00001, Ph II) wurde zum aktuellen Datenschnitt vom 01.05.2015 der Median für das progressionsfreie Überleben noch nicht erreicht. Nach neun Monaten waren über 50% der Patienten nach wie vor progressionsfrei (81, 82). Für die Patienten bedeutet dies, dass das erneute Fortschreiten der Erkrankung und die damit verbundene Notwendigkeit für eine nachfolgende Chemotherapie, die oft mit schweren Nebenwirkungen assoziiert ist, deutlich hinausgezögert wird. Im Gegensatz zu einer Chemotherapie ist Osimertinib gut verträglich. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen, die in den pivotalen Studien AURAex (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002) zu einer Reduzierung der Dosis oder gar zum Therapieabbruch führten, liegt zwischen 5 und 6%. Die Nebenwirkungen, die mit der Einnahme von Osimertinib verbunden sind, sind mehrheitlich schwach bis moderat ausgeprägt und sind vergleichbar zu bekannten EGFR TKI-assoziierten Nebenwirkungen. (81, 82). Insgesamt besitzt Osimertinib daher vor allem vor dem Hintergrund der besonderen Krankheitsschwere des lokal fortgeschrittenen und metastasierten NSCLC in der beschriebenen Behandlungskonstellation ein positives Nutzen/Risiko-Profil.

Mit Osimertinib steht für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, die während oder nach einer EGFR TKI-Behandlung eine Krankheitsprogression erfahren haben und bei denen die T790M-Mutation nachgewiesen werden konnte, erstmalig in Deutschland eine zielgerichtete, effektive und zugleich gut verträgliche orale Therapieoption zur Verfügung.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Im Jahr 2013 verstarben weltweit mehr als 1,6 Millionen Menschen an Lungenkrebs (83). Alleine in Deutschland sind im Jahr 2013 etwa 45.000 Menschen infolge einer bösartigen Neubildung der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (ICD-10 C33.0-C34.0) gestorben (2).

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz maligner Lungentumore in Deutschland wurden Daten des Robert Koch-Institutes (RKI) herangezogen. Der aktuell publizierte Bericht des RKI zum Thema „Krebs in Deutschland“ basiert auf Daten aus den Jahren 2011 und 2012 (4). Die nachfolgenden Aussagen zur Prävalenz und Inzidenz beruhen auf der Online-Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD, Abrufdatum: 16.12.2015), welches Teil des RKI ist. Das ZfKD wertet die Daten aus den epidemiologischen Krebsregistern der einzelnen Bundesländer länderübergreifend aus. Der Datenbank des ZfKD können aktuelle Daten auch unter Berücksichtigung individueller Fragestellungen entnommen werden.

#### **Inzidenz**

Die Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (ICD-10 C33.0- C34.0) lag im Jahr 2011 bei 52.717. Die meisten inzidenten Patienten wiesen Tumore der Bronchien oder der Lunge auf, sodass 52.620 (99,8%) Neuerkrankte unter dem Diagnoseschlüssel C34.0 registriert wurden. Im Gegensatz dazu war der Anteil der Patienten, die unter dem Diagnoseschlüssel C33.0 (bösartige Neubildungen der Trachea) erfasst wurden, mit 0,2% sehr viel kleiner (Tabelle 3-7) (3).

Insgesamt steigt das Risiko einer Lungenkrebserkrankung mit steigendem Alter an. Die Zahl der Neuerkrankungen (ICD-10 C33.0-C34.0) ist für die Altersgruppe der 65 bis 74-Jährigen mit 18.771 im Vergleich zu den anderen Altersgruppen am höchsten (3).

Tabelle 3-7: Altersspezifische Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2011

Altersgruppe in Jahren	0-19 <sup>a</sup>	20-44	45-54	55-64	65-74	≥75	Gesamt
<b>Inzidenz ICD-10 C33.0-C34.0</b>	10	786	4.983	12.273	18.771	15.894	52.717
<b>Inzidenz C34.0</b>	10	784	4.967	12.248	18.741	15.870	52.620

Altersgruppe in Jahren	0-19 <sup>a</sup>	20-44	45-54	55-64	65-74	≥75	Gesamt
<b>Anteil C34.0 an ICD-10 C33.0-C34.0</b>	100%	99,7%	99,7%	99,8%	99,8%	99,8%	99,8%

a: Diese Altersgruppe wurde aus den Altersgruppen 0-4, 5-9, 10-14 und 15-19 gebildet. Auf Basis der altersunabhängigen Datenabfrage (Tabelle 3-8) ergeben sich für die Altersgruppe der 0 bis 19-Jährigen rechnerisch zehn Neuerkrankungen für das Jahr 2011.

Quelle: RKI Online-Datenbank, Datenstand: 25.03.2015 (3).

Neben altersabhängigen Unterschieden existieren in Bezug auf die Neuerkrankungen auch geschlechtsspezifische Unterschiede (Tabelle 3-8). Zwei Drittel der Neuerkrankten im Jahr 2011 waren Männer (3).

Tabelle 3-8: Geschlechtsspezifische Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2011

	Weiblich; Anteil an Gesamt (%)	Männlich; Anteil an Gesamt (%)	Gesamt
<b>Inzidenz ICD-10 C33.0-C34.0</b>	17.576; 33,3%	35.141; 66,7%	52.717
<b>Inzidenz C34.0</b>	17.540; 33,3%	35.080; 66,7%	52.620
<b>Anteil C34.0 an ICD-10 C33.0-C34.0</b>	99,8%	99,8%	99,8%

Quelle: RKI Online-Datenbank, Datenstand: 25.03.2015 (3).

### 5-Jahres-Prävalenz

Nachfolgend wird die Prävalenz der Erkrankung als 5-Jahres-Prävalenz dargestellt. Gemäß dem RKI bezeichnet die 5-Jahres-Prävalenz die Zahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt (z.B. 31.12.2011) lebenden Personen, die innerhalb der vorangegangenen fünf Jahre (z.B. 2007 bis 2011) neu erkrankt sind (4).

Die Daten zur 5-Jahres-Prävalenz sind in der Online-Datenbank des RKI in den nachfolgenden Altersgruppen aufgeführt (Tabelle 3-9) (84). Für die Altersgruppe der 0 bis 44-Jährigen stehen nur die dargestellten aggregierten Daten zur Verfügung. Da der Anteil an Kindern und Jugendlichen im Alter 0 bis 19 Jahren, die an NSCLC erkrankt sind, sehr gering ist (<0,1%), wird die Prävalenz in Bezug auf die Zielpopulation nicht relevant überschätzt. Ferner können der Datenbank hinsichtlich der 5-Jahres-Prävalenz nur Angaben zu bösartigen Neubildungen der Trachea, der Bronchien und der Lunge entnommen werden (ICD-10 C33.0-C34.0). Der Anteil an Neuerkrankungen durch bösartige Neubildungen der Trachea (C33.0; nicht Teil des Anwendungsgebietes) ist rechnerisch mit etwa 0,2% sehr gering (Tabelle 3-8), sodass auch durch die gemeinsame Darstellung der ICD-Codes C33.0 & C34.0 keine relevante Überschätzung der Zielpopulation zu erwarten ist.

Tabelle 3-9: Altersspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2011

Altersgruppe in Jahren	0-44	54-54	55-64	65-74	≥75	Gesamt
<b>5-Jahresprävalenz</b>	1.632	8.266	18.944	28.421	19.950	77.213
Quelle: RKI Online-Datenbank, Datenstand: 25.03.2015 (84).						

Für das Jahr 2011 wurde eine 5-Jahres-Prävalenz von 77.213 Patienten ermittelt. Die Altersgruppe der 65 bis 74-Jährigen war mit 28.241 Erkrankten am stärksten vertreten. Entsprechend der geschlechtsspezifischen Unterschiede der Neuerkrankungen sind knapp zwei Drittel (64,1%) der prävalenten Patienten männlich (Tabelle 3-10) (84).

Tabelle 3-10: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2011

	Weiblich Anteil an Gesamt (%)	Männlich Anteil an Gesamt (%)	Gesamt
<b>5-Jahresprävalenz</b>	27.688; 35,9%	49.525; 64,1%	77.213
Quelle: RKI Online-Datenbank, Datenstand: 25.03.2015 (84).			

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Für die Prognose der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz liegen zurzeit keine aktuellen Daten vor. Um für die nächsten fünf Jahre die zu erwartende Änderung der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz zu prognostizieren, wurden nachfolgend Angaben aus der Online-Datenbank des RKI herangezogen. Da das epidemiologische Krebsregister des RKI seit 2009 bundesweit Patienten mit Lungenkrebs erfasst, berücksichtigt die Berechnung der Prognose Daten ab dem Jahr 2009. Basierend auf den derzeit verfügbaren Daten der Jahre 2009 bis 2011 werden zuerst die jeweiligen jährlichen Steigerungsraten ermittelt und anschließend der Mittelwert gebildet:

$$\frac{\text{Fallzahl} - \text{Fallzahl vorheriges Jahr}}{\text{Fallzahl}} \times 100 = \text{Steigerungsrate}$$

Mithilfe dieser Formel lassen sich für die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz mittlere Steigerungsraten von 0,50% und 1,18% (gerundet auf zwei Nachkommastellen) berechnen.

Unter der Annahme einer gleichbleibenden Wachstumsrate werden Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz anschließend für die nächsten fünf Jahre linear fortgeschrieben:

$$\text{Fallzahl vorheriges Jahr} \times (1 + \text{mittlere jährliche Steigerungsrate}) = \text{Fallzahl}$$

Um der Unsicherheit, die mit dem prognostizierten Wert einhergeht, Rechnung zu tragen, wird außerdem das Clopper-Pearson-Intervall bestimmt. Dieses gibt die untere und obere Grenze zu einem Konfidenzniveau von 95% an:

$$\text{Untere Grenze: } p_u = \text{BETAINV} \left( \frac{\alpha}{2}; k; n - k + 1 \right)$$

$$\text{Obere Grenze: } p_o = \text{BETAINV} \left( 1 - \frac{\alpha}{2}; k + 1; n - k \right)$$

mit n=Analysestichprobenumfang (Gesamtbevölkerung 09/2014: 81.083.600),

k=Studienwert (5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2016: 81.878),  $\alpha=0,05$ .

Tabelle 3-11: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in den Jahren 2016 bis 2021

Jahr	Historische RKI-Daten			Prognose <sup>a</sup> , (Spanne)					
	2009	2010	2011	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<b>Inzidenz</b>	52.195	52.493	52.717	54.049 (53.594- 54.506)	54.319 (53.863- 54.777)	54.590 (54.134- 55.050)	54.863 (54.405- 55.324)	55.138 (54.679- 55.600)	55.413 (54.953- 55.877)
<b>5-Jahres- prävalenz</b>	75.405	76.419	77.213	81.878 (81.318- 82.440)	82.844 (82.281- 83.410)	83.822 (83.255- 84.391)	84.811 (84.241- 85.383)	85.811 (85.239- 86.387)	86.824 (86.248- 87.403)

a: Prognose basiert auf eigener Ermittlung der mittleren jährlichen Steigungsrate zwischen den Jahren 2009 und 2011 (Inzidenz: 0,50%; 5-Jahres-Prävalenz: 1,18%). Die prognostizierten Patientenzahlen wurden auf ganze Zahlen aufgerundet, wobei jeweils mit den nicht-gerundeten Werten weitergerechnet wurde.  
Quelle: RKI Online-Datenbank, Datenstand 25.03.2015 (84).

Unter der Annahme einer mittleren Steigungsrate der Inzidenz von 0,50% ergeben sich für das Jahr 2016 54.049 Neuerkrankungen. Bis zum Jahr 2021 ist ein Anstieg der Anzahl der neuerkrankten Patienten auf 55.413 zu erwarten (Tabelle 3-11).

Nach linearer Fortschreibung einer mittleren Steigungsrate von 1,18% lässt sich für das Jahr 2016 eine 5-Jahres-Prävalenz von 81.878 Patienten und für das Jahr 2021 von 86.824 Patienten prognostizieren.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Osimertinib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors <i>Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI</i>	1.195 (647-1.925)	1.038 (562-1.671)
EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, TKI: Tyrosinkinase-inhibitor		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

#### Herleitung der Zielpopulation

Für Deutschland liegen zur Anzahl erwachsener Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR, die während oder nach einer EGFR TKI-Behandlung eine Krankheitsprogression erfahren haben, keine veröffentlichten Daten vor. Daher wird die Zielpopulation im Folgenden schrittweise hergeleitet (Abbildung 3-2). Bei der Angabe von Patientenzahlen wird dabei jeweils auf ganze Zahlen aufgerundet, wobei mit den nicht-gerundeten Werten weitergerechnet wird.

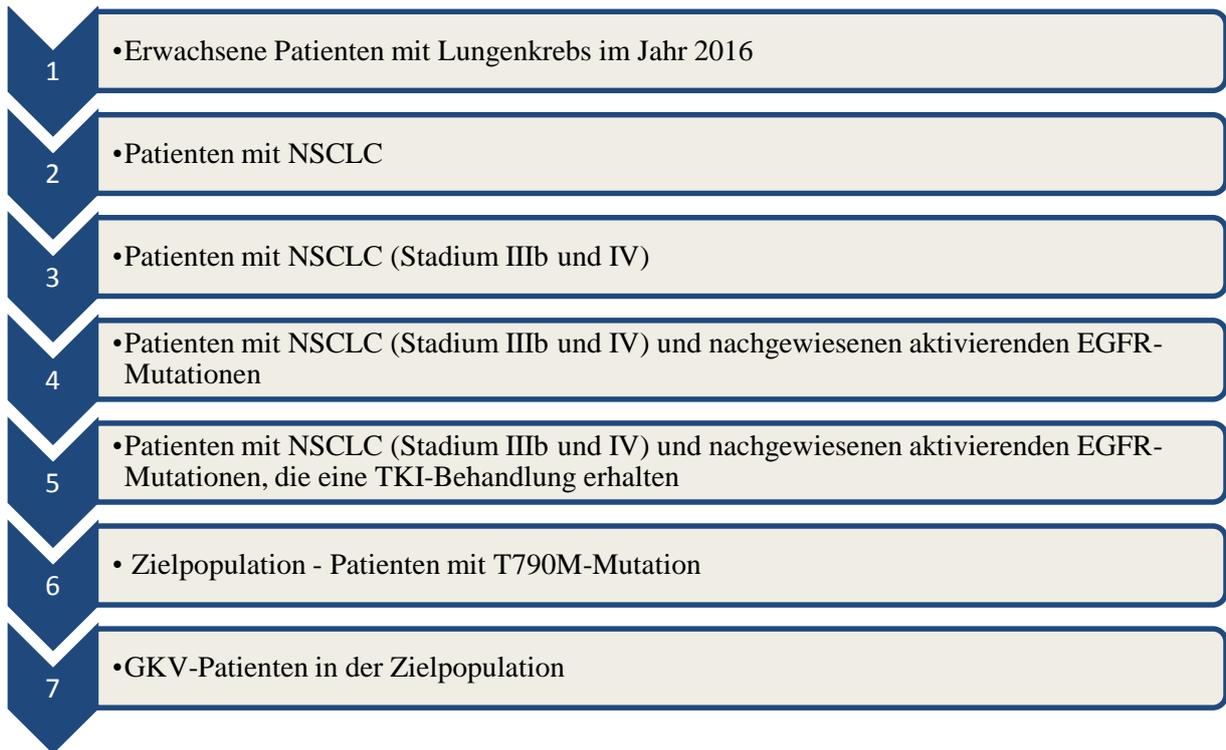


Abbildung 3-2: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation von Osimertinib

### **1. Schritt (Erwachsene Patienten mit Lungenkrebs im Jahr 2016)**

Die in Abschnitt 3.2.3 prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2016 dient als Ausgangswert für die Berechnung der Zielpopulation. Um der Unsicherheit, die mit dem prognostizierten Wert einhergeht, Rechnung zu tragen, wird das Clopper-Pearson-Intervall bestimmt. Die ermittelte 5-Jahres-Prävalenz liegt somit unter Berücksichtigung des 95%-Konfidenzintervalls bei **81.878 (81.318-82.440)**.

### **2. Schritt (Patienten mit NSCLC)**

Osimertinib ist explizit für die Behandlung des NSCLC zugelassen. Angaben zum prozentualen Anteil des NSCLC an allen Lungentumoren geben die Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. (AdT) und das Tumorregister München (TRM) (13, 16). Die AdT besteht aus 33 klinischen Registern aus elf Bundesländern (Stand: Februar 2014) und verfügt derzeit über mehr als 181.000 Datensätze aus den Jahren 2002 bis 2011. Die Angaben des TRM basieren auf über 27.000 Datensätzen. Beide Datenquellen können daher als ausreichend groß und valide betrachtet werden. Gemäß AdT gehören 82% aller bösartigen Lungentumore zur Gruppe des NSCLC (Folie 8; Summe aller Patienten mit NSCLC geteilt durch die Summe aller Patienten mit einem Lungenkarzinom) (13). Aus den Daten des TRM lässt sich ein Anteil von 80,5% ableiten (Anzahl Patienten mit NSCLC geteilt durch die Summe der Patienten mit NSCLC und SCLC) (16, 85).

Für den prozentualen Anteil des NSCLC wird in diesem Dossier daher ein mittlerer Wert von 81,25% angenommen ( $\frac{82\% + 80,5\%}{2}$ ). In Bezug auf die Anzahl an Patienten mit NSCLC ergeben sich somit folgende Werte:

Anzahl Patienten mit NSCLC: **66.526 (65.461-67.601)**

Mittel:  $81.878 \times 0,8125 = 66.526$

Untere Grenze:  $81.318 \times 0,805 = 65.461$

Obere Grenze:  $82.440 \times 0,820 = 67.601$

### **3. Schritt (Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIb oder IV)**

Osimertinib ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit NSCLC in den Krankheitsstadien IIIb und IV. In einer deutschen Kohorten-Studie mit über 500 unselektierten Patienten wird der gemeinsame Anteil an Patienten in den Stadien IIIb und IV mit 51,8% angegeben (39). Die AdT und das TRM geben Zahlen für die Krankheitsstadien III und IV an (13, 16). Eine explizite Angabe zum Stadium IIIb liegt nicht vor. Mithilfe der Ergebnisse der deutschen Kohortenstudie von Boch et al., in der Daten zum Krankheitsstadium und EGFR-Mutationsstatus von neudiagnostizierten Patienten mit NSCLC erhoben wurden (Tabelle 5), kann der prozentuale Anteil der Patienten im Stadium IIIb in Bezug auf alle Patienten im Stadium III berechnet werden. Dieser Anteil liegt bei 41,4% ( $\frac{82}{116+82}$ ) (39). Wird dieser Wert den Daten der AdT und des TRM zugrunde gelegt, ergeben sich für die Krankheitsstadien IIIb und IV prozentuale Anteile von 62,8% (AdT: Folie 9; Summe Patienten in Stadium IV und Patienten in Stadium III  $\times 0,414$  geteilt durch Summe der Patienten in allen Krankheitsstadien) und 56,4% (TRM: NSCLC; Summe Patienten in Stadium IV und Patienten in Stadium III  $\times 0,414$  geteilt durch Summe der Patienten in allen Krankheitsstadien). Unter Berücksichtigung aller drei Angaben ergibt sich daher im Mittel ein prozentualer Anteil von 57,0% ( $\frac{51,8\% + 56,4\% + 62,8\%}{3}$ ). In Bezug auf die Anzahl an Patienten mit NSCLC in den Krankheitsstadien IIIb und IV ergeben sich somit folgende Werte:

Anzahl Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIb und IV: **37.920 (33.909-42.454)**

Mittel:  $66.526 \times 0,570 = 37.920$

Untere Grenze:  $65.461 \times 0,518 = 33.909$

Obere Grenze:  $67.601 \times 0,628 = 42.454$

### **4. Schritt (Patienten mit NSCLC und nachgewiesenen aktivierenden EGFR-Mutationen)**

Der Einsatz von Osimertinib impliziert das Vorliegen aktivierender EGFR-Mutationen (z.B. Exon 19 Del, L858R). Für Deutschland kann der Anteil EGFR-mutations-positiver Lungenkarzinome bei Patienten in den Krankheitsstadien IIIb und IV einerseits der Studie von Boch et al. und andererseits der REASON-Studie entnommen werden. Die REASON-Studie ist eine nicht-interventionelle Studie, die im Auftrag von AstraZeneca durchgeführt wurde. In dieser Registerstudie wurden Daten von 4000 Patienten mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem NSCLC im Stadium IIIb/IV in Deutschland erhoben. Das primäre Ziel der Studie war, Angaben über die Häufigkeit aktivierender EGFR-Mutationen in diesem Patientenkollektiv zu gewinnen. Darüber hinaus wurden unter anderem auch die eingesetzten Therapieregime sowie deren Abfolgen dokumentiert.

Die in beiden Studien berichtete Häufigkeit aktivierender EGFR-Mutationen bei Patienten mit NSCLC liegt zwischen 4,9% und 10,3% (38, 39). Daraus ergibt sich ein arithmetisches Mittel von 7,6% ( $\frac{(4,9\% + 10,3\%)}{2}$ ). In Bezug auf die Anzahl von Patienten mit NSCLC (Stadium IIIb und IV) und nachgewiesenen EGFR-Mutationen ergeben sich somit folgende Werte:

Patienten mit NSCLC und nachgewiesenen EGFR-Mutationen: **2.882 (1.662-4.373)**

Mittel:  $37.920 \times 0,076 = 2.882$

Untere Grenze:  $33.909 \times 0,049 = 1.662$

Obere Grenze:  $42.454 \times 0,103 = 4.373$

### ***5. Schritt (Patienten mit NSCLC und nachgewiesenen EGFR-Mutationen, die eine TKI-Behandlung erhalten)***

Für die Berechnung der Anzahl an Patienten mit NSCLC und nachgewiesenen EGFR-Mutationen, die eine TKI-Behandlung erhalten, muss berücksichtigt werden, dass diese in unterschiedlichen Therapielinien erfolgen kann. Das heißt, dass Informationen über den Anteil an Patienten, die eine TKI-Behandlung in der Erstlinie, in der Zweitlinie oder erst in späteren Therapielinien erhalten, vorliegen sollten. In Bezug auf die Verordnung von TKI in Abhängigkeit verschiedener Therapielinien in Deutschland liegen derzeit nur wenige Informationen vor. In der REASON-Studie wurden die eingesetzten Therapien bei Patienten mit NSCLC (Stadium IIIb und IV) und nachgewiesenen aktivierenden EGFR-Mutationen erhoben. Nachfolgend werden die Daten zur Verordnung von TKI in der Erstlinie und der Zweitlinie für die weitere Berechnung der Zielpopulation herangezogen. Valide Daten zur Verordnung von TKI in späteren Therapielinien liegen nicht vor (38). Aus diesem Grund werden Patienten, die eine TKI-Behandlung erst in der Drittlinie oder in späteren Therapielinien erhalten, nicht berücksichtigt.

Die Daten der REASON-Studie zeigen, dass manche Patienten, die prinzipiell für eine Therapie infrage kommen, dennoch keine Therapie erhalten. Valide Angaben dazu liegen jedoch nur für den Anteil an Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten, vor (38). Um ein methodisch einheitliches Vorgehen bei der weiteren Berechnung der Zielpopulation sicherzustellen, wird daher die Annahme getroffen, dass alle inzidenten Patienten eine Erstlinientherapie und alle Patienten mit Progression eine Folgetherapie erhalten.

#### *Patienten mit TKI-Behandlung in der Erstlinie*

Gemäß der REASON-Studie erhalten in Deutschland 56,6% der Patienten mit NSCLC und nachgewiesenen EGFR-Mutationen einen EGFR TKI als Erstlinientherapie. Der restliche Anteil der Patienten (43,4%) erhält zunächst eine Chemotherapie (38). In Bezug auf die Anzahl an Patienten, die in der Erstlinie einen TKI erhalten, ergeben sich somit folgende Werte:

Patienten mit TKI-Behandlung in der Erstlinie: **1.632 (941-2.475)**

Mittel:  $2.882 \times 0,566 = 1.632$  (nicht-gerundet: 1.631,1431)

Untere Grenze:  $1.662 \times 0,566 = 941$  (nicht-gerundet: 940,4236)

Obere Grenze:  $4.373 \times 0,566 = 2.475$  (nicht-gerundet: 2.474,9380)

*Patienten mit TKI-Behandlung in der Zweitlinie*

Eine TKI-Behandlung wird bei 22,0% der Patienten mit EGFR-mutations-positivem Lungenkarzinom erst in der Zweitlinie begonnen (38). In Bezug auf die Anzahl an Patienten, die in der Zweitlinie einen TKI erhalten, ergeben sich somit folgende Werte:

Patienten mit TKI-Behandlung in der Zweitlinie: **635 (366-962)**

Mittel:  $2.882 \times 0,22 = 635$  (nicht-gerundet: 634,0132)

Untere Grenze:  $1.662 \times 0,22 = 366$  (nicht-gerundet: 365,5357)

Obere Grenze:  $4.373 \times 0,22 = 962$  (nicht-gerundet: 961,9900)

*Patienten mit TKI-Behandlung in späteren Therapielinien*

Für 21 Patienten, die an der REASON-Studie teilgenommen haben, wurde die Therapieabfolge bis zur Drittlinientherapie dokumentiert. Drei Patienten wurden in der Drittlinie zum ersten Mal mit einem EGFR TKI behandelt. Rechnerisch ergibt sich daraus ein Anteil von 14,3%. Dieser Anteil ist jedoch aufgrund der sehr niedrigen zugrundeliegenden Patientenzahl mit einer sehr großen Unsicherheit behaftet und wird daher bei der weiteren Berechnung nicht berücksichtigt.

*Gesamtanzahl Patienten mit TKI-Behandlung*

Die Gesamtanzahl an Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven Lungenkarzinom, die eine TKI-Behandlung erhalten, ergibt sich aus der Summe der Mittelwerte sowie der unteren und oberen Grenzen der jeweiligen Therapielinien:

Gesamtanzahl Patienten mit TKI-Behandlung: **2.266 (1.307-3.437)**

Mittel:  $1.632 + 635 = 2.267$  (Summe der nicht-gerundeten Werte: 2.265,1563)

Untere Grenze:  $941 + 366 = 1.307$  (Summe der nicht-gerundeten Werte: 1.305,9593)

Obere Grenze:  $2.475 + 962 = 3.437$  (Summe der nicht-gerundeten Werte: 3.436,9281)

**6. Schritt (Zielpopulation - Patienten mit T790M-Mutation)**

Bei etwa 50 bis 60% der Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC und aktivierenden EGFR-Mutationen, die während oder nach einer EGFR TKI-Behandlung progredient werden, kann die T790M-Resistenzmutation nachgewiesen werden (31). Konkrete Angaben zur Häufigkeit der T790M-Mutation werden aus den Studienberichten der AURAex- und der AURA2-Studie abgeleitet. In beiden Studien wurden Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC und EGFR-mutations-positivem Lungenkarzinom für die Eignung zur Studienteilnahme gescreent. Jedoch wurden nur Patienten mit einer im Zentrallabor nachgewiesenen T790M-Mutation im Rahmen der Studien mit Osimertinib behandelt. Patienten mit T790M-mutations-negativem Lungenkarzinom wurden ausgeschlossen. Daraus ergeben sich prozentuale Anteile von 49,5% (AURAex) und 56,0% (AURA2) (81, 82). Der mittlere Anteil beträgt somit  $52,75\%$  ( $\frac{(49,5\% + 56,0\%)}{2}$ ).

Für die Zielpopulation ergeben sich folgende Werte:

Zielpopulation - Patienten mit T790M-Mutation: **1.195 (647-1.925)**

Mittel:  $2.266 \times 0,5275 = 1.195$

Untere Grenze:  $1.307 \times 0,495 = 647$

Obere Grenze:  $3.437 \times 0,56 = 1.925$

### 7. Schritt (GKV-Patienten in der Zielpopulation)

Die Berechnung der Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgte auf Basis des Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung. Die Anzahl gesetzlich Versicherter wurde für September 2014 mit 70,40 Mio. Versicherten angegeben (86). Gemäß dem Zensus 2011 betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland im September 2014 81,08 Mio. Einwohner (87). Daraus lässt sich ein GKV-Anteil von 86,8% errechnen. In Bezug auf die Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation ergeben sich somit folgende Werte:

GKV-Patienten in der Zielpopulation: **1.038 (562-1.671)**

Mittel:  $1.195 \times 0,868 = 1.038$

Untere Grenze:  $647 \times 0,868 = 562$

Obere Grenze:  $1.925 \times 0,868 = 1.671$

Tabelle 3-13: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation

Rechen-schritt	Population	Anteil in % (Spanne)	Anzahl (Spanne)	Quelle
1	Erwachsene Patienten mit einer ICD-10 C33-C34 Diagnose im Jahr 2016	-	81.878 (81.318-82.440)	Eigene Berechnung; basierend auf RKI Online-Datenbank und Destatis (84, 87)
2	Patienten mit NSCLC	81,25 (80,5-82,0)	66.526 (65.461-67.601)	Eigene Berechnung, basierend auf AdT und TRM (13, 16, 85)
3	Patienten mit NSCLC (Stadium IIIb und IV)	57,0 (51,8-62,8)	37.920 (33.909-42.454)	Eigene Berechnung, basierend auf Boch et al. 2013, AdT und TRM (13, 16, 39)
4	Patienten mit NSCLC (Stadium IIIb und IV) und nachgewiesenen aktivierenden EGFR-Mutationen	7,6 (4,9-10,3)	2.882 (1.662-4.373)	Eigene Berechnung, basierend auf Boch et al. 2013, REASON (38, 39)

Rechen-schritt	Population	Anteil in % (Spanne)	Anzahl (Spanne)	Quelle
5	Patienten mit NSCLC (Stadium IIIb und IV) und nachgewiesenen aktivierenden EGFR-Mutationen, die eine TKI-Behandlung erhalten	<u>Erstlinie:</u> 56,6 <u>Zweitlinie:</u> 18,6 <u>Später:</u> k.A.	<u>Erstlinie:</u> 1.632 (941-2.475) <u>Zweitlinie:</u> 635 (366-962) <u>Später:</u> k.A. <u>Gesamt:</u> 2.266 (1.307-3.437)	Eigene Berechnung, basierend auf REASON (38)
6	Zielpopulation - Patienten mit T790M-Mutation	52,75 (49,5-56,0)	1.195 (647-1.925)	Eigene Berechnung, basierend auf AURAex, AURA2 (81, 82)
7	GKV-Patienten in der Zielpopulation	86,8	1.038 (562-1.671)	Eigene Berechnung, basierend auf BMG, Destatis (86, 87)
AdT: Arbeitskreis deutscher Tumorzentren, BMG: Bundesministerium für Gesundheit, Destatis: Statistisches Bundesamt, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, k.A.: keine Angaben, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, RKI: Robert Koch-Institut TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, TRM: Tumorregister München				

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Osimertinib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors	Alle Patienten in der Zielpopulation (Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI)	Erheblich	1.038 (562-1.671)
EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, TKI: Tyrosinkinase-inhibitor			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Der in Modul 4A, Abschnitt 4.4 dargelegte Zusatznutzen gilt für die gesamte in diesem Modul hergeleitete Zielpopulation gleichermaßen. Daher ergeben sich keine abweichenden Angaben für einzelne Patientengruppen.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Als Grundlage zur Erstellung dieses Kapitels dienten die für Deutschland gültigen evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Darüber hinaus wurde eine orientierende (nicht-systematische) Recherche nach Fachpublikationen in medizinischen Datenbanken durchgeführt. Die Hintergrundinformationen wurden aus Primär- und Sekundärliteratur entnommen. Im Falle von Übersichtsarbeiten wurden die dort getroffenen Aussagen mit den Aussagen aus den Originalarbeiten auf inhaltliche Konsistenz überprüft. Zur Darstellung der Epidemiologie wurde hauptsächlich auf die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut zurückgegriffen. Weiterhin wurden Veröffentlichungen aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, des Statistischen Bundesamtes, einer Reihe von regionalen und überregionalen Krebsregistern sowie mittels Handsuche identifizierte epidemiologische Publikationen zum Lungenkrebs herangezogen (1-4, 7, 8, 13, 16, 84-87).

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Statistisches Bundesamt. Krebs war 2013 die zweithäufigste Todesursache - Pressemitteilung vom 2. Februar 2015 (34/15). 2015.
2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) für das Jahr 2013; Abrufdatum: 10.09.2015. 2013.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage vom 16.12.2015 zur Inzidenz C33-C34 & C34 & C33 in den Jahren 2009-2011 2015. Available from: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_nod\\_e.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_nod_e.html).
4. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015.
5. Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R, Matthiesen W, Morr H, Schoenfeld N, et al. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms. Pneumologie. 2000;54:361-71.
6. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):149S-60S.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2015.
8. 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.
9. The ASPECT Consortium. Tobacco or Health in the European Union - Past, Present and Future. 2004.
10. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clinics in chest medicine. 2011;32(4):605-44.
11. World Health Organization and International Agency for Research on Cancer. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 2004.
12. Zugazagoitia J, Enguita AB, Nunez JA, Iglesias L, Ponce S. The new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification from a clinical perspective: current concepts and future prospects. Journal of thoracic disease. 2014;6(Suppl 5):S526-36.
13. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. 2014.
14. International Association for the Study of Lung Cancer. Staging Manual in Thoracic Oncology. 2009.
15. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. Chest. 2009;136(1):260-71.
16. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C33, C34 (Nicht-kleinzelliges BC). 2015.

17. Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chevalier T, Manegold C, Perrone F, Thatcher N, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2004;15(3):419-26.
18. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-55.
19. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *The European respiratory journal*. 2001;18(6):1059-68.
20. Soltermann A, Moch H. Klinisch relevante Biomarker des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms. *The Medical Journal*. 2009.
21. Downey P, Cummins R, Moran M, Gulmann C. If it's not CK5/6 positive, TTF-1 negative it's not a squamous cell carcinoma of lung. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2008;116(6):526-9.
22. Roche Registration Limited. Fachinformation Avastin® (Bevacizumab) [Stand: März 2015]. 2015.
23. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml [Stand: Dezember 2015]. 2015.
24. Larsen JE, Minna JD. Molecular biology of lung cancer: clinical implications. *Clinics in chest medicine*. 2011;32(4):703-40.
25. Li T, Kung HJ, Mack PC, Gandara DR. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(8):1039-49.
26. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25 Suppl 3:iii27-39.
27. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. 2016.
28. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Hatano S, Ninomiya H, Motoi N, et al. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2009;22(4):508-15.
29. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *The Lancet Oncology*. 2011;12(2):175-80.
30. Pankewitz F, synlab/Oncoscreen. Das EML4-ALK Fusionsonkogen ist eine neuer prädiktiver Biomarker beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. 2011.
31. Camidge DR, Pao W, Sequist LV. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2014;11(8):473-81.
32. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(8):863-70.
33. Puig de la Bellacasa R, Karachaliou N, Estrada-Tejedor R, Teixido J, Costa C, Borrell JI. ALK and ROS1 as a joint target for the treatment of lung cancer: a review. *Translational lung cancer research*. 2013;2(2):72-86.

34. Pfizer Limited. Fachinformation XALKORI® 200/250 mg Hartkapseln (Crizotinib) [Stand: Januar 2015]. 2015.
35. Lampaki S, Lazaridis G, Zarogoulidis K, Kioumis I, Papaiwannou A, Tsiroggianni K, et al. Defining the role of tyrosine kinase inhibitors in early stage non-small cell lung cancer. *Journal of Cancer*. 2015;6(6):568-74.
36. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Zykadia® 150 mg Hartkapseln (Ceritinib) [Stand: Juni 2015]. 2015.
37. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene*. 2009;28 Suppl 1:S24-31.
38. AstraZeneca GmbH. Non-Interventional Study Report: 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). 2013.
39. 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).
40. Sebastian M, Schmittel A, Reck M. First-line treatment of EGFR-mutated nonsmall cell lung cancer: critical review on study methodology. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*. 2014;23(131):92-105.
41. Heuckmann JM, Rauh D, Thomas RK. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling and covalent EGFR inhibition in lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(27):3417-20.
42. Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, Woo MS, Greulich H, Wong KK, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(6):2070-5.
43. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *The New England journal of medicine*. 2004;350(21):2129-39.
44. Matikas A, Mistriotis D, Georgoulis V, Kotsakis A. Current and Future Approaches in the Management of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Resistance to EGFR TKIs. *Clinical lung cancer*. 2015;16(4):252-61.
45. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2007;2(8):694-705.
46. Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, Fojo T. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. *The oncologist*. 2015;20(4):400-10.
47. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *The New England journal of medicine*. 2010;362(25):2380-8.

48. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *The New England journal of medicine*. 2009;361(10):947-57.
49. Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA, Yeap BY, Janne PA, Riely GJ, et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2009;15(16):5267-73.
50. Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, Riely GJ, Chmielecki J, Kris MG, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(6):1616-22.
51. 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. *The oncologist*. 2013;18(11):1214-20.
52. 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. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies*. 2015;17(9):702-9.
53. 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 Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*. 2015.
54. 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. *International Journal of Cancer (Journal International du Cancer)*. 2010;126(1):247-55.
55. 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. *The Lancet Oncology*. 2012;13(5):528-38.
56. McCannon J, Temel J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. *The journal of supportive oncology*. 2012;10(1):1-9.
57. de Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2008;3(1):30-6.
58. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care*. 2015;16(6):657-70.
59. Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *Bmj*. 1998;317(7161):771-5.

60. 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):73-7.
61. 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. *OncoTargets and therapy*. 2014;7:799-805.
62. Tanaka K, Akechi T, Okuyama T, Nishiwaki Y, Uchitomi Y. Impact of dyspnea, pain, and fatigue on daily life activities in ambulatory patients with advanced lung cancer. *Journal of pain and symptom management*. 2002;23(5):417-23.
63. Smith EL, Hann DM, Ahles TA, Furstenberg CT, Mitchell TA, Meyer L, et al. Dyspnea, anxiety, body consciousness, and quality of life in patients with lung cancer. *Journal of pain and symptom management*. 2001;21(4):323-9.
64. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation ALIMTA® (Pemetrexed) [Stand: November 2012]. 2012.
65. Bendalis GmbH. Fachinformation Bendarebin 10 mg/ml (Vinorelbin) [Stand: Oktober 2013]. 2013.
66. Teva GmbH. Fachinformation Carboplatin-GRY® 10 mg/ml [Stand: März 2015]. 2015.
67. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml [Stand: April 2015]. 2015.
68. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Docetaxel Accord 20 mg/ml [Stand: Juli 2014]. 2014.
69. Cell Pharm. Fachinformation ELDISINE® (Vindesin) [Stand: Januar 2014]. 2014.
70. Fresenius Kabi Oncology Plc. Fachinformation Gemcitabin Kabi 40 mg/ml [Stand: Mai 2013]. 2013.
71. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation HOLOXAN (Ifosfamid) [Stand: Januar 2015]. 2015.
72. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Mitomycin 2 medac [Stand: März 2014]. 2014.
73. HEXAL AG. Fachinformation Paclitaxel HEXAL® [Stand: September 2005]. 2005.
74. Hikma Farmacêutica Portugal S.A. Fachinformation Riboposid® [Stand: Februar 2014]. 2014.
75. Roche Registration Limited. Fachinformation Tarceva® (Erlotinib) [Stand: Januar 2016]. 2016.
76. AstraZeneca AB. Fachinformation IRESSA® 250 mg Filmtabletten (Gefitinib) [Stand: September 2014]. 2014.
77. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation GIOTRIF® 20 mg Filmtabletten (Afatinib) [Stand: September 2013]. 2013.
78. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, Eberlein C, Nebhan CA, Spitzler PJ, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer discovery*. 2014;4(9):1046-61.
79. 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. *The oncologist*. 2015;20(11):1298-303.

80. 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. *The Lancet Oncology*. 2015;16(8):990-8.
81. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Report (Edition Number 2; 08.September 2015) - 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) (D5160C00002). 2015.
82. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Report (Edition Number 2; 07.September 2015) - A Phase I/II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Ascending Dosis 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; Phase II component) (D5160C00001). 2015.
83. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA oncology*. 2015;1(4):505-27.
84. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage vom 16.12.2015 zur 5-Jahres-Prävalenz C33-C34 in den Jahren 2009-2011 2015. Available from:  
[http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_nod\\_e.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_nod_e.html).
85. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C33, C34 (Kleinzelliges BC). 2015.
86. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-Dezember 2014. 2014.
87. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2015.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-22 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-12 bis Tabelle 3-22 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Eine Aufstellung der Jahrestherapiekosten aller Chemotherapien im Sinne der vom G-BA benannten zVT ist nachfolgend dargestellt. Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen (1, 2) und der Ergebnisse der REASON-Registerstudie (3) kann angenommen werden, dass im deutschen Versorgungsalltag die in Abschnitt 3.1 hervorgehobenen Therapieregime bevorzugt eingesetzt werden (Tabelle 3-1). Zu diesen zählen die folgenden Chemotherapien:

- Cisplatin und Pemetrexed
- Cisplatin und Gemcitabin
- Cisplatin und Vinorelbin
- Cisplatin und Paclitaxel
- Carboplatin und Pemetrexed
- Carboplatin und Gemcitabin
- Carboplatin und Vinorelbin
- Carboplatin und Paclitaxel
- Pemetrexed

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine*

Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Osimertinib	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR <i>„Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI“</i>	Kontinuierlich	365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b><u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes<sup>a</sup> - Kombinationschemotherapien</u></b>				
Cisplatin+Pemetrexed	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Cisplatin:</u> 1
		<u>Pemetrexed:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Pemetrexed:</u> 17 Zyklen	<u>Pemetrexed:</u> 1
Cisplatin+Gemcitabin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Cisplatin:</u> 1
		<u>Gemcitabin:</u> 2 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Gemcitabin:</u> 17 Zyklen	<u>Gemcitabin:</u> 2
Cisplatin+Vinorelbin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Cisplatin:</u> 1
		<u>Vinorelbin:</u> 2 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Vinorelbin:</u> 17 Zyklen	<u>Vinorelbin:</u> 2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Cisplatin+Paclitaxel	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Cisplatin:</u> 1
		<u>Paclitaxel:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Paclitaxel:</u> 17 Zyklen	<u>Paclitaxel:</u> 1
Cisplatin+Docetaxel	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Cisplatin:</u> 1
		<u>Docetaxel:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Docetaxel:</u> 17 Zyklen	<u>Docetaxel:</u> 1
Cisplatin+Etoposid	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Cisplatin:</u> 1
		<u>Etoposid:</u> 5 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Etoposid:</u> 17 Zyklen	<u>Etoposid:</u> 5
Cisplatin+Ifosfamid	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Cisplatin:</u> 1
		<u>Ifosfamid:</u> 5 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Ifosfamid:</u> 17 Zyklen	<u>Ifosfamid:</u> 5
Cisplatin+Mitomycin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Cisplatin:</u> 1
		<u>Mitomycin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Mitomycin:</u> 17 Zyklen	<u>Mitomycin:</u> 1
Cisplatin+Vindesin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Cisplatin:</u> 1
		<u>Vindesin:</u> 1 mal pro 7-Tage-Zyklus	<u>Vindesin:</u> 52 Zyklen	<u>Vindesin:</u> 1
Carboplatin+Pemetrexed	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 1
		<u>Pemetrexed:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Pemetrexed:</u> 17 Zyklen	<u>Pemetrexed:</u> 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Carboplatin+ Gemcitabin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 1
		<u>Gemcitabin:</u> 2 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Gemcitabin:</u> 17 Zyklen	<u>Gemcitabin:</u> 2
Carboplatin+ Vinorelbin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 1
		<u>Vinorelbin:</u> 2 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Vinorelbin:</u> 17 Zyklen	<u>Vinorelbin:</u> 2
Carboplatin+ Paclitaxel	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 1
		<u>Paclitaxel:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Paclitaxel:</u> 17 Zyklen	<u>Paclitaxel:</u> 1
Carboplatin+ Docetaxel	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 1
		<u>Docetaxel:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Docetaxel:</u> 17 Zyklen	<u>Docetaxel:</u> 1
Carboplatin+ Etoposid	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 1
		<u>Etoposid:</u> 5 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Etoposid:</u> 17 Zyklen	<u>Etoposid:</u> 5
Carboplatin+ Ifosfamid	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 1
		<u>Ifosfamid:</u> 5 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Ifosfamid:</u> 17 Zyklen	<u>Ifosfamid:</u> 5
Carboplatin+ Mitomycin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 1
		<u>Mitomycin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Mitomycin:</u> 17 Zyklen	<u>Mitomycin:</u> 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Carboplatin+ Vindesin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 1
		<u>Vindesin:</u> 1 mal pro 7-Tage-Zyklus	<u>Vindesin:</u> 52 Zyklen	<u>Vindesin:</u> 1
<b><u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes<sup>a</sup> - Monotherapien</u></b>				
Pemetrexed	Zielpopulation <sup>b</sup>	1 mal pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1
Gemcitabin	Zielpopulation <sup>b</sup>	3 mal pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3
Vinorelbin	Zielpopulation <sup>b</sup>	1 mal pro 7-Tage-Zyklus	52 Zyklen	1
Docetaxel	Zielpopulation <sup>b</sup>	1 mal pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1
Ifosfamid	Zielpopulation <sup>b</sup>	5 mal pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	5
Mitomycin	Zielpopulation <sup>b</sup>	1 mal pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1
Cisplatin	Zielpopulation <sup>b</sup>	1 mal pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1
<b><u>Best Supportive Care<sup>c</sup></u></b>				
Best Supportive Care	Zielpopulation <sup>b</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Da in den jeweiligen Fachinformationen keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wurde als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.</p> <p>a: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (4).</p> <p>b: Zur besseren Übersicht wurde hier nicht der exakte Wortlaut der betreffenden Patientenpopulation genannt.</p> <p>c: Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, als Alternative für eine weitere Chemotherapie. Best Supportive Care für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt (4).</p> <p>EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Osimertinib**

Die Angaben zur Therapie mit Osimertinib wurden der Fachinformation von TAGRISSO® entnommen. Osimertinib wird einmal täglich oral als Tablette eingenommen. Die empfohlene Tagesdosis für Osimertinib beträgt 80 mg. Die Therapie sollte bis zu einer Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden (5).

### **Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes**

Die Angaben zum Behandlungsmodus der in Tabelle 3-15 aufgeführten Therapien wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (6-16).

### **Best Supportive Care**

Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie variiert patientenindividuell, sodass keine spezifischen Aussagen zu den Therapieoptionen möglich sind.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Osimertinib	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR  „Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI“	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b><u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes<sup>a</sup> - Kombinationschemotherapien</u></b>			
Cisplatin+ Pemetrexed	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17
		<u>Pemetrexed:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Pemetrexed:</u> 17
Cisplatin+ Gemcitabin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17
		<u>Gemcitabin:</u> 2 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Gemcitabin:</u> 34
Cisplatin+ Vinorelbin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17
		<u>Vinorelbin:</u> 2 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Vinorelbin:</u> 34
Cisplatin+ Paclitaxel	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17
		<u>Paclitaxel:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Paclitaxel:</u> 17
Cisplatin+ Docetaxel	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17
		<u>Docetaxel:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Docetaxel:</u> 17
Cisplatin+ Etoposid	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17
		<u>Etoposid:</u> 5 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Etoposid:</u> 85
Cisplatin+ Ifosfamid	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17
		<u>Ifosfamid:</u> 5 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Ifosfamid:</u> 85
Cisplatin+ Mitomycin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17
		<u>Mitomycin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Mitomycin:</u> 17
Cisplatin+ Vindesin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17
		<u>Vindesin:</u> 1 mal pro 7-Tage-Zyklus	<u>Vindesin:</u> 52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Carboplatin+ Pemetrexed	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17
		<u>Pemetrexed:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Pemetrexed:</u> 17
Carboplatin+ Gemcitabin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17
		<u>Gemcitabin:</u> 2 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Gemcitabin:</u> 34
Carboplatin+ Vinorelbin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17
		<u>Vinorelbin:</u> 2 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Vinorelbin:</u> 34
Carboplatin+ Paclitaxel	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17
		<u>Paclitaxel:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Paclitaxel:</u> 17
Carboplatin+ Docetaxel	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17
		<u>Docetaxel:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Docetaxel:</u> 17
Carboplatin+ Etoposid	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17
		<u>Etoposid:</u> 5 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Etoposid:</u> 85
Carboplatin+ Ifosfamid	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17
		<u>Ifosfamid:</u> 5 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Ifosfamid:</u> 85
Carboplatin+ Mitomycin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17
		<u>Mitomycin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Mitomycin:</u> 17
Carboplatin+ Vindesin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17
		<u>Vindesin:</u> 1 mal pro 7-Tage-Zyklus	<u>Vindesin:</u> 52
<b><u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes<sup>a</sup> - Monotherapien</u></b>			
Pemetrexed	Zielpopulation <sup>b</sup>	1 mal pro 21-Tage-Zyklus	17
Gemcitabin	Zielpopulation <sup>b</sup>	3 mal pro 28-Tage-Zyklus	39
Vinorelbin	Zielpopulation <sup>b</sup>	1 mal pro 7-Tage-Zyklus	52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Docetaxel	Zielpopulation <sup>b</sup>	1 mal pro 21-Tage-Zyklus	17
Ifosfamid	Zielpopulation <sup>b</sup>	5 mal pro 21-Tage-Zyklus	85
Mitomycin	Zielpopulation <sup>b</sup>	1 mal pro 21-Tage-Zyklus	17
Cisplatin	Zielpopulation <sup>b</sup>	1 mal pro 21-Tage-Zyklus	17
<b><u>Best Supportive Care<sup>c</sup></u></b>			
Best Supportive Care	Zielpopulation <sup>b</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Da in den jeweiligen Fachinformationen keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wurde als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.</p> <p>a: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (4).</p> <p>b: Zur besseren Übersicht wurde hier nicht der exakte Wortlaut der betreffenden Patientenpopulation genannt.</p> <p>c: Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, als Alternative für eine weitere Chemotherapie. Best Supportive Care für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt (4).</p> <p>EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Osimertinib	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR <i>„Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI“</i>	365	80 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 29.200 mg; Keine offiziellen Angaben zu DDD
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b><u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes<sup>a</sup> - Kombinationschemotherapien</u></b>				
Cisplatin+ Pemetrexed	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 17	<u>Cisplatin:</u> 75 mg/m <sup>2</sup> KOF; 141,8 mg; 100 mg+1 mal 50 mg	<u>Cisplatin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 100 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2,550 mg; 377,8 DDD
		<u>Pemetrexed:</u> 17	<u>Pemetrexed:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> KOF; 945 mg; 2 mal 500 mg	<u>Pemetrexed:</u> 34 Durchstechflaschen mit 500 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.000 mg; 395,3 DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cisplatin+ Gemcitabin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 17	<u>Cisplatin:</u> 75-100 mg/m <sup>2</sup> KOF; 141,8-189 mg; 1 mal 100 mg+ 1 mal 50 mg- 2 mal 100 mg	<u>Cisplatin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 100 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 50 mg bis zu 34 Durchstechflaschen mit 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.550-3.400 mg; 377,8-503,8 DDD
		<u>Gemcitabin:</u> 34	<u>Gemcitabin:</u> 1.250 mg/m <sup>2</sup> KOF; 2.362,5 mg; 2 mal 1.000 mg+ 2 mal 200 mg	<u>Gemcitabin:</u> 68 Durchstechflaschen mit 1.000 mg+ 68 Durchstechflaschen mit 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 81.600 mg; 408 DDD
Cisplatin+ Vinorelbin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 17	<u>Cisplatin:</u> 75-100 mg/m <sup>2</sup> KOF; 141,8-189 mg; 1 mal 100 mg+ 1 mal 50 mg- 2 mal 100 mg	<u>Cisplatin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 100 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 50 mg bis zu 34 Durchstechflaschen mit 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.550-3.400 mg; 377,8-503,8 DDD
		<u>Vinorelbin:</u> 34	<u>Vinorelbin:</u> 25-30 mg/m <sup>2</sup> KOF; 47,3-56,7 mg; 1 mal 50 mg- 1 mal 50 mg +1 mal 10 mg	<u>Vinorelbin:</u> 34 Durchstechflaschen mit 50 mg bis zu 34 Durchstechflaschen mit 50 mg+ 34 Durchstechflaschen mit 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.700-2.040 mg; 242,9-291,4 DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cisplatin+ Paclitaxel	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 17	<u>Cisplatin:</u> 80 mg/m <sup>2</sup> KOF; 151,2 mg; 1 mal 100 mg+ 1 mal 50 mg+ 1 mal 10 mg+	<u>Cisplatin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 100 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 50 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2720 mg; 403,0 DDD
		<u>Paclitaxel:</u> 17	<u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m <sup>2</sup> KOF; 330,8 mg; 1 mal 300 mg+ 2 mal 30 mg	<u>Paclitaxel:</u> 17 Durchstechflaschen mit 300 mg+ 34 Durchstechflaschen mit 30 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.120 mg; 408,0 DDD
Cisplatin+ Docetaxel	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 17	<u>Cisplatin:</u> 75 mg/m <sup>2</sup> KOF; 141,8 mg; 100 mg+1 mal 50 mg	<u>Cisplatin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 100 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2,550 mg; 377,8 DDD
		<u>Docetaxel:</u> 17	<u>Docetaxel:</u> 75 mg/m <sup>2</sup> KOF; 141,8 mg; 1 mal 160 mg	<u>Docetaxel:</u> 17 Durchstechflaschen mit 160 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.720 mg; 423 DDD
Cisplatin+ Etoposid	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 17	<u>Cisplatin:</u> 20 mg/m <sup>2</sup> KOF; 37,8 mg; 1 mal 50 mg	<u>Cisplatin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 850 mg; 125,9 DDD
		<u>Etoposid:</u> 85	<u>Etoposid:</u> 50-100 mg/m <sup>2</sup> KOF; 94,5-189 mg; 1 mal 100 mg- 1 mal 200 mg	<u>Etoposid:</u> 85 Durchstechflaschen mit 100 mg bis zu 85 Durchstechflaschen mit 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 85.000-170.000 mg; 3.400-6.800 DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cisplatin+ Ifosfamid	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 17	<u>Cisplatin:</u> 20 mg/m <sup>2</sup> KOF; 37,8 mg; 1 mal 50 mg	<u>Cisplatin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 850 mg; 125,9 DDD
		<u>Ifosfamid:</u> 85	<u>Ifosfamid:</u> 1,2-2,4 g/m <sup>2</sup> KOF; 2.268- 4.536 mg, 1 mal 2.000 mg+ 1 mal 1.000 mg- 2 mal 2.000 mg+1 m al 1.000 mg	<u>Ifosfamid:</u> 85 Durchstechflaschen mit 2.000 mg+ 85 Durchstechflaschen mit 1.000 mg bis zu 170 Durchstechflaschen mit 2.000 mg+ 85 Durchstechflaschen mit 1.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 255.000-425.000 mg; 364,3-607,1 DDD
Cisplatin+ Mitomycin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 17	<u>Cisplatin:</u> 20 mg/m <sup>2</sup> KOF; 37,8 mg; 1 mal 50 mg	<u>Cisplatin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 850 mg; 125,9 DDD
		<u>Mitomycin:</u> 17	<u>Mitomycin:</u> 8-12 mg/m <sup>2</sup> KOF; 15,1-22,7 mg; 1 mal 20 mg- 1 mal 20 mg+ 1 mal 10 mg	<u>Mitomycin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 20 mg bis zu 17 Durchstechflaschen mit 20 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 340-510 mg; 523,1-784,6 DDD
Cisplatin+ Vindesin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Cisplatin:</u> 17	<u>Cisplatin:</u> 20 mg/m <sup>2</sup> KOF; 37,8 mg; 1 mal 50 mg	<u>Cisplatin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 850 mg; 125,9 DDD
		<u>Vindesin:</u> 52	<u>Vindesin:</u> 2-3 mg/m <sup>2</sup> KOF; 3,8-5,7 mg; 1 mal 5 mg- 2 mal 5 mg	<u>Vindesin:</u> 52 Durchstechflaschen mit 5 mg bis zu 104 Durchstechflaschen mit 5 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 260-520 mg; (k.A. zu DDD vorhanden)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin+ Pemetrexed	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 17	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> KOF; 945 mg; 1 mal 600 mg+ 1 mal 450 mg	<u>Carboplatin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 600 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 450 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.850 mg; 714 DDD
		<u>Pemetrexed:</u> 17	<u>Pemetrexed:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> KOF; 945 mg; 2 mal 500 mg	<u>Pemetrexed:</u> 34 Durchstechflaschen mit 500 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.000 mg; 395,3 DDD
Carboplatin+ Gemcitabin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 17	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> KOF; 945 mg; 1 mal 600 mg+ 1 mal 450 mg	<u>Carboplatin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 600 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 450 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.850 mg; 714 DDD
		<u>Gemcitabin:</u> 34	<u>Gemcitabin:</u> 1.250 mg/m <sup>2</sup> KOF; 2.362,5 mg; 2 mal 1.000 mg+ 2 mal 200 mg	<u>Gemcitabin:</u> 68 Durchstechflaschen mit 1.000 mg+ 68 Durchstechflaschen mit 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 81.600 mg; 408 DDD
Carboplatin+ Vinorelbin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 17	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> KOF; 945 mg; 1 mal 600 mg+ 1 mal 450 mg	<u>Carboplatin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 600 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 450 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.850 mg; 714 DDD
		<u>Vinorelbin:</u> 34	<u>Vinorelbin:</u> 25-30 mg/m <sup>2</sup> KOF; 47,3-56,7 mg; 1 mal 50 mg- 1 mal 50 mg +1 mal 10 mg	<u>Vinorelbin:</u> 34 Durchstechflaschen mit 50 mg bis zu 34 Durchstechflaschen mit 50 mg+ 34 Durchstechflaschen mit 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.700-2.040 mg; 242,9-291,4 DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin+ Paclitaxel	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 17	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> KOF; 945 mg; 1 mal 600 mg+ 1 mal 450 mg	<u>Carboplatin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 600 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 450 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.850 mg; 714 DDD
		<u>Paclitaxel:</u> 17	<u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m <sup>2</sup> KOF; 330,8 mg; 1 mal 300 mg+ 2 mal 30 mg	<u>Paclitaxel:</u> 17 Durchstechflaschen mit 300 mg+ 34 Durchstechflaschen mit 30 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.120 mg; 408,0 DDD
Carboplatin+ Docetaxel	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 17	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> KOF; 945 mg; 1 mal 600 mg+ 1 mal 450 mg	<u>Carboplatin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 600 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 450 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.850 mg; 714 DDD
		<u>Docetaxel:</u> 17	<u>Docetaxel:</u> 75 mg/m <sup>2</sup> KOF; 141,8 mg; 1 mal 160 mg	<u>Docetaxel:</u> 17 Durchstechflaschen mit 160 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.720 mg; 423 DDD
Carboplatin+ Etoposid	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 17	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> KOF; 945 mg; 1 mal 600 mg+ 1 mal 450 mg	<u>Carboplatin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 600 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 450 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.850 mg; 714 DDD
		<u>Etoposid:</u> 85	<u>Etoposid:</u> 50-100 mg/m <sup>2</sup> KOF; 94,5-189 mg; 1 mal 100 mg- 1 mal 200 mg	<u>Etoposid:</u> 85 Durchstechflaschen mit 100 mg bis zu 85 Durchstechflaschen mit 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 85.000-170.000 mg; 3.400-6.800 DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin+ Ifosfamid	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 17	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> KOF; 945 mg; 1 mal 600 mg+ 1 mal 450 mg	<u>Carboplatin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 600 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 450 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.850 mg; 714 DDD
		<u>Ifosfamid:</u> 85	<u>Ifosfamid:</u> 1,2-2,4 g/m <sup>2</sup> KOF; 2.268- 4.536 mg, 1 mal 2.000 mg+ 1 mal 1.000 mg- 2 mal 2.000 mg+1 m al 1.000 mg	<u>Ifosfamid:</u> 85 Durchstechflaschen mit 2.000 mg+ 85 Durchstechflaschen mit 1.000 mg bis zu 170 Durchstechflaschen mit 2.000 mg+ 85 Durchstechflaschen mit 1.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 255.000-425.000 mg; 364,3-607,1 DDD
Carboplatin+ Mitomycin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 17	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> KOF; 945 mg; 1 mal 600 mg+ 1 mal 450 mg	<u>Carboplatin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 600 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 450 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.850 mg; 714 DDD
		<u>Mitomycin:</u> 17	<u>Mitomycin:</u> 8-12 mg/m <sup>2</sup> KOF; 15,1-22,7 mg; 1 mal 20 mg- 1 mal 20 mg+ 1 mal 10 mg	<u>Mitomycin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 20 mg bis zu 17 Durchstechflaschen mit 20 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 340-510 mg; 523,1-784,6 DDD
Carboplatin+ Vindesin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Carboplatin:</u> 17	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> KOF; 945 mg; 1 mal 600 mg+ 1 mal 450 mg	<u>Carboplatin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 600 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 450 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.850 mg; 714 DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Vindesin:</u> 52	<u>Vindesin:</u> 2-3 mg/m <sup>2</sup> KOF; 3,8-5,7 mg; 1 mal 5 mg- 2 mal 5 mg	<u>Vindesin:</u> 52 Durchstechflaschen mit 5 mg bis zu 104 Durchstechflaschen mit 5 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 260-520 mg; (k.A. zu DDD vorhanden)
<b><u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes<sup>a</sup> - Monotherapien</u></b>				
Pemetrexed	Zielpopulation <sup>b</sup>	17	500 mg/m <sup>2</sup> KOF; 945 mg; 2 mal 500 mg	34 Durchstechflaschen mit 500 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.000 mg; 395,3 DDD
Gemcitabin	Zielpopulation <sup>b</sup>	39	1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF; 1.890 mg; 2 mal 1.000 mg	78 Durchstechflaschen mit 1.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 78.000 mg; 390 DDD
Vinorelbin	Zielpopulation <sup>b</sup>	52	25-30 mg/m <sup>2</sup> KOF; 47,3-56,7 mg; 1 mal 50 mg- 1 mal 50 mg+ 1 mal 10 mg	52 Durchstechflaschen mit 50 mg bis zu 52 Durchstechflaschen mit 50 mg+ 52 Durchstechflaschen mit 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.600-3.120 mg; 371,4-445,7 DDD
Docetaxel	Zielpopulation <sup>b</sup>	17	75 mg/m <sup>2</sup> KOF; 141,8 mg; 1 mal 160 mg	17 Durchstechflaschen mit 160 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.720 mg; 423,0
Ifosfamid	Zielpopulation <sup>b</sup>	85	1,2-2,4 g/m <sup>2</sup> KOF; 2.268- 4.536 mg, 1 mal 2.000 mg+ 1 mal 1.000 mg- 2 mal 2.000 mg+ 1 mal 1.000 mg	85 Durchstechflaschen mit 2.000 mg+ 85 Durchstechflaschen mit 1.000 mg bis zu 170 Durchstechflaschen mit 2.000 mg+ 85 Durchstechflaschen mit 1.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 255.000-425.000 mg; 364,3-607,1 DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Mitomycin	Zielpopulation <sup>b</sup>	17	8-12 mg/m <sup>2</sup> KOF; 15,1-22,7 mg, 1 mal 20 mg- 1 mal 20 mg+ 1 mal 10 mg	17 Durchstechflaschen mit 20 mg bis zu 17 Durchstechflaschen mit 20 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 340-510 mg; 523,1-784,6 DDD
Cisplatin	Zielpopulation <sup>b</sup>	17	50-120 mg/m <sup>2</sup> KOF; 94,5- 226,8 mg; 1 mal 100 mg- 2 mal 100 mg+1 mal 50 mg	17-34 Durchstechflaschen mit 100 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.700-4.250 mg; 251,9-629,6 DDD
<b>Best Supportive Care<sup>c</sup></b>				
Best Supportive Care	Zielpopulation <sup>b</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (4).</p> <p>b: Zur besseren Übersicht wurde hier nicht der exakte Wortlaut der betreffenden Patientenpopulation genannt.</p> <p>c: Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, als Alternative für eine weitere Chemotherapie. Best Supportive Care für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt (4).</p> <p>DDD: Defined Daily Dose; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, k.A.: keine Angaben, KOF: Körperoberfläche, m<sup>2</sup>: Quadratmeter, mg: Milligramm, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

### Osimertinib

Die Fachinformation zu TAGRISSO<sup>®</sup> beschreibt eine tägliche Gabe von 80 mg Osimertinib (5). Angaben zu einer DDD liegen nicht vor. Da es keine Angaben für die maximale Therapiedauer gibt, wird nachfolgend von einer Anwendungsdauer von 365 Tagen ausgegangen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für eine Behandlung mit Osimertinib errechnet sich daher wie folgt:

1 Tablette mit 80 mg×365 Behandlungen=29.200,00 mg

### **Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes**

In der Indikation NSCLC ist die Angabe je Quadratmeter (m<sup>2</sup>) Körperoberfläche (KOF) ein übliches Verbrauchsmaß. Für die aufgeführten Arzneimittel, deren Dosierempfehlungen sich auf die KOF beziehen, wurde für die Berechnungen ein Durchschnittswert von 1,89 m<sup>2</sup> (Dubois-Formel) zugrunde gelegt. Gemäß dem Vorgehen des G-BA wurde hierzu der unisex-Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg berücksichtigt (17).

Unter Verwendung dieses Durchschnittswertes und der Angaben in den Fachinformationen wurden der Verbrauch pro Gabe, sowie der Jahresdurchschnittsverbrauch errechnet (6-16). Sofern möglich, wurde zusätzlich eine Spanne berechnet. Die Verfügbarkeit der verschiedenen Packungsgrößen wurde der Lauer-Taxe (Stand: 15.01.2016) entnommen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch wurde in Form von notwendigen Durchstechflaschen und in DDD (sofern vorhanden) angegeben. Letztere beruhen auf den Informationen aus der amtlichen Fassung des ATC-Code (Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code) mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015 (18). Folgende DDD lagen der Berechnung zugrunde:

- Cisplatin: 6,75 mg parenteral (P)
- Carboplatin: 25 mg P
- Pemetrexed: 43 mg P
- Gemcitabin: 200 mg P
- Vinorelbin: 7 mg P
- Paclitaxel: 15 mg P
- Docetaxel: 6,43 mg P
- Etoposid: 25 mg P
- Ifosfamid: 700 mg P
- Mitomycin: 0,65 mg P
- Vindesin: Keine offiziellen DDD-Angaben

Im Folgenden wird beispielhaft die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauches für die Kombinationschemotherapien aus Cisplatin und Pemetrexed, sowie Carboplatin und Pemetrexed dargestellt.

#### ***Cisplatin und Pemetrexed***

##### *Cisplatin*

(1 Durchstechflasche mit 100 mg+1 Durchstechflasche mit 50 mg)x17 Behandlungen=2.550 mg; 377,8 DDD

##### *Pemetrexed*

2 Durchstechflaschen mit 500 mgx17 Behandlungen = 17.000 mg; 395,3 DDD

**Carboplatin und Pemetrexed****Carboplatin**

(1 Durchstechflasche mit 600 mg+1 Durchstechflasche mit 450 mg)x17 Behandlungen=17.850 mg; 714 DDD

**Pemetrexed**

2 Durchstechflaschen mit 500 mgx17 Behandlungen=17.000 mg; 395,3 DDD

**Best Supportive Care**

Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie variiert patientenindividuell, sodass keine spezifischen Aussagen über die Behandlungsoptionen möglich sind.

**3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Osimertinib	80 mg Tabletten (30 Tabletten pro Packung) PZN: 11334371	8.514,65
	40 mg Tabletten (30 Tabletten pro Packung) PZN: 11334365	8.514,65
		8.029,88
		8.029,88

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>			<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorge- schriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b><u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes<sup>a</sup></u></b>				
Cisplatin (Cisplatin-Accord)	10 mg Infusion	PZN: 00368668	17,20	15,13
	50 mg Infusion	PZN: 00368697	47,37	43,87
	100 mg Infusion	PZN: 00370955	76,26	71,39
Carboplatin (Carboplatin SUN)	450 mg Infusion	PZN: 08912918	252,90	239,65
	600 mg Infusion	PZN: 00787856	333,81	316,72
Pemetrexed (Alimta)	500 mg Infusion	PZN: 03753361	2.533,24	2.077,31
Gemcitabin (Gemcitabin Kabi)	200 mg Infusion	PZN: 09300583	28,68	26,07
	1.000 mg Infusion	PZN: 09300608	74,21	69,44
Vinorelbin (Bendarelbin)	10 mg Infusion	PZN: 07332780	39,25	36,14
	50 mg Infusion	PZN: 07332863	152,31	143,83
Paclitaxel (Paclitaxel Hexal)	30 mg Infusion	PZN: 01529228	127,27	119,98
	300 mg Infusion	PZN: 01529553	1.181,43	1.124,11
Docetaxel (Docetaxel-Accord)	160 mg Infusion	PZN: 09948893	1396,73 €	1.329,20 €
Etoposid (Riboposid)	100 mg Infusion (10 Stück)	PZN: 00504717	403,55 €	383,15 €
	200 mg Infusion (10 Stück)	PZN: 00504752	883,46 €	771,28 €
Ifosfamid (IFO cell)	1.000 mg Infusion	PZN: 00834662	53,84 €	46,65 €
	2.000 mg Infusion	PZN: 00834716	87,57 €	76,11 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Mitomycin (Mitomycin)	10 mg Infusion PZN: 02521766	95,34 €
	20 mg Infusion (5 mal) PZN: 01407815	666,21 €
Vindesin (Eldisine)	5 mg Infusion PZN: 08754862	242,71 €
<b>Best Supportive Care<sup>b</sup></b>		
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (4).</p> <p>b: Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, als Alternative für eine weitere Chemotherapie. Best Supportive Care für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt (4).</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, mg: Milligramm, PZN: Pharmazentralnummer</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die aufgeführten Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße wurden der Lauer-Taxe entnommen. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, wie der Herstellerrabatt (§ 130a SGB V) und Apothekenrabatt (§ 130 SGB V) wurden ebenfalls der Lauer-Taxe entnommen und vom Apothekenabgabepreis abgezogen (Abrufdatum: 15.01.2016) (19).

Die Auswahl der Packungsgrößen ist an den Beschlusstext des G-BA vom 05.11.2015 zur Nutzenbewertung von Afatinib angelehnt (20).

### **Osimertinib**

Osimertinib ist in Deutschland in den Wirkstärken 40 mg und 80 mg mit jeweils 30 Tabletten pro Packung erhältlich. Diese Packungsgröße wird der nachfolgenden Behandlung zugrunde gelegt.

Der auf Basis des Herstellerabgabepreises berechnete Apothekenabgabepreis von TAGRISSO<sup>®</sup> beträgt jeweils 8.514,65 € für 40 mg- bzw. 80 mg-Packungen. Hiervon wurden der Apothekenabschlag von 1,77 € und der Herstellerrabatt in Höhe von 7% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer abgezogen. Nach Abzug dieser gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

Osimertinib (80 mg, 30 Tabletten): 8.514,65 € - 483,00 € - 1,77 € = 8.029,88 €

Osimertinib (40 mg, 30 Tabletten): 8.514,65 € - 483,00 € - 1,77 € = 8.029,88 €

### **Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes**

Beispielhaft wird nachfolgend die Berechnung der Arzneimittelkosten aus Sicht der GKV für die Arzneistoffe Cisplatin, Carboplatin und Pemetrexed dargestellt. Die zugrunde gelegten Packungsgrößen können der Tabelle 3-18 entnommen werden.

#### ***Cisplatin***

Die Apothekenabgabepreise von 50 ml und 100 ml Injektionslösungen (Cisplatin-Accord) mit 1 mg/ml Cisplatin betragen 47,37 € bzw. 76,26 €. Davon wurden jeweils der Apothekenabschlag von 1,77 € und der Herstellerrabatt in Höhe von 6% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer abgezogen. Nach Abzug dieser gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich für die Injektionslösungen folgende Preise für die GKV:

10 ml Injektionslösung Cisplatin-Accord: 17,20 € - 0,30 € - 1,77 € = **15,13 €**

50 ml Injektionslösung Cisplatin-Accord: 47,37 € - 1,73 € - 1,77 € = **43,87 €**

100 ml Injektionslösung Cisplatin-Accord: 76,26 € - 3,10 € - 1,77 € = **71,39 €**

#### ***Carboplatin***

Die Apothekenabgabepreise von 45 ml und 60 ml Injektionslösungen (Carboplatin-SUN) mit 10 mg/ml Carboplatin betragen 252,90 € bzw. 333,84 €. Davon wurden der Apothekenabschlag von 1,77 € und der Herstellerrabatt in Höhe von 6% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer abgezogen. Nach Abzug dieser gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich für die Injektionslösungen folgende Preise für die GKV:

45 ml Injektionslösung Carboplatin-SUN: 252,90 € - 11,48 € - 1,77 € = **239,65 €**

60 ml Injektionslösung Carboplatin-SUN: 333,81 € - 15,32 € - 1,77 € = **316,72 €**

#### ***Pemetrexed***

Der Apothekenabgabepreis von 500 mg Pemetrexed (Alimta) zur Herstellung einer Infusionslösung beträgt 2.533,24 €. Davon wurden der Apothekenabschlag von 1,77 €, der Herstellerrabatt in Höhe von 7% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer und der Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium) abgezogen. Nach Abzug dieser gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich für 500 mg Pemetrexed für die GKV folgender Preis:

500 mg Pemetrexed (Alimta): 2.533,24 € - 454,16 € - 1,77 € = **2.077,31 €**

### **Best Supportive Care**

Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie variiert patientenindividuell, sodass keine spezifischen Aussagen über die Therapieoptionen möglich sind.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zu- sätzlich not- wendigen GKV-Leistun- gen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zu- sätzlich not- wendigen GKV-Leistun- gen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Osimertinib	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR  „Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI“	Keine	Keine	Keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b><u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes<sup>a</sup></u></b>				
Cisplatin	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Forcierte Diurese:</u> Mannitol 10% Infusion; 375 ml/Tag	1	17
		<u>Hydrrierung:</u> Natriumchlorid 0,9% Infusion; 3-4,4 l/Tag	1	17
Carboplatin	Zielpopulation <sup>b</sup>	Keine	Keine	Keine
Pemetrexed	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Prämedikation:</u> Dexamethason (2x4 mg/Tag, oral)	1	17
		Folsäure (350-1.000 µg/Tag, oral)	21	365
		Vitamin B12 (1.000 µg/Tag, i.m.)	0,3	6
Gemcitabin	Zielpopulation <sup>b</sup>	Keine	Keine	Keine
Vinorelbin	Zielpopulation <sup>b</sup>	Keine	Keine	Keine
Paclitaxel	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Prämedikation:</u> Dexamethason (2x20 mg/Tag, oral)	1	17
		Diphenhydramin (50 mg/Tag, i.v.)	1	17
		Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	1	17
Docetaxel	Zielpopulation <sup>b</sup>	Keine	Keine	Keine
Etoposid	Zielpopulation <sup>b</sup>	Keine	Keine	Keine
Ifosfamid	Zielpopulation <sup>b</sup>	<u>Begleittherapie</u> Mesna (453,6-907,2 mg, i.v.)	15	255
Mitomycin	Zielpopulation <sup>b</sup>	Keine	Keine	Keine
Vindesin	Zielpopulation <sup>b</sup>	Keine	Keine	Keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Best Supportive Care<sup>c</sup></b>				
Best Supportive Care	Zielpopulation <sup>b</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (4).</p> <p>b: Zur besseren Übersicht wurde hier nicht der exakte Wortlaut der betreffenden Patientenpopulation genannt.</p> <p>c: Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, als Alternative für eine weitere Chemotherapie. Best Supportive Care für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt (4).</p> <p>EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, i.m.: intramuskulär, i.v.: intravenös, l: Liter, mg: Milligramm, µg: Mikrogramm, ml: Milliliter, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die in Tabelle 3-19 angegebene Anzahl zusätzlicher GKV-Leistungen orientiert sich an den Angaben der Fachinformation des jeweiligen Wirkstoffs (6, 9, 13, 15) sowie dem Beschlusstext des G-BA vom 05.11.2015 zur Nutzenbewertung von Afatinib (20). Es wurde davon abgesehen, die Kosten für regelhafte Laborleistungen und für ein Nachweisverfahren zum EGFR-Mutationsstatus aufzuführen, da angenommen wird, dass diese sowohl für Patienten, die mit Osimertinib, als auch für Patienten, die mit der zVT behandelt werden, anfallen. Es besteht folglich kein regelhafter Unterschied hinsichtlich dieser zusätzlichen Kosten (17).

### **Osimertinib**

Für die Therapie mit Osimertinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

### **Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes**

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind für die jeweiligen Wirkstoffe in Tabelle 3-19 aufgeführt.

### **Best Supportive Care**

Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie variiert patientenindividuell, sodass keine spezifischen Aussagen über die Behandlungsoptionen möglich sind.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Osimertinib	Keine Zusatzkosten
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
<b><u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes<sup>b</sup></u></b>	
<b>Cisplatin:</b>	
<u>Forcierte Diurese:</u>	
Mannitol 10% Infusion; 375 ml/Tag	9,11
Hydrierung:	
Natriumchlorid 0,9% Infusion; 3-4,4 l/Tag	10,34-15,99
<b>Pemetrexed:</b>	
<u>Prämedikation:</u>	
Dexamethason (2x4 mg/Tag, oral)	4,32
Folsäure (350-1.000 µg/Tag, oral)	0,04-0,33
Vitamin B12 (1.000 µg/Tag, i.m.)	0,67
<b>Paclitaxel:</b>	
<u>Prämedikation:</u>	
Dexamethason (2x20 mg/Tag, oral)	7,20
Diphenhydramin (50 mg/Tag, i.v.)	1,52
Ranitidin (50 mg/Tag, i.v.)	2,61
<b><u>Best Supportive Care<sup>c</sup></u></b>	
Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a: Die Kostenangabe der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bezieht sich auf die notwendigen Kosten je Zyklus, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.</p> <p>b: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (4).</p> <p>c: Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, als Alternative für eine weitere Chemotherapie. Best Supportive Care für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt (4).</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, i.m.: intramuskulär, i.v.: intravenös, l: Liter, mg: Milligramm, µg: Mikrogramm, ml: Milliliter</p>	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Aus den Fachinformationen der Wirkstoffe Cisplatin, Pemetrexed, Ifosfamid und Paclitaxel ergeben sich die in Tabelle 3-19 aufgeführten zusätzlich notwendigen Leistungen für die GKV (6, 9, 13, 15). Die in Tabelle 3-20 dargestellten Kosten je Leistung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) beziehen sich jeweils auf einen Behandlungszyklus. Die Angaben zu Packungsgrößen und Kosten sind der Lauer-Taxe entnommen (Datum: 15.01.2016) (19).

### **Osimertinib**

Zusätzliche GKV-Leistungen fallen für Osimertinib nicht an (5).

### **Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes**

In Anlehnung an den Beschlusstext des G-BA vom 05.11.2015 zur Nutzenbewertung von Afatinib ergeben sich die nachfolgenden Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen (20).

#### ***Cisplatin***

Die Anwendung von Cisplatin in Mono- oder Kombinationschemotherapie gibt die Notwendigkeit einer forcierten Diurese (sollte die Harnausscheidung nach der Hydrierung bei weniger als 100 bis 200 ml/Stunde liegen) sowie einer Hydrierung je Behandlungszyklus (21 Tage) vor (9).

Die erforderliche Mannitol-Lösung zur Infusion ist zu 91,10 € in einer Packung mit zehn Infusionen à 500 ml erhältlich (PZN: 07511100), sodass sich pro Leistung ein Betrag von 9,11 € ergibt.

Darüber hinaus wird für die Hydrierung eine 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung verwendet. Die Lösung ist zu 34,48 € in einem Volumen von einem Liter (zehn Stück; PZN: 04974940) oder in einem Volumen von 500 ml (20 Stück) zu 43,91 € erhältlich. Bei einem Verbrauch von 3 bis 4,4 Litern je Zyklus ergeben sich damit Kosten von 10,34 bis 15,99 € (20).

#### ***Pemetrexed***

Die Anwendung von Pemetrexed in Mono- oder Kombinationschemotherapie gibt die Notwendigkeit einer Prämedikation vor (6).

Die Fachinformation sieht zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen eine zweimal tägliche Dexamethason-Dosis von je 4 mg am Tag vor der Behandlung, am Tag der Pemetrexed-Gabe, sowie am Tag nach der Behandlung vor (6). Dexamethason ist in einer Packung à 100 Tabletten der Wirkstärke 4 mg zu 72,04 € erhältlich (PZN: 02214768), sodass sich bei einem Verbrauch von drei Tabletten je Zyklus Kosten von 4,32 € ergeben.

Außerdem müssen die Patienten täglich 350 bis 1000 µg Folsäure oral einnehmen. Folsäure ist in einer Packung à 250 Tabletten der Wirkstärke 400 µg zu 9,95 € (PZN: 00331346) sowie in einer Packung à 60 Tabletten der Wirkstärke 1000 µg zu 19,90 € erhältlich, sodass sich bei einem Zyklus von 21 Tagen Kosten von 0,04 bis 0,33 € ergeben (PZN: 04863324).

Die Patienten müssen ebenfalls eine intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis erhalten, sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus. Vitamin B12 ist in einer Packung à 10 Infusionen in einer Wirkstärke von 1.000 µg zu 6,71 € erhältlich (PZN: 07146994). Pro Zyklus ergeben sich Kosten in Höhe von 0,67 €.

### ***Paclitaxel***

Die Anwendung von Paclitaxel als Teil einer Kombinationschemotherapie gibt die Notwendigkeit einer Prämedikation vor (15).

Die Prämedikation ist gemäß Fachinformation durch ein Gabe von Dexamethason (20 mg, oral) zwölf und sechs Stunden vor der Paclitaxel-Medikation durchzuführen. Zusätzlich sollen Diphenhydramin (50 mg, i.v.) und Ranitidin (50 mg, i.v.) 30 bis 60 Minuten zuvor verabreicht werden (15).

Dexamethason ist in einer Packung à 100 Tabletten der Wirkstärke 4 mg zu 72,04 € erhältlich, sodass sich bei einem Verbrauch von zehn Tabletten je Zyklus Kosten von 7,20 € ergeben (PZN: 02214768).

Diphenhydramin ist in einer Packung von 100 Ampullen mit einer Wirkstärke von 20 mg zu 60,65 € erhältlich (PZN: 05960070), sodass sich je 21-Tage-Zyklus Kosten von 1,52 € ergeben.

Ranitidin ist in einer Packung von 5 Ampullen mit einer Wirkstärke von 50 mg zu 13,06 € erhältlich (PZN: 07430749), sodass sich je 21-Tage-Zyklus Kosten in Höhe von 2,61 € ergeben.

### ***Ifosfamid***

Um einer hämorrhagischen Zystitis vorzubeugen, soll Ifosfamid in Mono- oder Kombinationschemotherapie gemäß Fachinformation mit Mesna kombiniert werden (13). Die Gabe von Mesna erfolgt dabei üblicherweise in einer Dosis von je 20% der Oxazaphosphorin-Dosis (hier: Ifosfamid-Dosis) zu den Zeitpunkten Null (Ifosfamid-Gabe), nach vier Stunden und nach acht Stunden (21).

MESNA-cell ist in einer Packung à fünf Infusionen mit einer Wirkstärke von 1.000 mg zu 45,34 € erhältlich (PZN: 03194766), sodass sich bei 15 Gaben je 21-Tage-Zyklus Kosten in Höhe von 136,02 € ergeben.

*Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-12 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-14 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro <sup>a</sup>	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Osimertinib	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR <i>„Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI“</i>	k.A.	Keine Zusatzkosten	Keine Zusatzkosten
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b><u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes<sup>b</sup> - Kombinationschemotherapien</u></b>				
Cisplatin+ Pemetrexed	Zielpopulation <sup>c</sup>	<u>Cisplatin:</u> Forcierte Diurese: Mannitol 10% Infusion; 375 ml/Tag	<u>Cisplatin:</u> 154,87	<u>Cisplatin:</u> 87.036,94- 258.787,77
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Infusion; 3-4,4 l/Tag	175,85-271,79	98.827,70- 454.161,09
		<u>Pemetrexed:</u> Prämedikation: Dexamethason (2x4 mg/Tag, oral)	<u>Pemetrexed:</u> 73,48	41.295,76- 122.785,08
		Folsäure (350- 1.000 µg/Tag, oral)  Vitamin B12 (1.000 µg/Tag, i.m.)	14,53-121,06  4,02	8.165,86- 202.291,26  2.259,24- 6.717,42
Cisplatin+ Gemcitabin	Zielpopulation <sup>c</sup>	<u>Cisplatin:</u> Forcierte Diurese: Mannitol 10% Infusion; 375 ml/Tag	<u>Cisplatin:</u> 154,87	<u>Cisplatin:</u> 87.036,94- 258.787,77
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Infusion; 3-4,4 l/Tag	175,85-271,79	98.827,70- 454.161,09

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro <sup>a</sup>	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
		<u>Gemcitabin:</u> k.A.	<u>Gemcitabin:</u> k.A.	<u>Gemcitabin:</u> k.A.
Cisplatin+ Vinorelbin	Zielpopulation <sup>c</sup>	<u>Cisplatin:</u> Forcierte Diurese: Mannitol 10% Infusion; 375 ml/Tag  Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Infusion; 3-4,4 l/Tag	<u>Cisplatin:</u> 154,87  175,85-271,79	<u>Cisplatin:</u> 87.036,94- 258.787,77  98.827,70- 454.161,09
		<u>Vinorelbin:</u> k.A.	<u>Vinorelbin:</u> k.A.	<u>Vinorelbin:</u> k.A.
Cisplatin+ Paclitaxel	Zielpopulation <sup>c</sup>	<u>Cisplatin:</u> Forcierte Diurese: Mannitol 10% Infusion; 375 ml/Tag  Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Infusion; 3-4,4 l/Tag	<u>Cisplatin:</u> 154,87  175,85-271,79	<u>Cisplatin:</u> 87.036,94- 258.787,77  98.827,70- 454.161,09
		<u>Paclitaxel:</u> Prämedikation: Dexamethason (2x20 mg/Tag, oral)  Diphenhydramin (50 mg/Tag, i.v.)  Ranitidin (50 mg/Tag, i.v.)	<u>Paclitaxel:</u> 122,47  25,78  44,40	<u>Paclitaxel:</u> 68.828,14- 204.647,37  14.488,36- 43.078,38  24.952,80- 74.192,40
Cisplatin+ Docetaxel	Zielpopulation <sup>c</sup>	<u>Cisplatin:</u> Forcierte Diurese: Mannitol 10% Infusion; 375 ml/Tag  Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Infusion; 3- 4,4 l/Tag	<u>Cisplatin:</u> 154,87  175,85-271,79	<u>Cisplatin:</u> 87.036,94- 258.787,77  98.827,70- 454.161,09
		<u>Docetaxel:</u> k.A.	<u>Docetaxel:</u> k.A.	<u>Docetaxel:</u> k.A.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro <sup>a</sup>	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Cisplatin+ Etoposid	Zielpopulation <sup>c</sup>	<u>Cisplatin:</u> Forcierte Diurese: Mannitol 10% Infusion; 375 ml/Tag  Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Infusion; 3-4,4 l/Tag	<u>Cisplatin:</u> 154,87  175,85-271,79	<u>Cisplatin:</u> 87.036,94- 258.787,77  98.827,70- 454.161,09
		<u>Etoposid:</u> k.A.	<u>Etoposid:</u> k.A.	<u>Etoposid:</u> k.A.
Cisplatin+ Ifosfamid	Zielpopulation <sup>c</sup>	<u>Cisplatin:</u> Forcierte Diurese: Mannitol 10% Infusion; 375 ml/Tag  Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Infusion; 3-4,4 l/Tag	<u>Cisplatin:</u> 154,87  175,85-271,79	<u>Cisplatin:</u> 87.036,94- 258.787,77  98.827,70- 454.161,09
		<u>Ifosfamid:</u> Begleittherapie: Mesna (453,6-907,2 mg, i.v.)	<u>Ifosfamid:</u> 2.312,34	<u>Ifosfamid:</u> 1.299.535,08- 3.863.920,14
Cisplatin+ Mitomycin	Zielpopulation <sup>c</sup>	<u>Cisplatin:</u> Forcierte Diurese: Mannitol 10% Infusion; 375 ml/Tag  Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Infusion; 3-4,4 l/Tag	<u>Cisplatin:</u> 154,87  175,85-271,79	<u>Cisplatin:</u> 87.036,94- 258.787,77  98.827,70- 454.161,09
		<u>Mitomycin:</u> k.A.	<u>Mitomycin:</u> k.A.	<u>Mitomycin:</u> k.A.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro <sup>a</sup>	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Cisplatin+ Vindesin	Zielpopulation <sup>c</sup>	<u>Cisplatin:</u> Forcierte Diurese: Mannitol 10% Infusion; 375 ml/Tag  Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Infusion; 3-4,4 l/Tag	<u>Cisplatin:</u> 154,87  175,85-271,79	<u>Cisplatin:</u> 87.036,94- 258.787,77  98.827,70- 454.161,09
		<u>Vindesin:</u> k.A.	<u>Vindesin:</u> k.A.	<u>Vindesin:</u> k.A.
Carboplatin+ Pemetrexed	Zielpopulation <sup>c</sup>	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.
		<u>Pemetrexed:</u> Prämedikation: Dexamethason (2x4 mg/Tag, oral)  Folsäure (350- 1.000 µg/Tag, oral)  Vitamin B12 (1.000 µg/Tag, i.m.)	<u>Pemetrexed:</u> 73,48  14,53-121,06  4,02	<u>Pemetrexed:</u> 41.295,76- 122.785,08  8.165,86- 202.291,26  2.259,24- 6.717,42
Carboplatin+ Gemcitabin	Zielpopulation <sup>c</sup>	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.
		<u>Gemcitabin:</u> k.A.	<u>Gemcitabin:</u> k.A.	<u>Gemcitabin:</u> k.A.
Carboplatin+ Vinorelbin	Zielpopulation <sup>c</sup>	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.
		<u>Vinorelbin:</u> k.A.	<u>Vinorelbin:</u> k.A.	<u>Vinorelbin:</u> k.A.
Carboplatin+ Paclitaxel	Zielpopulation <sup>c</sup>	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.
		<u>Paclitaxel:</u> Prämedikation: Dexamethason (2x20 mg/Tag, oral)	<u>Paclitaxel:</u> 122,47	<u>Paclitaxel:</u> 68.828,14- 204.647,37
		Diphenhydramin (50 mg/Tag, i.v.)  Ranitidin (50 mg/Tag, i.v.)	25,78  44,40	14.488,36- 43.078,38  24.952,80- 74.192,40

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro <sup>a</sup>	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Carboplatin+ Docetaxel	Zielpopulation <sup>c</sup>	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.
		<u>Docetaxel:</u> k.A.	<u>Docetaxel:</u> k.A.	<u>Docetaxel:</u> k.A.
Carboplatin+ Etoposid	Zielpopulation <sup>c</sup>	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.
		<u>Etoposid:</u> k.A.	<u>Etoposid:</u> k.A.	<u>Etoposid:</u> k.A.
Carboplatin+ Ifosfamid	Zielpopulation <sup>c</sup>	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.
		<u>Ifosfamid:</u> Begleittherapie: Mesna (453,6-907,2 mg, i.v.)	<u>Ifosfamid:</u> 2.312,34	<u>Ifosfamid:</u> 1.299.535,08- 3.863.920,14
Carboplatin+ Mitomycin	Zielpopulation <sup>c</sup>	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.
		<u>Mitomycin:</u> k.A.	<u>Mitomycin:</u> k.A.	<u>Mitomycin:</u> k.A.
Carboplatin+ Vindesin	Zielpopulation <sup>c</sup>	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.
		<u>Vindesin:</u> k.A.	<u>Vindesin:</u> k.A.	<u>Vindesin:</u> k.A.
<b><u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes<sup>a</sup> - Monotherapien</u></b>				
Pemetrexed	Zielpopulation <sup>c</sup>	Prämedikation: Dexamethason (2x4 mg/Tag, oral)	73,48	41.295,76- 122.785,08
		Folsäure (350- 1.000 µg/Tag, oral)	14,53-121,06	8.165,86- 202.291,26
		Vitamin B12 (1.000 µg/Tag, i.m.)	4,02	2.259,24- 6.717,42
Cisplatin	Zielpopulation <sup>c</sup>	Forcierte Diurese: Mannitol 10% Infusion; 375 ml/Tag	154,87	87.036,94- 258.787,77
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Infusion; 3-4,4 l/Tag	175,85-271,79	98.827,70- 454.161,09
Gemcitabin	Zielpopulation <sup>c</sup>	k.A.	k.A.	k.A.
Docetaxel	Zielpopulation <sup>c</sup>	k.A.	k.A.	k.A.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro <sup>a</sup>	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Vinorelbin	Zielpopulation <sup>c</sup>	k.A.	k.A.	k.A.
Ifosfamid	Zielpopulation <sup>c</sup>	Begleittherapie: Mesna (453,6-907,2 mg, i.v.)	2.312,34	1.299.535,08- 3.863.920,14
Mitomycin	Zielpopulation <sup>c</sup>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Best Supportive Care<sup>d</sup></b>				
Best Supportive Care	Zielpopulation <sup>c</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.</p> <p>b: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (4).</p> <p>c: Zur besseren Übersicht wurde hier nicht der exakte Wortlaut der betreffenden Patientenpopulation genannt.</p> <p>d: Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, als Alternative für eine weitere Chemotherapie. Best Supportive Care für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt (4).</p> <p>EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, i.m.: intramuskulär, i.v.: intravenös, k.A.: keine Angabe, l: Liter, mg: Milligramm, µg: Mikrogramm, ml: Milliliter, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Osimertinib	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR <i>„Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI“</i>	97.696,87	54.905.640,94-163.251.469,77
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes<sup>b</sup> - Kombinationschemotherapien</b>			
Cisplatin+ Pemetrexed	Zielpopulation <sup>c</sup>	73.010,71-73.213,18	41.032.019,02-122.339.223,78
Cisplatin+ Gemcitabin	Zielpopulation <sup>c</sup>	8.784,82-9.348,60	4.937.068,84-15.621.510,60
Cisplatin+ Vinorelbin	Zielpopulation <sup>c</sup>	7.180,36-8.972,90	4.035.362,32-14.993.715,90
Cisplatin+ Paclitaxel	Zielpopulation <sup>c</sup>	25.929,19-26.025,13	14.572.204,78-43.487.992,23
Cisplatin+ Docetaxel	Zielpopulation <sup>c</sup>	24.886,54-24.982,48	13.986.235,48-41.745.724,08
Cisplatin+ Etoposid	Zielpopulation <sup>c</sup>	4.333,29-7.728,33	2.435.308,98-12.914.039,43
Cisplatin+ Ifosfamid	Zielpopulation <sup>c</sup>	13.823,45-20.388,74	7.768.778,90-34.069.584,54

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro<sup>a</sup></b>
Cisplatin+ Mitomycin	Zielpopulation <sup>c</sup>	3.229,90-4.756,90	1.815.203,80-7.948.779,90
Cisplatin+ Vindesin	Zielpopulation <sup>c</sup>	12.938,23-24.895,89	7.271.285,26-41.601.032,19
Carboplatin+ Pemetrexed	Zielpopulation <sup>c</sup>	80.178,86-80.285,39	45.060.519,32-134.156.886,69
Carboplatin+ Gemcitabin	Zielpopulation <sup>c</sup>	15.952,97	8.965.569,14-26.657.412,87
Carboplatin+ Vinorelbin	Zielpopulation <sup>c</sup>	14.348,51-15.577,27	8.063.862,62-26.029.618,17
Carboplatin+ Paclitaxel	Zielpopulation <sup>c</sup>	32.840,13	18.456.153,06-54.875.857,23
Carboplatin+ Docetaxel	Zielpopulation <sup>c</sup>	32.054,69	18.014.735,78-53.563.386,99
Carboplatin+ Etoposid	Zielpopulation <sup>c</sup>	12.715,06-16.014,17	7.145.863,72-26.759.678,07
Carboplatin+ Ifosfamid	Zielpopulation <sup>c</sup>	22.205,23-28.674,58	12.479.339,26-47.915.223,18
Carboplatin+ Mitomycin	Zielpopulation <sup>c</sup>	11.611,68-13.042,74	6.525.764,16-21.794.418,54
Carboplatin+ Vindesin	Zielpopulation <sup>c</sup>	21.320,01-33.181,73	11.981.845,62-55.446.670,83
<b>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes<sup>b</sup> - Monotherapien</b>			
Pemetrexed	Zielpopulation <sup>c</sup>	70.720,57-70.827,10	39.744.960,34-118.352.084,10
Gemcitabin	Zielpopulation <sup>c</sup>	5.416,32	3.043.971,84-9.050.670,72
Vinorelbin	Zielpopulation <sup>c</sup>	7.479,16-9.358,44	4.203.287,92-15.637.953,24
Docetaxel	Zielpopulation <sup>c</sup>	22.596,40	12.699.176,8-37.758.584,40
Ifosfamid	Zielpopulation <sup>c</sup>	12.746,94-19.216,29	7.163.780,28-32.110.420,59
Mitomycin	Zielpopulation <sup>c</sup>	2.153,36-3.584,42	1.210.188,32-5.989.565,82
Cisplatin	Zielpopulation <sup>c</sup>	1.544,35-3.599,71	867.924,70-6.015.115,41

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Best Supportive Care<sup>d</sup></b>			
Best Supportive Care	Zielpopulation <sup>c</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (4).</p> <p>c: Zur besseren Übersicht wurde hier nicht der exakte Wortlaut der betreffenden Patientenpopulation genannt.</p> <p>d: Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, als Alternative für eine weitere Chemotherapie. Best Supportive Care für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt (4).</p> <p>EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>			

In der Tabelle 3-22 werden die Jahrestherapiekosten aufgeführt, welche sich aus den Kosten der jeweiligen Kombinationschemotherapie bzw. Monotherapie (Tabelle 3-18) sowie den jährlich anfallenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Tabelle 3-21) ergeben. Für die Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten werden die untere und obere Grenze der in Abschnitt 3.2.5 genannten Zielpopulation zugrunde gelegt. Die Auswahl der Packungsgrößen ist an den Beschlusstext des G-BA vom 05.11.2015 zur Nutzenbewertung von Afatinib angelehnt (20).

### Osimertinib

Die Gabe von 80 mg Osimertinib erfolgt einmal täglich oral. Bei einer Packungsgröße von 30 Tabletten werden 12,167 Packungen (gerundet auf drei Nachkommastellen) pro Jahr für eine kontinuierliche Behandlung mit Osimertinib benötigt. Somit entstehen pro Patient jährliche Therapiekosten in Höhe von **97.696,87 €**.

GKV-Kosten pro Patient:  $(365/30) \times 8.029,88 \text{ €} = 97.696,87 \text{ €}$

In Bezug auf die Zielpopulation ergeben sich aus Sicht der GKV Jahrestherapiekosten von **54.905.640,94 €** bis **163.251.469,77 €**.

GKV-Gesamtkosten (Zielpopulation):  $(97.696,87 \text{ €} \times 562)$  bis  $(97.696,87 \text{ €} \times 1.671) =$   
54.905.640,94 € bis 163.251.469,77 €

### Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Nachfolgend sind die Berechnungen für die jährlichen Therapiekosten (Arzneimittel und ggf. zusätzliche GKV-Leistungen) beispielhaft für die Kombinationschemotherapien aus Cisplatin plus Pemetrexed und Carboplatin plus Pemetrexed sowie für die Monotherapie mit Pemetrexed dargestellt.

***Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed***

Die Gabe von 75 mg/m<sup>2</sup> KOF Cisplatin in einer Kombinationschemotherapie erfolgt einmal pro Behandlungszyklus (21 Tage), sodass sich 17 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Dabei werden 17 Durchstechflaschen mit 100 mg plus 17 Durchstechflaschen mit 50 mg verbraucht. Daraus ergeben sich jährliche Kosten von **1.959,42 €**.

Cisplatin:  $(17 \times 43,87 \text{ €}) + (17 \times 71,39 \text{ €}) = 1.959,42 \text{ €}$

Die Gabe von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF Pemetrexed in einer Kombinationschemotherapie erfolgt einmal pro Behandlungszyklus (21 Tage), sodass sich 17 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Dabei werden 34 Durchstechflaschen mit 500 mg verbraucht. Daraus ergeben sich jährliche Kosten von **70.628,54 €**.

Pemetrexed:  $34 \times 2.077,31 \text{ €} = 70.628,54 \text{ €}$

Die jährlichen Arzneimittelkosten für die Kombinationschemotherapie aus Cisplatin und Pemetrexed summieren sich zu **72.587,96 €**.

Cisplatin+Pemetrexed:  $1.959,42 \text{ €} + 70.628,54 \text{ €} = 72.587,96 \text{ €}$

Darüber hinaus fallen jährlich Kosten von 330,72 bis 426,66 € (154,87 € + (175,85 bis 271,79 €)) für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen durch die Behandlung mit Cisplatin, sowie 92,03 bis 198,56 € (73,48 € + (14,53 € bis 121,06 €) + 4,02 €) durch die Behandlung mit Pemetrexed an, sodass zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von **422,75 € bis 625,22 €** für die Kombinationschemotherapie notwendig sind.

zusätzlich:  $(330,72 \text{ €} + 92,03 \text{ €}) \text{ bis } (426,66 \text{ €} + 198,56 \text{ €}) = 422,75 \text{ € bis } 625,22 \text{ €}$

Insgesamt ergeben sich auf diese Weise Jahrestherapiekosten von **73.010,71 € bis 73.213,18 €** je Patient für die GKV.

GKV-Gesamtkosten pro Patient:  $(72.587,96 \text{ €} + 422,75 \text{ €}) \text{ bis } (72.587,96 \text{ €} + 625,22 \text{ €}) = 73.010,71 \text{ € bis } 73.213,18 \text{ €}$

In Bezug auf die Zielpopulation ergeben sich aus Sicht der GKV Jahrestherapiekosten von **41.032.019,02 € bis 122.339.223,78 €**

GKV-Gesamtkosten (Zielpopulation):  $(73.010,71 \text{ €} \times 562) \text{ bis } (73.213,18 \text{ €} \times 1.671) =$   
 $41.032.019,02 \text{ € bis } 122.339.223,78 \text{ €}$

***Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed***

Die Gabe von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF Carboplatin in einer Kombinationschemotherapie erfolgt einmal pro Behandlungszyklus (21 Tage), sodass sich 17 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Dabei werden 17 Durchstechflaschen mit 600 mg plus plus 17 Durchstechflaschen mit 450 mg verbraucht. Daraus ergeben sich jährliche Kosten von **9.458,29 €**.

Carboplatin:  $(17 \times 316,72 \text{ €}) + (17 \times 239,65 \text{ €}) = 9.458,29 \text{ €}$

Die Gabe von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF Pemetrexed in einer Kombinationschemotherapie erfolgt einmal pro Behandlungszyklus (21 Tage), sodass sich 17 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Dabei werden 34 Durchstechflaschen mit 500 mg verbraucht. Daraus ergeben sich jährliche Kosten von **70.628,54 €**.

Pemetrexed: 34x2.077,31 €=70.628,54 €

Die jährlichen Arzneimittelkosten für die Kombinationschemotherapie aus Carboplatin und Pemetrexed summieren sich zu **80.086,83 €**.

Carboplatin+Pemetrexed: 9.458,29 €+70.628,54 €=80.086,83 €

Darüber hinaus fallen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen jährlich Kosten von **92,03 € bis 198,56 €** durch die Behandlung mit Pemetrexed an.

zusätzlich: (73,48 €+14,53 €+4,02 €) bis (73,48 €+121,06 €+4,02 €)=92,03 € bis 198,56 €

Insgesamt ergeben sich auf diese Weise Jahrestherapiekosten von **80.178,86 € bis 80.285,39 €** je Patient für die GKV.

GKV-Gesamtkosten: (80.086,83 €+92,03 €) bis (80.086,83 €+198,56 €)=80.178,86 € bis 80.285,39 €

In Bezug auf die Zielpopulation ergeben sich aus Sicht der GKV Jahrestherapiekosten von **45.060.519,32 € bis 134.156.886,69 €**.

GKV-Gesamtkosten (Zielpopulation): (80.178,86 €x562) bis (80.285,39 €x1.671)=  
45.060.519,32 € bis 134.156.886,69€

### ***Pemetrexed (Monotherapie)***

Die Gabe von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF Pemetrexed als Monotherapie erfolgt einmal pro Behandlungszyklus (21 Tage), sodass sich 17 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Dabei werden 34 Durchstechflaschen mit 500 mg verbraucht. Daraus ergeben sich jährliche Kosten von **70.628,54 €**.

Pemetrexed: 34x2.077,31 €=70.628,54 €

Darüber hinaus fallen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen jährlich Kosten von **92,03 € bis 198,56 €** durch die Behandlung mit Pemetrexed an.

zusätzlich: (73,48 €+14,53 €+4,02 €) bis (73,48 €+121,06 €+4,02 €)=92,03 € bis 198,56 €

Insgesamt ergeben sich auf diese Weise Jahrestherapiekosten von **70.720,57 € bis 70.827,10 €** je Patient für die GKV.

GKV-Gesamtkosten: (70.628,54 €+92,03 €) bis (70.628,54 €+198,56 €)=70.720,57 € bis 70.827,10 €

In Bezug auf die Zielpopulation ergeben sich aus Sicht der GKV Jahrestherapiekosten von **39.744.960,34 €** bis **118.352.084,10 €**.

GKV-Gesamtkosten (Zielpopulation): (70.720,57 €x562) bis (70.827,10 €x1.671)=  
39.744.960,34 € bis 118.352.084,10 €

### Sonstige GKV-Leistungen

Für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung fallen gemäß Hilfstaxe Zuschläge von maximal 81 € pro applikationsfertiger Lösung an (22). Die sich daraus ergebenden jährlichen Kosten für sonstige GKV-Leistungen sind in Tabelle 3-23 aufgeführt. Aufgrund der dynamischen Verhandlung der Hilfstaxe und der Vielzahl an bestehenden, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatikazubereitungen wurden die jeweiligen Zuschläge in Tabelle 3-22 nicht mit aufgeführt.

Tabelle 3-23: Sonstige GKV-Leistungen

Arzneistoff	Art der Leistung	Kosten pro Einheit in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient und Jahr	Kosten pro Patient und Jahr in Euro
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81	1	17	1.377
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81	1	17	1.377
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81	1	17	1.377
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81	2	34	2.754
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81	2	34	2.754
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81	1	17	1.377
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81	1	17	1.377
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81	5	85	6.885
Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81	5	85	6.885

Arzneistoff	Art der Leistung	Kosten pro Einheit in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient und Jahr	Kosten pro Patient und Jahr in Euro
Mitomycin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81	1	17	1.377
Vindesin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81	1	17	1.377

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen gemäß Hilfstaxe (Stand: 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 30.05.2015) Zuschläge für die Herstellung von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an (22).

### Best Supportive Care

Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie variiert patientenindividuell, sodass keine spezifischen Aussagen zu den Therapiekosten gemacht werden können.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

### Versorgungssituation in Deutschland

Für Patienten mit NSCLC und aktivierenden EGFR-Mutationen, die während oder nach einer Behandlung mit einem EGFR TKI progredient wurden und bei denen die T790M-Mutation nachgewiesen wurde, stehen in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext keine zielgerichteten Therapien zur Verfügung. Entsprechend empfiehlt die DGHO, Patienten in solch einer Krankheitssituation in klinische Studien mit einem TKI der dritten Generation einzuschließen (2). Somit ist davon auszugehen, dass derzeit nur wenige Patienten mit einer T790M-assoziierten EGFR TKI-Resistenz Zugang zu einer zielgerichteten Therapie haben. Die Mehrheit der Patienten wird mangels zielgerichteter Alternativen mit einer vergleichsweise schlecht verträglichen und für die Patienten belastenden Chemotherapie behandelt. Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt, kann nur BSC angeboten werden. Dadurch entsteht eine Versorgungslücke, die durch Osimertinib erstmalig in Deutschland geschlossen wird. Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist zurzeit jedoch nicht möglich. Nachfolgend werden einige Aspekte, die Einfluss auf den Versorgungsanteil von Osimertinib nehmen, qualitativ diskutiert.

### Kontraindikation

Gemäß der Fachinformation ist TAGRISSO® bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder gegen einen der sonstigen Hilfsstoffe kontraindiziert (5).

### Therapieabbrüche

Sowohl nicht tolerierbare Arzneimittelnebenwirkungen als auch ein erneutes Fortschreiten der Erkrankung können zu einem Therapieabbruch führen und somit Einfluss auf den zu erwartenden Versorgungsanteil eines Arzneimittels haben. Auf Basis des Datenschnittes vom 01.05.2015 wurde die Therapie im Rahmen der AURAex- (D5160C00001, Ph II) und der AURA2-Studie (D5160C00002) bei insgesamt 23 Patienten (5,6%) aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Nach Einschätzung des jeweiligen Prüfarztes standen 15 Therapieabbrüche in ursächlichem Zusammenhang mit der Einnahme von Osimertinib. Ein Therapieabbruch infolge einer Krankheitsprogression wurde über beide Studien hinweg für 18,2% der Patienten dokumentiert (23, 24).

**Patientenpräferenzen**

Patientenpräferenzstudien haben gezeigt, dass die Kontrolle der Tumorlast und der Symptome für Patienten eine große Rolle bei der Entscheidung für eine Therapie darstellen (25, 26). Im Vergleich zu einer Chemotherapie (Kombinationschemotherapie oder Monotherapie) wird bei einer Behandlung mit Osimertinib eine signifikant höhere objektive Ansprechrage von etwa 60 bis 70% erzielt (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.2.3.3). Zeitgleich berichten einige Patienten bereits nach zwei Wochen von einer Verbesserung tumorassoziierter Symptome, wie z.B. Husten und Brustschmerzen. Eine derartige Verbesserung wurde für EGFR TKI-erfahrene Patienten unter einer Chemotherapie bislang nicht berichtet. Aktuelle Daten zeigen, dass lediglich 7 bis 34% der Patienten nach Progression unter einer TKI-Behandlung auf eine nachfolgende Chemotherapie ansprechen (27-33). Es ist daher anzunehmen, dass ein Großteil der Patienten eine zielgerichtete Behandlung mit Osimertinib bevorzugt.

**Marktanteil (ambulant/stationär)**

Zu diesem Aspekt liegen derzeit keine konkreten Angaben vor. Es ist jedoch davon auszugehen, dass aufgrund der Indikation einer späteren Therapielinie und der oralen Darreichungsform ein Großteil der Patienten im ambulanten Sektor versorgt werden wird.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Da zurzeit eine solide quantitative Einschätzung zu den erwarteten Versorgungsanteilen nicht möglich ist, können ebenfalls keine Aussagen zum Einfluss der Versorgungsanteile auf die Jahrestherapiekosten getroffen werden.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

#### **Abschnitt 3.3.1:**

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer wurden die Angaben aus der Fachinformation von TAGRISSO® sowie Angaben der Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel für die zVT Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes verwendet (6-16).

#### **Abschnitt 3.3.2:**

Die Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel wurden aus der Fachinformation von TAGRISSO® entnommen. Die Angaben zum Verbrauch der zVT entstammen den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel für die zVT Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (6-16).

#### **Abschnitt 3.3.3:**

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und für die im Sinne der zVT (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes) berücksichtigten Arzneimittel beruhen auf:

- dem der Lauer-Taxe entnommenen Apothekenverkaufspreis
- den Vorgaben der Arzneimittelpreisverordnung 2014
- dem Herstellerabgabepreis für TAGRISSO® und dem damit berechneten Apothekenverkaufspreis
- den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten gemäß § 130 SGB V und § 130a SGB V

**Abschnitt 3.3.4:**

Die Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden aus der Fachinformation von TAGRISSO<sup>®</sup>, sowie den Fachinformationen des jeweiligen Arzneimittels für die zVT Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes entnommen (6-16). Weiterhin wurden Angaben aus der Lauer-Taxe herangezogen.

**Abschnitt 3.3.5:**

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden Angaben aus der Fachinformation von TAGRISSO<sup>®</sup> und von den im Sinne der zVT (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes) berücksichtigten Arzneimitteln (6-16), sowie die Angaben zu Kosten (34) und zu den zu berücksichtigenden Rabatten gemäß § 129 Abs. 2 SGB V, § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V, § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium) sowie § 130a Abs. 1 SGB V (14. SGB V-Änderungsgesetz) herangezogen. Außerdem wurde die in Abschnitt 3.2.3 berechnete 5-Jahres-Prävalenz zugrunde gelegt.

**Abschnitt 3.3.6:**

Für die Angaben zu Versorgungsanteilen wurde die Fachinformation von TAGRISSO<sup>®</sup> zugrunde gelegt (5). Ferner wurden Angaben zu Therapieabbruchraten und zur Wirksamkeit von Osimertinib den Studienberichten der AURAex- (D5160C00001, Ph II) und AURA2-Studie (D5160C00002) entnommen (23, 24).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. 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.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2015.
3. AstraZeneca GmbH. Non-Interventional Study Report: 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). 2013.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beratungsanforderung 2015-B-014: Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV. 2015.
5. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40 mg & 80 mg Filmtabletten (Osimertinib) [Stand: Februar 2016]. 2016.
6. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation ALIMTA® (Pemetrexed) [Stand: November 2012]. 2012.
7. Bendalis GmbH. Fachinformation Bendarebin 10 mg/ml (Vinorelbin) [Stand: Oktober 2013]. 2013.
8. Teva GmbH. Fachinformation Carboplatin-GRY® 10 mg/ml [Stand: März 2015]. 2015.
9. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml [Stand: April 2015]. 2015.
10. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Docetaxel Accord 20 mg/ml [Stand: Juli 2014]. 2014.
11. Cell Pharm. Fachinformation ELDISINE® (Vindesin) [Stand: Januar 2014]. 2014.
12. Fresenius Kabi Oncology Plc. Fachinformation Gemcitabin Kabi 40 mg/ml [Stand: Mai 2013]. 2013.
13. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation HOLOXAN (Ifosfamid) [Stand: Januar 2015]. 2015.
14. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Mitomycin 2 medac [Stand: März 2014]. 2014.
15. HEXAL AG. Fachinformation Paclitaxel HEXAL® [Stand: September 2005]. 2005.
16. Hikma Farmacêutica Portugal S.A. Fachinformation Riboposid® [Stand: Februar 2014]. 2014.
17. 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. BAnz AT 06062014 B22014.
18. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015. 2015.

19. Lauer-Fischer GmbH. Lauer Taxe online. Fürth: WEBAPO. Stand der Information 15.01.2016. 2016.
20. 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. BAnz AT 06012016 B32016.
21. Cell Pharm. Fachinformation MESNA-cell® 100 mg/ml Injektionslösung [Stand: Mai 2013]. 2013.
22. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband e.V. 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009. 2015.
23. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Report (Edition Number 2; 08.September 2015) - 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) (D5160C00002). 2015.
24. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Report (Edition Number 2; 07.September 2015) - A Phase I/II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Ascending Dosis 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; Phase II component) (D5160C00001). 2015.
25. Bridges JF, Mohamed AF, Finnen HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. Lung cancer. 2012;77(1):224-31.
26. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care. 2015;16(6):657-70.
27. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Report (Edition Number; 18.November 2014) - A Phase III Randomised, Double blind, Placebo controlled, Parallel, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of continuing IRESSA™ 250mg in addition to Chemotherapy versus Chemotherapy alone in Patients who have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Locally advanced of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and have progressed on First Line IRESSA™. IMPRESS - (IRESSA™ Mutation Positive Multicentre Treatment Beyond ProgRESSion Study) (D791LC00001). 2014.
28. 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. The oncologist. 2013;18(11):1214-20.
29. 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):73-7.

30. 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. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies*. 2015;17(9):702-9.
31. 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 Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*. 2015.
32. 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. *OncoTargets and therapy*. 2014;7:799-805.
33. 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. *International Journal of Cancer (Journal International du Cancer)*. 2010;126(1):247-55.
34. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 2b des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist. 2014.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aus der Fachinformation von TAGRISSO<sup>®</sup> (Stand: Februar 2016) ergeben sich die nachfolgenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (1).

#### **Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)**

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

Wird die Anwendung von TAGRISSO<sup>®</sup> zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC in Betracht gezogen, muss zunächst der EGFR T790M-Mutationsstatus bestimmt werden. Der EGFR T790M-Mutationsstatus muss mittels eines validierten Testverfahrens von einem Labor bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### ***Dosierung***

Die empfohlene Dosierung beträgt 80 mg Osimertinib einmal täglich bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität.

Falls eine TAGRISSO<sup>®</sup>-Dosis ausgelassen wird, sollte die Einnahme nachgeholt werden, es sei denn, bis zur nächsten Dosis bleiben weniger als 12 Stunden.

TAGRISSO<sup>®</sup> kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden.

#### ***Dosisanpassungen***

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.

Empfehlungen zur Dosisreduktion bei Nebenwirkungen und Toxizitäten, siehe Tabelle 3-24.

Tabelle 3-24: Empfehlungen zur Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen

Zielorgan	Nebenwirkung <sup>a</sup>	Dosisanpassung
Lunge	ILD/Pneumonitis	Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO®
Herz	QTc-Intervall über 500 ms in mindestens 2 separaten EKGs	Unterbrechung der Behandlung mit TAGRISSO®, bis das QTc-Intervall unter 481 ms liegt oder auf den QTc-Ausgangswert zurückgegangen ist, falls dieser größer oder gleich 481 ms war, anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit verringerter Dosis (40 mg)
	Verlängerung des QTc-Intervalls mit Anzeichen/Symptomatik einer schwerwiegenden Arrhythmie	Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO®
Andere	Nebenwirkung des Grad 3 oder darüber	Unterbrechung der Behandlung mit TAGRISSO® für bis zu 3 Wochen
	Falls eine Nebenwirkung Grad 3 oder höher sich auf Grad 0-2 verbessert, nachdem TAGRISSO® für bis zu 3 Wochen abgesetzt wurde	Behandlung mit TAGRISSO® kann mit derselben Dosis (80 mg) oder einer niedrigeren Dosis (40 mg) wiederaufgenommen werden
	Eine Nebenwirkung Grad 3 oder höher, die sich nicht auf Grad 0-2 verbessert, nachdem TAGRISSO® für bis zu 3 Wochen abgesetzt wurde	Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO®

a: Einstufung klinischer unerwünschter Ereignisse gemäß National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0.  
EKG: Elektrokardiogramm, ILD: Interstitielle Lungenerkrankung, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, mg: Milligramm, ms: Millisekunde, QTc: frequenzkorrigiertes QT-Intervall  
Quelle: Fachinformation TAGRISSO® 2016 (1)

### ***Besondere Patientengruppen***

Eine Dosisanpassung aufgrund des Alters, Körpergewichts, Geschlechts, der ethnischen Zugehörigkeit oder des Raucherstatus des Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### ***Eingeschränkte Leberfunktion***

Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin < Obergrenze des Normbereichs (upper limit of normal, ULN) und Aspartataminotransferase (AST) zwischen dem 1- und 1,5-fachen des ULN oder Gesamt-Bilirubin zwischen dem 1- und 1,5-fachen des ULN und beliebiger AST-Wert) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Jedoch sollte die Anwendung bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels wurde bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht. Bis zum Vorliegen zusätzlicher Daten wird die Anwendung bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

***Eingeschränkte Nierenfunktion***

Bei Patienten mit leichter und mittlerer Einschränkung der Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Für Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion liegen begrenzte Daten vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance (CrCl) <15 ml/min, berechnet mittels der Cockcroft-Gault-Formel) oder bei Dialysepatienten wurden nicht untersucht. Die Behandlung von Patienten mit schwerer und terminaler Niereninsuffizienz sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TAGRISSO® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

***Art der Anwendung***

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen. Die Tablette soll im Ganzen mit Wasser geschluckt werden und sie sollte nicht zerdrückt, geteilt oder gekaut werden.

Wenn der Patient nicht in der Lage ist, die Tablette zu schlucken, kann die Tablette zunächst in 50 ml stillem Wasser (ohne Kohlensäure) dispergiert werden. Sie wird unzerkleinert ins Wasser gegeben und es wird so lange gerührt, bis sie dispergiert ist. Die Flüssigkeit soll sofort getrunken werden. Um sicherzustellen, dass kein Rest zurückbleibt, sollte das Glas erneut zur Hälfte mit Wasser gefüllt und sofort ausgetrunken werden. Es sollten darüber hinaus keine anderen Flüssigkeiten verwendet werden.

Wenn das Arzneimittel über eine Nasen-Magen-Sonde gegeben werden muss, wird genauso wie oben beschrieben vorgegangen, aber mit 15 ml für die anfängliche Dispersion und 15 ml für das Ausspülen der Arzneimittelreste. Die resultierenden 30 ml Flüssigkeit sollten über die Nasen-Magen-Sonde nach Angaben des Herstellers mit den entsprechenden Wasserspülungen gegeben werden. Die Gabe der Dispersion und der Arzneimittelreste sollte innerhalb von 30 Minuten erfolgen, nachdem die Tabletten ins Wasser gegeben wurden.

***Gegenanzeigen*****(Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Johanniskraut darf nicht zusammen mit TAGRISSO® angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung  
(Abschnitt 4.4 der Fachinformation)*****Bestimmung des EGFR T790M-Mutationsstatus***

Wenn die Anwendung von TAGRISSO® zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC vorgesehen ist, ist es wichtig, dass der EGFR T790M-Mutationsstatus bestimmt wird. Dafür muss 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 positive Bestimmung des T790M-Mutationsstatus mittels eines Gewebe-basierten oder Plasma-basierten Tests zeigt die Eignung für eine Behandlung mit TAGRISSO® an. Wenn ein Plasma-basierter ctDNA-Test verwendet wird und das Ergebnis negativ ist, empfiehlt es sich jedoch, nach Möglichkeit die Testung mit einem Gewebe-basierten Test anzuschließen, da die Anwendung eines Plasma-basierten Tests möglicherweise falsch-negative Ergebnisse ergibt.

***Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)***

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. Die meisten Fälle verbesserten sich nach einer Behandlungsunterbrechung oder gingen ganz zurück. Patienten mit einer Vorgeschichte einer ILD, einer arzneimittelinduzierten ILD, einer Strahlenpneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder Patienten mit Anzeichen einer aktiven ILD wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei 2,9% der 1.221 Patienten, die TAGRISSO® in klinischen Studien erhielten, wurden eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z.B. Pneumonitis) beobachtet, die bei 0,3% der Patienten tödlich verliefen. ILD oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen wurden bei 11/411 (2,7%) der Patienten berichtet, die in den beiden Phase-II-Studien mit TAGRISSO® behandelt wurden. In 0,7% der Fälle handelte es sich um Nebenwirkungen des Grades 3 oder 4; 1% verlief tödlich. Die ILD-Inzidenz betrug bei Japanern 6,2%, bei Asiaten 1,2% und bei Patienten nicht-asiatischer Herkunft 2,4%. (Siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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.

### ***Verlängerung des QTc-Intervalls***

Bei Patienten, die mit TAGRISSO® behandelt werden, kommt eine Verlängerung des QTc-Intervalls vor. Eine QTc-Verlängerung kann zu einem erhöhten Risiko von ventrikulären Arrhythmien (z.B. Torsade de pointes) oder plötzlichem Tod führen. In den Studien AURAex und AURA2 wurden keine Arrhythmien gemeldet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten mit klinisch bedeutsamen Anomalitäten beim Herzrhythmus und bei der Reizleitung, wie sie im Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) gemessen werden (z.B. QTc-Intervall größer als 470 ms), wurden aus diesen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei Patienten mit kongenitalem Long-QT-Syndrom sollte die Anwendung von Osimertinib nach Möglichkeit vermieden werden. Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, Elektrolytstörungen oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, sollte eine regelmäßige EKG- und Elektrolyt-Überwachung durchgeführt werden. Bei Patienten mit einem QTc-Intervall über 500 ms in mindestens 2 separaten EKGs sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis das QTc-Intervall unter 481 ms liegt oder auf den Ausgangswert zurückgegangen ist, falls dieser größer oder gleich 481 ms war. Anschließend kann die Behandlung mit TAGRISSO® mit verringerter Dosis wieder aufgenommen werden, wie in Tabelle 1 beschrieben. 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.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Abschnitt 4.5 der Fachinformation)**

#### ***Pharmakokinetische Wechselwirkungen***

Starke Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Induktoren können die Osimertinib-Exposition reduzieren. Osimertinib kann die Exposition von Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-Substraten erhöhen.

#### ***Wirkstoffe, die die Konzentration von Osimertinib im Plasma erhöhen können***

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass der Phase-I-Metabolismus von Osimertinib vor allem über CYP3A4 und Cytochrom P450 3A5 (CYP3A5) erfolgt. Im Rahmen einer klinischen pharmakokinetischen Studie mit Patienten hatte die Anwendung zusammen mit 200 mg Itraconazol zweimal täglich (einem starken CYP3A4-Inhibitor) keinen klinisch signifikanten Effekt auf die Osimertinib-Exposition (Fläche unter der Kurve (AUC) erhöhte sich um 24% und die C<sub>max</sub> ging um 20% zurück). Aus diesem Grund ist es unwahrscheinlich, dass CYP3A4-Inhibitoren die Osimertinib-Exposition beeinflussen. Weitere katalysierende Enzyme wurden nicht identifiziert.

*Wirkstoffe, die die Konzentration von Osimertinib im Plasma reduzieren können*

In einer klinischen pharmakokinetischen Studie mit Patienten wurde die AUC von Osimertinib im *Steady state* um 78% reduziert, wenn es zusammen mit Rifampicin (600 mg täglich für 21 Tage) angewendet wurde. In ähnlicher Weise wurde die Exposition des Metaboliten AZ5104 um 82% (AUC) bzw. um 78% ( $C_{\max}$ ) reduziert. Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren (z.B. Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin) und TAGRISSO® zu vermeiden. Mäßige CYP3A4-Induktoren (z.B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil) können ebenfalls die Osimertinib-Exposition reduzieren und sollten mit Vorsicht angewendet oder nach Möglichkeit vermieden werden. Es sind keine klinischen Daten verfügbar, um eine Dosisanpassung von TAGRISSO® zu empfehlen. Die Anwendung zusammen mit Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

*Auswirkungen von Wirkstoffen zur Magensäurehemmung auf Osimertinib*

In einer klinischen pharmakokinetischen Studie führte eine gleichzeitige Gabe von Omeprazol nicht zu klinisch relevanten Veränderungen der Osimertinib-Exposition. Arzneimittel, die eine Veränderung des pH-Werts im Magen bewirken, können ohne Einschränkung gemeinsam mit TAGRISSO® angewendet werden.

*Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch TAGRISSO® verändert werden können*

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Osimertinib ein kompetitiver Inhibitor von BCRP-Transportern ist.

In einer klinischen PK-Studie erhöhte die gleichzeitige Gabe von TAGRISSO® und Rosuvastatin (sensitives BCRP-Substrat) die AUC und  $C_{\max}$  von Rosuvastatin um 35% bzw. 72%. Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, deren Disposition von BCRP abhängt und die eine enge therapeutische Breite haben, sollten engmaschig auf Anzeichen einer veränderten Verträglichkeit der Begleitmedikation infolge einer erhöhten Exposition unter der Behandlung mit TAGRISSO® beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

In einer klinischen PK-Studie reduzierte die gleichzeitige Gabe von TAGRISSO® und Simvastatin (sensitives CYP3A4-Substrat) die AUC und  $C_{\max}$  von Simvastatin um 9% bzw. 23%. Diese Veränderungen sind gering und wahrscheinlich nicht klinisch relevant. Klinische PK-Wechselwirkungen mit CYP3A4-Substraten sind unwahrscheinlich. Pregnan-X-Rezeptor (PXR)-regulierte Enzym-Interaktionen außer CYP3A4 wurden nicht untersucht. Das Risiko einer reduzierten Exposition hormonaler Kontrazeptiva kann nicht ausgeschlossen werden.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)**

### ***Kontrazeption für Männer und Frauen***

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, eine Schwangerschaft während der Therapie mit TAGRISSO<sup>®</sup> zu vermeiden. Patienten sollte geraten werden, nach Abschluss der Behandlung mit diesem Arzneimittel in der darauffolgenden Zeit für eine wirksame Kontrazeption zu sorgen: Frauen mindestens 2 Monate lang und Männer mindestens 4 Monate lang. Ein Risiko durch eine reduzierte Exposition hormonaler Kontrazeptiva kann nicht ausgeschlossen werden.

### ***Schwangerschaft***

Für die Anwendung von Osimertinib bei schwangeren Frauen liegen keine oder nur begrenzte Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (Embryoletalität, vermindertes fetales Wachstum und Neugeborenensterblichkeit, siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Basierend auf dem Wirkmechanismus und auf präklinischen Daten könnte Osimertinib den Fötus schädigen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. TAGRISSO<sup>®</sup> sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Patientin erfordert die Behandlung mit Osimertinib.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Osimertinib oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Es liegen unzureichende Daten zum Übergang von Osimertinib oder seiner Metaboliten in die Muttermilch bei Tieren vor. Osimertinib und seine Metabolite wurden jedoch in den gesäugten Jungtieren nachgewiesen. Das Wachstum und Überleben der Nachkommen wurde beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit TAGRISSO<sup>®</sup> unterbrochen werden.

### ***Fertilität***

Es liegen keine Daten zu den Wirkungen von TAGRISSO<sup>®</sup> auf die Fertilität beim Menschen vor. Ergebnisse aus Tierstudien haben Effekte von Osimertinib an männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorganen sowie eine mögliche Beeinträchtigung der Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation)**

TAGRISSO<sup>®</sup> hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**Nebenwirkungen****(Abschnitt 4.8 der Fachinformation)*****Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die Sicherheitsdaten von TAGRISSO® basieren auf der Exposition von 411 Patienten mit zuvor behandeltem T790M-mutations-positivem NSCLC, die eine Dosierung von 80 mg täglich erhielten. Vergleichende Sicherheitsdaten aus randomisierten klinischen Studien sind bisher nicht verfügbar. Die meisten Nebenwirkungen wiesen einen Schweregrad von 1 oder 2 auf. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) waren Diarrhö (42%) und Ausschlag (24%). Unerwünschte Ereignisse des Grades 3 und 4 traten in beiden Studien zusammengenommen bei 26% bzw. 1,2% der Patienten auf. Bei 2,2% der Patienten, die einmal täglich TAGRISSO® 80 mg erhielten, wurde die Dosis aufgrund von UAWs reduziert. 3,2% der Therapien wurden aufgrund von Nebenwirkungen oder abnormalen Laborwerten abgebrochen.

Tabelle 3-25: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet in AURA-Studien

MedDRA-SOC	MedDRA-Term	CIOMS-Kategorie/Häufigkeit insgesamt(alle CTCAE-Grade) <sup>a</sup>	Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE-Grades 3–4
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Interstitielle Lungen-erkrankung <sup>b</sup>	Häufig (2,7%) <sup>c</sup>	0,7%
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig (42%)	1%
	Stomatitis	Sehr häufig (12%)	0%
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes	Hautausschlag <sup>d</sup>	Sehr häufig (41%)	0,5%
	Trockene Haut <sup>e</sup>	Sehr häufig (31%)	0%
	Paronychie <sup>f</sup>	Sehr häufig (25%)	0%
	Pruritus	Sehr häufig (14%)	0%
Untersuchungen (Befunde basierend auf Testergebnissen, die als Veränderung des CTCAE-Grades gemeldet wurden)	Verminderte Thrombozyten-zahl <sup>g</sup>	Sehr häufig (54%)	1,2%
	Verminderte Leukozytenzahl <sup>g</sup>	Sehr häufig (67%)	1,2%
	Verminderte Neutrophilenzahl <sup>g</sup>	Sehr häufig (33%)	3,4%
Kumulative Daten aus den Studien AURA-Extension (Phase II) und AURA2; dargestellt werden nur Ereignisse bei Patienten, die mindestens eine TAGRISSO®-Dosis erhalten haben.			
a: Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute, Version 4.0.			
b: Einschließlich aller gemeldeten Fälle unter dem Oberbegriff: Interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis.			
c: Vier Ereignisse des CTCAE-Schweregrades 5 (tödlich) wurden berichtet.			
d: Einschließlich aller unter dem Oberbegriff Hautausschlag gemeldeten UE: Ausschlag, generalisierter Ausschlag, erythematöser Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, pustulöser Ausschlag, Erythema, Follikulitis, Akne, Dermatitis und akneiforme Dermatitis.			

MedDRA-SOC	MedDRA-Term	CIOMS-Kategorie/Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE-Grade) <sup>a</sup>	Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE-Grades 3–4
<p>e: Einschließlich aller gemeldeten Fälle unter dem Oberbegriff: trockene Haut, Hautfissuren, Xerosis, Ekzem.</p> <p>f: Einschließlich aller gemeldeten Fälle unter dem Oberbegriff: Nagelbettkrankung, Nagelbettentzündung, Nagelbettempfindlichkeit, Nagelverfärbung, Nagelkrankheit, Nageldystrophie, Nagelinfektion, Nagelfurche, Onychoklasie, Onycholyse, Onychomadese, Paronychie.</p> <p>g: Stellt die Häufigkeit der Laborwertveränderungen dar, nicht die der gemeldeten unerwünschten Ereignisse.</p> <p>CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System Organ Class, UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

### **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

#### *Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)*

In den Phase-II-Studien betrug die ILD-Inzidenz 6,2% bei Patienten japanischer Herkunft, 1,2% bei Patienten nicht-japanischer asiatischer Herkunft und 2,4% bei nicht-asiatischen Patienten. Die mediane Zeit bis zum Eintritt einer ILD oder ILD-ähnlicher Nebenwirkungen betrug 2,7 Monate (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### *Verlängerung des QTc-Intervalls*

Von den 411 Patienten in AURAex und AURA2 kam es bei einem Patienten (unter 1%) zu einer QTc-Zeit über 500 ms und 11 Patienten (2,7%) wiesen einen QTc-Anstieg von über 60 ms gegenüber dem Ausgangswert auf. Eine pharmakokinetische Analyse mit TAGRISSO<sup>®</sup> prognostizierte eine konzentrationsabhängige Erhöhung der QTc-Verlängerung. Arrhythmien wurden weder im Rahmen von AURAex noch von AURA2 berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

#### *Ältere Patienten*

Von der Gesamtanzahl der Patienten in klinischen Studien zu Osimertinib (n=411) waren 46% 65 Jahre und älter, von denen 13% 75 Jahre und älter waren. Im Vergleich zu jüngeren Teilnehmern (<65 Jahre) kam es bei mehr Patienten  $\geq 65$  Jahren zu Nebenwirkungen, die zu einer Dosisanpassung (Unterbrechung oder Dosisenkung) der Studienmedikation führten (23% gegenüber 17%). Die Art der unerwünschten Ereignisse war ähnlich und unabhängig vom Alter. Bei älteren Patienten kam es zu mehr Nebenwirkungen des Grades 3 oder höher als bei jüngeren Patienten (32% gegenüber 28%). Zwischen diesen Teilnehmern und jüngeren Teilnehmern wurde insgesamt kein Unterschied in der Wirksamkeit festgestellt.

### **Überdosierung**

#### **(Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

In klinischen Studien der Phase I und II wurde eine begrenzte Anzahl von Patienten mit TAGRISSO<sup>®</sup> mit einer Dosierung von bis zu 240 mg täglich ohne dosisbegrenzende Toxizitäten behandelt. In diesen Studien traten im Vergleich zur 80-mg-Dosis bei Patienten, die täglich mit TAGRISSO<sup>®</sup>-Dosen von 160 mg und 240 mg behandelt wurden, eine Zunahme in der Häufigkeit und im Schweregrad einiger typischer EGFR-induzierter unerwünschter Arzneimittelwirkungen auf (hauptsächlich Diarrhö und Hautausschlag). Es

liegen begrenzte Erfahrungen zur versehentlichen Überdosierung beim Menschen vor. In allen Fällen handelte es sich um einzelne Ereignisse, bei denen Patienten aus Versehen eine zusätzliche Tagesdosis von TAGRISSO® einnahmen, ohne dass es zu klinischen Folgen kam.

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.

**Dauer der Haltbarkeit****(Abschnitt 6.3 der Fachinformation)**

18 Monate

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung****(Abschnitt 6.4 der Fachinformation)**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung****(Abschnitt 6.6 der Fachinformation)**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Daher ergeben sich keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Anhänge IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der EPAR-Produktinformation zu TAGRISSO® führen aus:

„[...]“

#### **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

#### **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

[...]“

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, die gemäß der Zulassung mit Osimertinib behandelt werden.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Folgende Angaben zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“ wurden dem Anhang IV der EPAR-Produktinformation von TAGRISSO® entnommen:

#### **„Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur:**

- Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“

Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.“

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, die gemäß der Zulassung mit Osimertinib behandelt werden.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-26: EU-Risk Management Plan - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßig	zusätzlich
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation adressiert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8):</p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 4.2</b> (<i>Dosierung und Art der Anwendung</i>):</p> <p>Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO® bei Auftreten einer ILD/Pneumonitis (siehe Tabelle 1 der Fachinformation)</p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 4.4</b> (<i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>):</p> <p><u>Interstitielle Lungenerkrankung</u></p> <p>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. Die meisten Fälle verbesserten sich nach einer Behandlungsunterbrechung oder gingen ganz zurück. Patienten mit einer Vorgeschichte einer ILD, einer arzneimittelinduzierten ILD, einer Strahlenpneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder Patienten mit Anzeichen einer aktiven ILD wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).</p> <p>Bei 2,9% der 1.221 Patienten, die TAGRISSO® in klinischen Studien erhielten, wurden eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z.B. Pneumonitis) beobachtet, die bei 0,3% der Patienten tödlich verliefen. ILD oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen wurden bei 11/411 (2,7%) der Patienten berichtet, die in den beiden Phase-II-Studien mit TAGRISSO® behandelt wurden. In 0,7% der Fälle handelte es sich um Nebenwirkungen des Grades 3 oder 4; 1% verlief tödlich. Die ILD-Inzidenz betrug bei Japanern 6,2%, bei Asiaten 1,2% und bei Patienten nicht-asiatischer Herkunft 2,4%. (Siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).</p> <p>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</p>	Keine

Sicherheits- bedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßig	zusätzlich
	<p>TAGRISO® dauerhaft abgesetzt und eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung eingeleitet werden.</p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 4.8</b> (Nebenwirkungen):</p> <p>In Tabelle 2 der Fachinformation ist ILD mit der Häufigkeitsangabe „häufig“ aufgeführt. Zusätzlich werden folgende Angaben gemacht:</p> <p><u>Interstitielle Lungenerkrankung</u></p> <p>In den Phase-II-Studien betrug die ILD-Inzidenz 6,2% bei Patienten japanischer Herkunft, 1,2% bei Patienten nicht-japanischer asiatischer Herkunft und 2,4% bei nicht-asiatischen Patienten. Die mediane Zeit bis zum Eintritt einer ILD oder ILD-ähnlicher Nebenwirkungen betrug 2,7 Monate (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p>	
QT-Verlängerung	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation adressiert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1):</p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 4.2</b> (Dosierung und Art der Anwendung):</p> <p>Dosisanpassung von TAGRISO® bei Nebenwirkungen (siehe Tabelle 1 der Fachinformation):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>QTc-Intervall über 500 ms in mindestens 2 separaten EKGs:</i> Unterbrechung der Behandlung mit TAGRISO®, bis das QTc-Intervall unter 481 ms liegt oder auf den QTc-Ausgangswert zurückgegangen ist, falls dieser größer oder gleich 481 ms war, anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit verringerter Dosis (40 mg)</li> <li>• <i>Verlängerung des QTc-Intervalls mit Anzeichen/Symptomatik einer schwerwiegenden Arrhythmie:</i> Dauerhaftes Absetzen von TAGRISO®</li> </ul> <p><b>Fachinformation Abschnitt 4.4</b> (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):</p> <p><u>Verlängerung des QTc-Intervalls</u></p> <p>Bei Patienten, die mit TAGRISO® behandelt werden, kommt eine Verlängerung des QTc-Intervalls vor. Eine QTc-Verlängerung kann zu einem erhöhten Risiko von ventrikulären Arrhythmien (z.B. Torsade de pointes) oder plötzlichem Tod führen. In den Studien AURAex und AURA2 wurden keine Arrhythmien gemeldet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten mit klinisch bedeutsamen Anomalitäten beim Herzrhythmus und bei der Reizleitung, wie sie im Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) gemessen werden (z.B. QTc-Intervall größer als 470 ms), wurden aus diesen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).</p> <p>Bei Patienten mit kongenitalem Long-QT-Syndrom sollte die Anwendung von Osimertinib nach Möglichkeit vermieden werden. Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, Elektrolytstörungen oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, sollte eine regelmäßige EKG- und Elektrolyt-Überwachung durchgeführt werden. Bei Patienten mit einem QTc-Intervall über 500 ms in mindestens 2 separaten EKGs sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis das QTc-Intervall unter 481 ms liegt oder auf den Ausgangswert zurückgegangen ist,</p>	Keine

Sicherheits- bedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßig	zusätzlich
	<p>falls dieser größer oder gleich 481 ms war. Anschließend kann die Behandlung mit TAGRISSO® mit verringerter Dosis wieder aufgenommen werden, wie in Tabelle 1 beschrieben. 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.</p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 4.8</b> (Nebenwirkungen): <u>Verlängerung des QTc-Intervalls</u></p> <p>Von den 411 Patienten in AURAex und AURA2 kam es bei einem Patienten (unter 1%) zu einer QTc-Zeit über 500 ms und 11 Patienten (2,7%) wiesen einen QTc-Anstieg von über 60 ms gegenüber dem Ausgangswert auf. Eine pharmakokinetische Analyse mit TAGRISSO® prognostizierte eine Konzentration-abhängige Erhöhung der QTc-Verlängerung. Arrhythmien wurden weder im Rahmen von AURAex noch von AURA2 berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).</p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 5.1</b> (Pharmakodynamische Eigenschaften) <u>Kardiale Elektrophysiologie</u></p> <p>Das Risiko für eine durch Osimertinib hervorgerufene Verlängerung des QTc-Intervalls wurde mit 210 Patienten bewertet, die im Rahmen von AURA2 täglich 80 mg Osimertinib erhielten. Nach Gabe einer Einzeldosis und im Steady State wurden anhand der Ergebnisse aus seriellen EKGs die Wirkung von Osimertinib auf das QTc-Intervall bewertet. Eine pharmakokinetische Analyse prognostizierte bei 80 mg eine arzneistoffinduzierte Verlängerung des QTc-Intervalls von 14 ms mit einer Obergrenze von 16 ms (90%-KI).</p>	
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Entwicklungs- biologische Toxizität	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation adressiert (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3):</p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 4.6</b> (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) <u>Kontrazeption für Männer und Frauen</u></p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, eine Schwangerschaft während der Therapie mit TAGRISSO® zu vermeiden. Patienten sollte geraten werden, nach Abschluss der Behandlung mit diesem Arzneimittel in der darauffolgenden Zeit für eine wirksame Kontrazeption zu sorgen: Frauen mindestens 2 Monate lang und Männer mindestens 4 Monate lang. Ein Risiko durch eine reduzierte Exposition hormonaler Kontrazeptiva kann nicht ausgeschlossen werden.</p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>Für die Anwendung von Osimertinib bei schwangeren Frauen liegen keine oder nur begrenzte Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (Embryoletalität, vermindertes fetales Wachstum und Neugeborenensterblichkeit, siehe Abschnitt 5.3</p>	keine

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßig	zusätzlich
	<p>der Fachinformation). Basierend auf dem Wirkmechanismus und auf präklinischen Daten könnte Osimertinib den Fötus schädigen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. TAGRISSO® sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Patientin erfordert die Behandlung mit Osimertinib.</p> <p><b>Stillzeit</b></p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Osimertinib oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Es liegen unzureichende Daten zum Übergang von Osimertinib oder seiner Metaboliten in die Muttermilch bei Tieren vor. Osimertinib und seine Metabolite wurden jedoch in den gesäugten Jungtieren nachgewiesen. Das Wachstum und Überleben der Nachkommen wurde beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).</p> <p>Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit TAGRISSO® unterbrochen werden.</p> <p><b>Fertilität</b></p> <p>Es liegen keine Daten zu den Wirkungen von TAGRISSO® auf die Fertilität beim Menschen vor. Ergebnisse aus Tierstudien haben Effekte von Osimertinib an männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorganen sowie eine mögliche Beeinträchtigung der Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).</p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 5.3</b> (Präklinische Daten zur Sicherheit):</p> <p>Präklinische Daten zeigen, dass Osimertinib und sein Metabolit (AZ5104) den h-ERG-Kanal inhibiert. Eine QTc-Verlängerung kann nicht ausgeschlossen werden.</p>	
Schwere Hautreaktionen	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation adressiert (siehe Abschnitt 4.2):</p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 4.2</b> (Dosierung und Art der Anwendung):</p> <p>Dosisanpassung von TAGRISSO® bei Nebenwirkungen (siehe Tabelle 1 der Fachinformation):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Nebenwirkung Grad 3 oder höher:</i> Unterbrechung der Behandlung mit TAGRISSO® für bis zu 3 Wochen</li> <li>• <i>Falls eine Nebenwirkung Grad 3 oder höher sich auf Grad 0-2 verbessert, nachdem TAGRISSO® für bis zu 3 Wochen abgesetzt wurde</i> Behandlung mit TAGRISSO® kann mit derselben Dosis (80 mg) oder einer niedrigeren Dosis (40 mg) wiederaufgenommen werden</li> <li>• <i>Eine Nebenwirkung Grad 3 oder höher, die sich nicht auf Grad 0-2 verbessert, nachdem TAGRISSO® für bis zu 3 Wochen abgesetzt wurde</i> Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO®</li> </ul>	Keine
Schwere Diarrhö	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation adressiert (siehe Abschnitt 4.2):</p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 4.2</b> (Dosierung und Art der Anwendung):</p>	Keine

Sicherheits- bedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßig	zusätzlich
	<p>Dosisanpassung von TAGRISSO® bei Nebenwirkungen (siehe Tabelle 1 der Fachinformation):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Nebenwirkung Grad 3 oder höher:</i> Unterbrechung der Behandlung mit TAGRISSO® für bis zu 3 Wochen</li> <li>• <i>Falls eine Nebenwirkung Grad 3 oder höher sich auf Grad 0-2 verbessert, nachdem TAGRISSO® für bis zu 3 Wochen abgesetzt wurde</i> Behandlung mit TAGRISSO® kann mit derselben Dosis (80 mg) oder einer niedrigeren Dosis (40 mg) wiederaufgenommen werden</li> <li>• <i>Eine Nebenwirkung Grad 3 oder höher, die sich nicht auf Grad 0-2 verbessert, nachdem TAGRISSO® für bis zu 3 Wochen abgesetzt wurde</i> Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO®</li> </ul>	
Okulartoxizität	Keine	Keine
Hepatotoxizität	Keine	Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Langfristige Behandlung mit Osimertinib	Keine	Keine
Anwendung während der Stillzeit	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation adressiert (siehe Abschnitt 4.6):</p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 4.6</b> (<i>Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</i>):</p> <p><u>Stillzeit</u></p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Osimertinib oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Es liegen unzureichende Daten zum Übergang von Osimertinib oder seiner Metaboliten in die Muttermilch bei Tieren vor. Osimertinib und seine Metabolite wurden jedoch in den gesäugten Jungtieren nachgewiesen. Das Wachstum und Überleben der Nachkommen wurde beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).</p> <p>Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit TAGRISSO® unterbrochen werden.</p>	Keine
Anwendung bei schwerer Niereninsuffizienz	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation adressiert (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2):</p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 4.2</b> (<i>Dosierung und Art der Anwendung</i>):</p> <p><u>Eingeschränkte Nierenfunktion</u></p> <p>Bei Patienten mit leichter und mittlerer Einschränkung der Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Für Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion liegen begrenzte Daten vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance (CrCl) &lt;15 ml/min, berechnet mittels der Cockcroft-Gault-Formel) oder bei Dialysepatienten wurden nicht untersucht. Die Behandlung von Patienten mit schwerer und terminaler Niereninsuffizienz sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p>	Keine

Sicherheits- bedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßig	zusätzlich
	<p><b>Fachinformation Abschnitt 5.2</b> (Pharmakokinetische Eigenschaften)</p> <p><u>Eingeschränkte Nierenfunktion</u></p> <p>Eine pharmakokinetische Studie mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde nicht durchgeführt. Eine populationsbezogene pharmakokinetische Datenanalyse mit 330 Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 60 bis &lt;90 ml/min), 149 Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 30 bis &lt;60 ml/min), 3 Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 15 bis &lt;30 ml/min) und 295 Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl ≥90 ml/min) zeigte bei allen Patienten eine ähnliche Osimertinib-Konzentration. Schwerwiegende Nierenfunktionsstörungen können die Elimination von Arzneimitteln beeinflussen, die hepatisch eliminiert werden. Patienten mit einer CrCl unter 15 ml/min wurden nicht in die klinischen Studien eingeschlossen.</p>	
Anwendung bei mittlerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation adressiert (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2):</p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 4.2</b> (Dosierung und Art der Anwendung):</p> <p><u>Eingeschränkte Leberfunktion</u></p> <p>Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin &lt; Obergrenze des Normbereichs (upper limit of normal, ULN) und Aspartataminotransferase (AST) zwischen dem 1- und 1,5-fachen des ULN oder Gesamt-Bilirubin zwischen dem 1- und 1,5-fachen des ULN und beliebiger AST-Wert) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Jedoch sollte die Anwendung bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels wurde bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht. Bis zum Vorliegen zusätzlicher Daten wird die Anwendung bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 5.2</b> (Pharmakokinetische Eigenschaften):</p> <p><u>Eingeschränkte Leberfunktion</u></p> <p>Osimertinib wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Folglich kann es bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zu höheren Expositionen kommen. Eine pharmakokinetische Studie mit Probanden mit eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht durchgeführt. Eine populationsbezogene pharmakokinetische Datenanalyse zeigte keinen Zusammenhang zwischen Leberfunktionsmarkern (ALT, AST, Bilirubin) und Osimertinib-Exposition. Es zeigte sich, dass das Serumalbumin als Marker für eine eingeschränkte Leberfunktion einen Einfluss auf die PK von Osimertinib hat. Aus den durchgeführten klinischen Studien wurden Patienten mit AST- oder ALT-Werten &gt; 2,5-fach der Obergrenze des ULN oder &gt; 5,0-fach des ULN aufgrund einer zugrundeliegenden Malignität oder mit Gesamtbilirubinwerten &gt; 1,5-fach des ULN ausgeschlossen. Basierend auf einer pharmakokinetischen Analyse von 44 Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion und 330 Patienten mit normaler Leberfunktion waren die Osimertinib-Expositionen ähnlich. Es liegen begrenzte Daten über Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitt 4.2).</p>	Keine

Sicherheits- bedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßig	zusätzlich
Anwendung bei Patienten mit ECOG PS $\geq 2$	Keine	Keine
Anwendung bei Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen	Keine	Keine
Potenzial für Wechselwirkungen zwischen Osimertinib und nicht-CYP3A4-vermittelten PXR-Substraten	Keine	Keine
Potenzial für Transporter-Inhibition	Keine	Keine
Potenzial für P-gp-Inhibition	Keine	Keine
Orale Bioverfügbarkeit (absolut) von Osimertinib	Keine	Keine
Anwendung bei älteren Patienten ( $\geq 75$ Jahre)	Keine	Keine
AST: Aspartataminotransferase, CrCl: Kreatinin-Clearance, ECOG: European Cooperative Oncology Group, EKG: Elektrokardiogramm, ILD: Interstitielle Lungenerkrankung, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, min: Minute, ml: Milliliter, ms: Millisekunde, PS: Performance Status, QTc: Frequenzkorrigiertes QT-Intervall, ULN: Upper Limit of Normal Quelle: Fachinformation TAGRISSO® 2016 (1), CHMP Assessment Report (2)		

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, die gemäß der Zulassung mit Osimertinib behandelt werden.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Fachinformation von TAGRISSO<sup>®</sup> sowie Informationen aus dem CHMP Assessment Report beschreiben eine qualitätsgesicherte Anwendung gemäß den Vorgaben der European Medicines Agency und bildeten entsprechend die Grundlage für diesen Abschnitt.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO<sup>®</sup> 40 mg & 80 mg Filmtabletten (Osimertinib) [Stand: Februar 2016]. 2016.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP assessment report, TAGRISSO<sup>®</sup>. Procedure No. EMEA/H/C/004124/0000. 2015.