

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Osimertinib (TAGRISSO®)*

AstraZeneca GmbH

## **Modul 3 B**

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

*„Patienten ohne vorangegangene 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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	80
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	87
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	89
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	91
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	94
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	94
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	103
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	104
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	105
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	112
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	112
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	113

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Klinische TNM-Klassifikation (UICC 7. Auflage) .....	17
Tabelle 3-2: Krankheitsstadien des NSCLC gemäß UICC und IASLC.....	18
Tabelle 3-3: Definitionen des ECOG PS.....	20
Tabelle 3-4: Häufigkeit von Initialsymptomen bei einem Lungenkarzinom .....	21
Tabelle 3-5: Ausbreitungsdiagnostik nach der Leitlinie der DGHO zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen .....	22
Tabelle 3-6: Altersspezifische Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2011 .....	30
Tabelle 3-7: Geschlechtsspezifische Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2011 .....	30
Tabelle 3-8: Altersspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2011 .....	31
Tabelle 3-9: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2011 .....	31
Tabelle 3-10: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in den Jahren 2016 bis 2021 .....	32
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	33
Tabelle 3-12: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	39
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	68
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	72
Tabelle 3-20: 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) .....	75

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	80
Tabelle 3-22: Sonstige GKV-Leistungen.....	85
Tabelle 3-23: Empfehlungen zur Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen .....	95
Tabelle 3-24: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet in AURA <sup>a</sup> -Studien.....	101
Tabelle 3-25: EU-Risk Management Plan - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung.....	105

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: NSCLC-Stadien IIIb und IV .....	19
Abbildung 3-2: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation von Osimertinib.....	34

**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
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the curve)
BCRP	Resistenzprotein bei Brustkrebs (Breast Cancer Resistance Protein)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSC	Bestmögliche Behandlung (Best Supportive Care)
CD47	Gruppen immunphänotypischer Oberflächenmerkmale von Zellen (Cluster of Differentiation 47)
CHMP	Komitee für Arzneimittel für den Gebrauch am Menschen (Committee for Medicinal Products for Human Use)
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
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (Allgemeinzustand)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor
EKG	Elektrokardiogramm

EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EML4	Echinoderm microtubule-associated-protein like 4
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
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
kg	Kilogramm
l	Liter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
min	Minute
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
ms	Millisekunde
MRT	Magnetresonanztomografie
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
NCI	Nationales Krebsinstitut (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
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	C-ROS Oncogene 1
RTK	Rezeptortyrosinkinasen
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
v.a.	Vor allem
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WT	Wildtyp
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
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-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).

Das unter Kodierung B des vorliegenden Dossiers untersuchte Teilanwendungsgebiet umfasst Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer *de novo* T790M-Mutation, die nicht mit einem EGFR Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden. Für diese Patientenpopulation werden die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) benannt:

#### 1) Nicht vorbehandelte Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation:

Gefitinib *oder* Erlotinib *oder* Afatinib  
(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)

*oder*

Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0,1 oder 2:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

*oder*

- Carboplatin<sup>1</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie)

Patienten mit ECOG PS 2:

- alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

---

<sup>1</sup> Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch in der GKV off-label für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie, relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) verordnet werden. (1)

**2) Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer *de novo* T790M-Mutation:**

- Docetaxel *oder* Pemetrexed  
(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

*oder*

- Gefitinib *oder* Erlotinib  
(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)  
Afatinib wurde nicht als zVT für die Patientengruppe der mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie vorbehandelten Patienten benannt, da die Leitlinie bei diesen Patienten nicht eindeutig auf Afatinib verweist und sich kein Zusatznutzen in der „Frühen Nutzenbewertung nach Fristablauf“ gezeigt hat (2).

Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist:

- Best Supportive Care (BSC)

**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) ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden (3, 4).

Für Patienten, die noch keine Tyrosinkinase (TKI)-Behandlung erhalten 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 (3, 4).

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

*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 den Protokollen zu den Beratungsgesprächen (3, 4).

### 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. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage VI: Off-Label-Use Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), Kombinationstherapie, Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers. 2014;17.07.2014.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahren Afatinib (Neubewertung nach Fristablauf). 2015.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beratungsanforderung 2015-B-014: Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV. 2015.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-188. 2016.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem 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 (10), die u.a. permanente Schädigungen der Desoxyribonukleinsäure (DNA) 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 3-1 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 3-1: 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 Disse</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 3-2 zusammengefasst.

Tabelle 3-2: Krankheitsstadien des NSCLC gemäß UICC und IASLC

Krankheitsstadium	T-Deskriptor	N-Deskriptor	M-Deskriptor
Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium Ia	T1a oder T1b	N0	M0
Stadium Ib	T2a	N0	M0
Stadium IIa	T1a, T1b oder T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stadium IIb	T2b	N1	M0
	T3 oder T3 <sub>Satell</sub>	N0	M0
Stadium IIIa	T1 oder T2	N2	M0
	T3	N1 oder N2	M0
	T3 <sub>Satell</sub>	N1 oder N2	M0
	T4 <sub>Inv</sub>	N0 oder N1	M0
	T4 <sub>Ipsi Nod</sub>	N0 oder N1	M0
Stadium IIIb	T4 <sub>Inv</sub> oder T4 <sub>Ipsi Nod</sub>	N2	M0
	T <sub>Any</sub>	N3	M0
Stadium IV	T <sub>Any</sub>	N <sub>Any</sub>	M1a <sub>Contr Nod</sub> , M1a <sub>PIDissem</sub> oder M1b

Quelle: Detterbeck et al. 2009 (15)

Die Stadien IIIb (T4<sub>Inv</sub>/N2; T4<sub>Ipsi Nod</sub>/N2; T<sub>Any</sub>/N3) und IV (M1a<sub>Contr Nod</sub>; M1a<sub>PIDissem</sub>; M1b) 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).

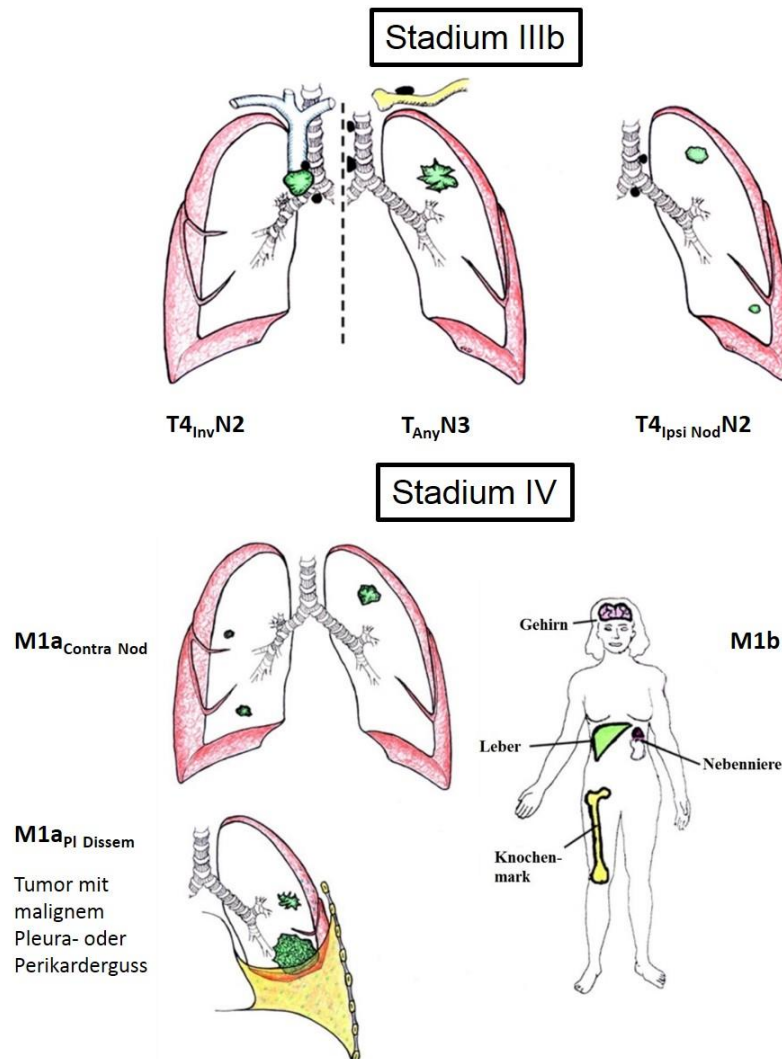


Abbildung 3-1: NSCLC-Stadien IIIb und IV  
modifiziert nach Detterbeck et al. 2009 (15)

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 5-Punkteskala beschrieben werden (17). Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen PS erfolgt in Tabelle 3-3.

Tabelle 3-3: 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 3-4) (8).

Tabelle 3-4: 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%
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, 8). Als Folge einer intrathorakalen Tumorausbreitung unter Beteiligung lokaler 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 vor allem 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 anderen Gründen 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, 8). 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 3-5) wird vor allem die häufige Metastasierung in Lymphknoten, ipsi- und kontralaterale Lungenbereiche, Skelett, Leber, Nebenniere und Zentrales Nervensystem (ZNS) berücksichtigt (7).

Tabelle 3-5: 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 endobronchialer 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 Leberrand)	Falls PET-CT nicht durchführbar
MRT (Ganzkörper)	Falls PET-CT nicht möglich; (bei fehlendem kurativen Therapieanspruch nicht indiziert)
EUS/EBUS: endobronchialer oder endoösophagealer Ultraschall mit Feinnadelbiopsie, CT: Computertomografie, MRT: Magnetresonanztomografie, PET-CT: Positronenemissionstomografie mit Computertomografie Quelle: DGHO 2015 (7)	

Neben dem Staging der Erkrankung findet auch eine phänotypische Charakterisierung des Tumors statt. Die histologische Untersuchung von formalinfixiertem 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 zusätzlich durchgeführter 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 Exzusat oder

Biopsien bei nicht operablen Tumoren sind daher eine Grundvoraussetzung für die Diagnosesicherung und für eine präzise histologische und molekulargenetische Charakterisierung des Tumors (siehe unten).

Krebs entsteht normalerweise über einen mehrstufigen Prozess, der sich über Jahrzehnte erstrecken kann. Dieser Prozess wird durch die progressive Akkumulation von Mutationen und epigenetischen Anomalitäten bei der Expression von diversen Genen verursacht (24). 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 der Tumor zunehmend auch molekulargenetisch typisiert. Die Überexpression mutierter Gene kann beispielsweise mittels Immunhistochemie nachgewiesen werden, eine Chromosomentranslokation mithilfe der 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 Multiplexverfahren), 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, 25, 26).

### **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, 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 (*del19*) 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 Ansprechrate, 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, 27). 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, auch als Gate-Keeper-Mutation bezeichnet) 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.

Ein Tumor kann ein heterogenes Expressionsmuster für EGFR aufweisen und infolgedessen ein variierendes Ansprechen auf eine EGFR TKI-Therapie zeigen. Aufgrund der Heterogenität des Tumorgewebes können einige Tumorzellen einen Wildtyp-EGFR (WT) aufweisen oder EGF-Rezeptoren mit einer T790M-Gate-Keeper-Mutation exprimieren, wohingegen andere Zellen zwar EGFR-mutations-positiv sein können, aber ohne T790M-Austausch im Rezeptor. EGFR TKI der ersten und zweiten Generation (Erlotinib, Gefitinib und Afatinib) zeigen hauptsächlich inhibierende Effekte bei Tumorzellen mit aktivierenden EGFR-Mutationen (z.B. L858R-Austausch oder *del19*), bei denen aber keine Gate-Keeper-Mutation vorliegt (43). Bei einer T790M-Mutation ist die Wirksamkeit der TKI in den zugelassenen therapeutischen Dosierungen nicht mehr oder nur eingeschränkt gegeben, wie



aus präklinischen Untersuchungen hervorgeht (44). Dieses wird auf die räumliche Strukturveränderung durch den Aminosäureaustausch an der ATP-Bindungstasche des EGFR und einer damit erniedrigten Bindungsaffinität für TKI zurückgeführt (43, 45). Im Gegensatz dazu erlaubt die chemische Struktur von Osimertinib, dass die Substanz auch an der sterisch veränderten ATP-Bindungstasche des Rezeptors mit einer T790M-Gate-Keeper-Mutation bindet und damit die Rezeptoraktivität hemmen kann (43, 45, 46). Auf Basis dieser molekularen Rationale, die sich auch in den vorliegenden klinischen Daten bestätigt, ist zu erwarten, dass Osimertinib bei Vorliegen einer T790M-Mutation wirksam ist.

### **Prävalenz der *de novo* T790M-Mutation und die Wahl einer geeigneten Therapie**

Die T790M-Mutation kann bei 50-60% (31) der Patienten, die während oder nach der Behandlung mit einem EGFR TKI eine Krankheitsprogression erlitten haben, nachgewiesen werden. Bei wenigen Patienten mit EGFR-mutations-positiven NSCLC liegt diese Mutation jedoch bereits detektierbar bei Diagnose vor, ohne dass die Patienten jemals zuvor mit einem TKI behandelt wurden (*de novo* T790M-Mutation oder TKI-naive EGFR T790M-mutations-positiv Tumore). Epidemiologische Angaben zu Patienten mit EGFR-mutierten Tumoren und einer *de novo* T790M-Mutation wurden bisher nur selten erhoben bzw. berichtet. Die entsprechenden Prävalenzangaben zu *de novo* EGFR T790M-mutations-positiven Tumoren unterscheiden sich zum Teil erheblich, abhängig von der untersuchten Patientenpopulation und dem verwendeten Sequenzierungsverfahren. Als aktuellste Literaturübersicht konnte die Arbeit von Yu et al. (2014) identifiziert werden, in der die Angaben zu einer *de novo* T790M-Mutation von <1% aller Lungenkarzinome (47), 1% aller EGFR-mutierten Lungenkarzinome (48), 25% aller Lungenkarzinome (49) bis hin zu 79% aller EGFR-mutierten Lungenkarzinome (50) reichen. Eigene retrospektive Analysen von Yu et al. kommen zu dem Ergebnis, dass bei 2% aller EGFR-mutierten Lungenkarzinome eine *de novo* T790M-Mutation vorliegt (51). Es wird ebenfalls diskutiert, dass ungefähr 0,5% der Patienten mit NSCLC Patienten, welche nie geraucht haben, eine Keimbahn-Mutation aufweisen. Dies steht gelegentlich im Kontext mit dem familiären Krebsyndrom. (52-54)

### **Zielpopulation**

Die in diesem Modul beschriebene Zielpopulation besteht aus EGFR TKI-naiven, erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR (46).

### 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.*

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. *del19* oder einer L858R-Punktmutation, gelten mittlerweile als eine distinkte Patientenpopulation (55, 56). In Deutschland können bei etwa 5-10% der Patienten mit NSCLC aktivierende EGFR-Mutationen nachgewiesen werden (38, 39).

#### Behandlungsoptionen bei Vorliegen einer EGFR-Mutation

Derzeit existiert für Patienten mit einer T790M-Mutation, deren Erkrankung nach einer Chemotherapie oder einer EGFR TKI-Behandlung mit Afatinib, Erlotinib oder Gefitinib weiter fortschreitet, keine Möglichkeit zur Eindämmung des Tumorwachstums, der damit einhergehenden Progression der Erkrankung und den oben genannten krankheitsbedingten Symptomen. Dadurch ist die Lebensqualität der Patienten massiv eingeschränkt. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens zusammen mit der Verbesserung der Schwere der Symptome (Schmerzen, Husten und Dyspnoe) war in Patientenumfragen den Befragten am wichtigsten (57, 58).

Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome zeigen ein heterogenes Genexpressionsmuster für EGFR. Es sind sowohl WT als auch EGFR mit Mutationen vorhanden. EGFR-Inhibitoren der zweiten Generation wie beispielsweise Afatinib hemmen nicht nur den mutierten EGFR, sondern auch WT und andere Rezeptortyrosinkinasen (RTK) (59). Über die Hemmung des WT-EGFR wird die endogene Funktion des Rezeptors beeinträchtigt. Dies stellt ein Risiko für Nebenwirkungen wie beispielsweise gastrointestinale Beschwerden (Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen) oder Hautreaktionen (Hautausschlag, trockene Haut, Juckreiz). Obwohl der irreversible EGFR-Inhibitor Afatinib grundsätzlich bei aktivierenden Mutationen (L858R oder *del19*) wirksam ist (60, 61), zeigt er bei der EGFR T790M-Population lediglich eine Ansprechrate von weniger als 10%, und das progressionsfreie Überleben beträgt weniger als 4 Monate (62). Eine Ursache hierfür kann sein, dass Afatinib die T790M-vermittelte Resistenz nicht überwinden kann, da hierfür präklinisch Konzentrationen notwendig sind, welche beim Menschen aufgrund dosislimitierender Toxizität im Zusammenhang mit der nicht-selektiven Hemmung des WT-EGFR nicht erreichbar sind (44, 62). EGFR-Inhibitoren der dritten Generation wie Osimertinib weisen hingegen eine hohe Selektivität für die EGFR mit Mutationen auf und zeigen keine Aktivitäten am WT-EGFR und anderen RTK. Diese verbesserte Selektivität birgt mechanistisch das Potenzial für minimierte Nebenwirkungen (63).

Neben den zielgerichteten EGFR TKI-Therapien stehen lediglich verschiedene platinbasierte Chemotherapiekombinationen mit teilweise schweren Nebenwirkungen wie hämatologischen Zytopenien, gastrointestinalen Beschwerden (Durchfall, Erbrechen, Appetitlosigkeit), dermatologischen Veränderungen (Rötung, allergischer Hautausschlag, Urtikaria) oder peripheren Neuropathien (64-74) zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC zur Verfügung. Geringe Ansprechraten und minimierte Effekte auf das progressionsfreie Überleben unter Chemotherapie zeigen die Grenzen dieser Behandlungsoptionen auf. In der LUX-Lung-3-Studie, bei der Afatinib gegenüber Cisplatin und Pemetrexed als Erstlinientherapie bei Patienten mit EGFR-mutations-positiven NSCLC verglichen wird, lässt sich eine objektive Ansprechraten unter Chemotherapie von 23% und unter Afatinib von 56% beobachten. Dies ist verbunden mit einer mittleren Dauer des Ansprechens von 5,5 Monaten unter Chemotherapie und 11,1 Monaten unter Afatinib. (75) In der European Tarceva versus Chemotherapy (EURTAC)-Studie, die Erlotinib gegenüber Chemotherapie verglich, lag die beste Gesamtansprechraten unter Chemotherapie bei 15% und unter Erlotinib bei 58% (76). Bei der Iressa Pan-Asia Study (IPASS)-Studie zeigten sich objektive Ansprechraten unter Chemotherapie von 47% und 71% unter Gefitinib bei EGFR-mutations-positiven Adenokarzinomen (77). Die objektive Ansprechraten bei Chemotherapie ist somit deutlich niedriger als diejenige, die in Studien von Osimertinib erzielt werden konnte. Würde man vom ungünstigsten Fall ausgehen, dass unter Osimertinib nur eine vergleichbare Wirksamkeit wie unter einer Chemotherapie erzielt werden würde, verfügt Osimertinib dennoch über ein besseres Sicherheitsprofil und wäre somit die bessere Therapieoption (78). In diesem Zusammenhang wird im Rahmen dieser Nutzbewertung in Modul 4A ein adjustierter Vergleich von Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie (Cisplatin+Pemetrexed) dargestellt, bei dem Osimertinib signifikant bessere Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse zeigt.

Im Gegensatz zu einer Chemotherapie, für die die Patienten bedingt durch die intravenöse Verabreichung in einer Klinik bzw. in einem onkologisches Zentrum behandelt werden müssen, ermöglicht die orale Darreichungsform von Osimertinib die Behandlung im häuslichen Umfeld. Darüber hinaus erfolgt die Einnahme von Osimertinib oral einmal täglich und unabhängig von den Mahlzeiten (46). Der Alltag der Patienten ist dadurch deutlich weniger beeinträchtigt.

Zusammenfassend zeigen alle vorangegangenen Studien, in denen Chemotherapie und EGFR TKI in der Erstlinie verglichen wurden, dass der Einsatz von EGFR TKI bessere Ergebnisse in Bezug auf Ansprechraten und progressionsfreies Überleben erzielt. Es ist daher zu erwarten, dass auch Osimertinib als hoch selektiver, irreversibler EGFR TKI als Erstlinienbehandlung für Patienten mit T790M-Mutation bessere Ergebnisse als die Chemotherapie zeigt. Osimertinib stellt somit eine weitere wertvolle Behandlungsoption für Patienten mit T790M-Mutation dar.

Demzufolge empfiehlt die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) einen breiten Einsatz von Osimertinib bei Patienten mit T790M-Mutation, unabhängig von der Therapielinie und der Vorbehandlung. Es wird jedoch erwartet, dass der Einsatz von

Osimertinib in der Erstlinie begrenzt ist, da die Prävalenz der T790M-Mutation ohne vorherige Behandlung mit einem EGFR TKI sehr niedrig ist (etwa 1,5%) und eine Testung auf Vorhandensein der Mutation daher nicht routinemäßig durchgeführt wird. (78)

Osimertinib ist sowohl ein starker irreversibler Inhibitor des einfachen mutierten EGF-Rezeptors als auch des T790M-mutierten EGF-Rezeptors. Hieraus lässt sich ableiten, dass Osimertinib das Potential hat, bei Patienten mit einfachen TKI-sensitivierenden Mutationen und bei Patienten mit einer T790M-Resistenzmutation nach EGFR TKI-Therapie wirksam zu sein. Möglicherweise könnte das Auftreten einer akquirierten T790M-Resistenzmutation verhindert oder verzögert werden, wenn Osimertinib als Erstlinientherapie bei Patienten mit mutiertem EGF-Rezeptor eingesetzt wird (79).

Da aus mechanistischer Sicht der Nutzen von Osimertinib nicht von vorherigen Behandlungen abhängt, ist zu erwarten, dass Osimertinib sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinie effektiv ist. (78)

Derzeit wird die doppelblinde, randomisierte Phase III-Studie FLAURA (D5160C00007) zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Osimertinib im Vergleich zu einem Standard of Care EGFR TKI als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit EGFR-mutations-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC durchgeführt. Der T790M-Mutationsstatus der Patienten wird erhoben. Die jedoch sehr niedrige Prävalenz (etwa 1,5%) (78) dieser Mutation bei Patienten, die zuvor noch nicht mit einem EGFR TKI behandelt wurden, lässt eine limitierte Aussagekraft für diese Patienten erwarten (51). Im Allgemeinen besteht daher eine Schwierigkeit, die Wirksamkeit von Osimertinib bei Patienten mit *de novo* T790M-Mutation in einer konfirmatorischen Phase III-Studie zu bestätigen.

### **Schlussfolgerung zur Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Osimertinib bei *de novo* EGFR T790M-mutations-positiven NSCLC**

Im Hinblick auf die optimale Behandlung für Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation ist der gegenwärtige Wissenstand noch sehr gering. Erste Ergebnisse aus der Phase I der AURA-Studie weisen auf eine Wirksamkeit von Osimertinib bei nicht vorbehandelten Patienten hin. Auf Basis der molekularen Rationale und der besseren Wirksamkeit von Osimertinib im Vergleich zu bekannten Daten für Chemotherapie haben diese vorläufigen Daten zu einer Zulassung von Osimertinib geführt, die auch eine Behandlung von Patienten mit *de novo* T790M-Mutation ermöglicht. Bei dieser Zulassungsentscheidung wurde auch die nur sehr eingeschränkte Möglichkeit zur Durchführung von weiteren klinischen Studien in dieser seltenen Patientenpopulation berücksichtigt. Für Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation steht somit neben den etablierten Therapien nun auch eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung. Für die behandelnden Ärzte ergibt sich durch Osimertinib eine weitere Behandlungsoption.

### 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 (80). 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% nur sehr gering (Tabelle 3-6) (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 3-6: 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
<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 3-7) 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 3-7). Zwei Drittel der Neuerkrankten im Jahr 2011 waren Männer (3).

Tabelle 3-7: 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 3-8) (81). 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 3-7), sodass auch durch die gemeinsame Darstellung der ICD-Codes C33.0 & C34.0 keine relevante Überschätzung der Zielpopulation zu erwarten ist.

Tabelle 3-8: 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 (81)

Für das Jahr 2011 wurde eine 5-Jahres-Prävalenz von 77.213 Patienten ermittelt. Die Altersgruppe der 65 bis 74-Jährigen war mit 28.421 Erkrankten am stärksten vertreten. Entsprechend der geschlechtsspezifischen Unterschiede der Neuerkrankungen sind knapp zwei Drittel (64,1%) der prävalenten Patienten männlich (Tabelle 3-9) (81).

Tabelle 3-9: 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 (81)

*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 3-10: 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 Steigerungsrate 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 (81)

Unter der Annahme einer mittleren Steigerungsrate 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 3-10).

Nach linearer Fortschreibung einer mittleren Steigerungsrate 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 3-11 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 3-11: 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)
<p>Osimertinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors</p> <p><i>Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI und einer de novo positiven T790M-Mutation:</i></p> <p>a) <i>Patienten ohne vorangegangene Behandlung</i></p> <p>b) <i>mit platinbasierter Chemotherapie vorbehandelte Patienten</i></p>	<p>29 (11-58)</p> <p>18 (7-36)</p>	<p>25 (10-51)</p> <p>16 (6-31)</p>
EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, TKI: Tyrosinkinase-inhibitor		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 noch keine EGFR TKI-Behandlung erhalten 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.

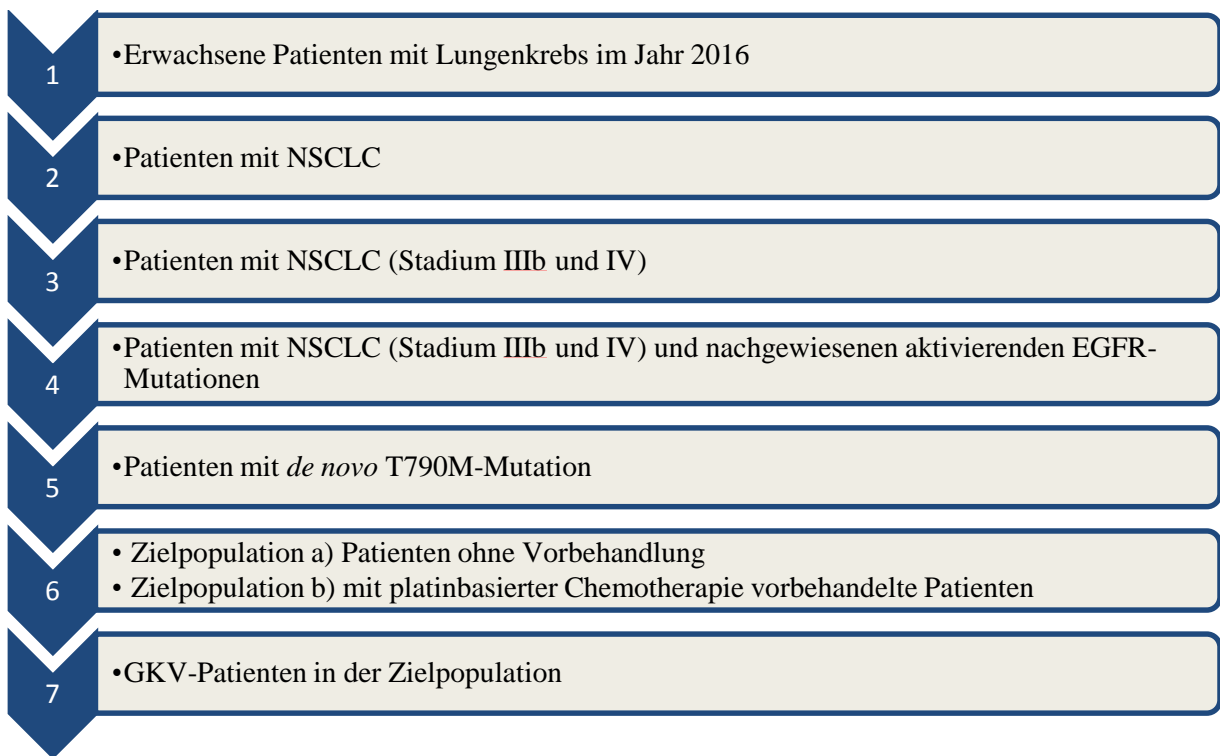


Abbildung 3-2: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation von Osimertinib

#### 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. Unter Berücksichtigung des 95%-Konfidenzintervalls liegt die ermittelte 5-Jahres-Prävalenz bei **81.878 (81.318-82.440)** und die Inzidenz bei **54.049 (53.594-54.506)**.

## 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, 82).

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:  $82.440 \times 0,820 = 67.601$

Analog dazu ergeben sich folgende Werte für die neudiagnostizierten Patienten:

Anzahl neuerkrankte Patienten mit NSCLC: **43.915 (43.143-44.695)**

Mittel:  $54.049 \times 0,8125 = 43.915$

Untere Grenze:  $53.594 \times 0,805 \approx 43.143$

Obere Grenze:  $54.506 \times 0,820 = 44.695$

Mögliche Abweichungen ergeben sich durch die hier gewählte Darstellung von gerundeten Werten.

## 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 IIIx0,414 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:  $67.601 \times 0,628 = 42.454$

Anzahl neuerkrankte Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIb und IV: **25.032 (22.348-28.069)**

Mittel:  $43.915 \times 0,570 = 25.032$

Untere Grenze:  $43.143 \times 0,518 = 22.348$

Obere Grenze:  $44.695 \times 0,628 = 28.069$

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

Der Einsatz von Osimertinib impliziert das Vorliegen aktivierender EGFR-Mutationen (z.B. *del19*, L858R, T790M). 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 4.000 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.(38)

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:  $42.454 \times 0,103 = 4.373$

Neuerkrankte Patienten mit NSCLC und nachgewiesenen EGFR-Mutationen: **1.903 (1.096-2.892)**

Mittel:  $25.032 \times 0,076 = 1.903$

Untere Grenze:  $22.348 \times 0,049 = 1.096$

Obere Grenze:  $28.069 \times 0,103 = 2.892$

### **5. Schritt (Patienten mit *de novo* T790M-Mutation)**

Epidemiologische Angaben zu Patienten mit EGFR-mutierten Tumoren und einer *de novo* Punktmutation in der Kinasedomäne auf Exon 20, die zu einem Aminosäureaustausch an Position 790 des Proteins führt (T790M), ohne jemals zuvor mit TKI behandelt worden zu sein, werden bisher nur selten erhoben bzw. berichtet. Die entsprechenden Prävalenzangaben zu TKI-naiven oder *de novo* EGFR T790M-mutations-positiven Tumoren unterscheiden sich zum Teil erheblich, abhängig von der untersuchten Patientenpopulation und dem verwendeten Sequenzierungsverfahren. Als aktuellste Literaturübersicht konnte die Arbeit von Yu et al. (2014) identifiziert werden, in der die Angaben zu einer *de novo* T790M-Mutation von <1% aller Lungenkarzinome (47), 1% aller EGFR-mutierten Lungenkarzinome (48), 25% aller Lungenkarzinome (49) bis hin zu 79% aller EGFR-mutierten Lungenkarzinome (50) reichen. Eigene retrospektive Analysen von Yu et al. kommen zu dem Ergebnis, dass bei 2% aller EGFR-mutierten Lungenkarzinome eine *de novo* T790M-Mutation vorliegt (51).

Um der großen Unsicherheit Rechnung zu tragen, wird im Folgenden von einer Prävalenz der *de novo* T790M-Mutation von 1 bis 2% aller EGFR-mutierten Lungenkarzinome ausgegangen. Dies ergibt eine mittlere Prävalenz von 1,5%. Die höheren Prävalenzangaben werden nicht betrachtet, da diese ausschließlich im asiatischen Raum identifiziert und aufgrund hoch sensitiver Verfahren detektiert wurden. Es ist fraglich, inwieweit zum einen die Ergebnisse aus dem asiatischen Raum auf die deutsche Bevölkerung zu übertragen sind und zum anderen werden die in den Studien hoch sensitiven Verfahren im deutschen Versorgungsalltag bisher nicht verwendet. Es ergeben sich somit folgende Werte:

#### **Patienten mit *de novo* T790M-Mutation: 44 (17-88)**

Mittel:  $2.882 \times 0,015 = 44$

Untere Grenze:  $1.662 \times 0,01 = 17$

Obere Grenze:  $4.373 \times 0,02 = 88$

#### **Neuerkrankte Patienten mit *de novo* T790M-Mutation: 29 (11-58)**

Mittel:  $1.903 \times 0,015 = 29$

Untere Grenze:  $1.096 \times 0,01 = 11$

Obere Grenze:  $2.892 \times 0,02 = 58$

### **6. Schritt (Zielpopulation - Unterteilung der Patientenpopulation gemäß einer Vorbehandlung)**

#### **Bestimmung der Patientenpopulation a) nicht vorbehandelte Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation**

Um die Zielpopulation der noch nicht vorbehandelten Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation zu bestimmen, wird davon ausgegangen, dass alle diagnostizierten Patienten aufgrund der Krankheitsschwere im Stadium IIIb und IV so zeitnah wie möglich eine Therapie erhalten. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass nur neudiagnostizierte Patienten für die Patientenpopulation a) in Betracht kommen können, da diese noch keine Behandlung in diesem Krankheitsstadium erhalten haben. Daher wird davon ausgegangen, dass alle

neuerkrankten Patienten gemäß Herleitungsschritt fünf der Zielpopulation der Patientengruppe a) zu zuordnen sind. Es ergeben sich folgende Werte:

Zielpopulation a) nicht vorbehandelte Patienten mit *de novo* T790M-Mutation: **29 (11-58)**

***Bestimmung der Patientenpopulation b) mit platinbasierter Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit einer de novo T790M-Mutation***

Für die zweite Patientenpopulation werden aus den in Herleitungsschritt fünf ermittelten prävalenten Fällen die Patienten ermittelt, welche als Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie behandelt werden. Aus der REASON-Studie lassen sich Daten zu den eingesetzten Therapien bei Patienten mit NSCLC (Stadium IIIb und IV) und nachgewiesenen aktivierenden EGFR-Mutationen entnehmen. Gemäß den Daten 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, wobei insgesamt 40,2% aller behandelten Patienten eine platinbasierte Chemotherapie als Erstlinientherapie in diesen Stadien erhalten (38). In Bezug auf die Anzahl an Patienten, die in der Erstlinie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten, ergeben sich somit folgende Werte:

Zielpopulation b) Patienten mit einer platinbasierten Chemotherapie in der Erstlinie und einer *de novo* T790M-Mutation: **18 (7-36)**

Mittel:  $44 \times 0,402 = 18$

Untere Grenze:  $17 \times 0,402 = 7$

Obere Grenze:  $88 \times 0,402 = 36$

Eine weitere Unterteilung der Patientenpopulation b) nach ECOG Performance Status erfolgt nicht, da bisher keine validen Aussagen über den Therapieverlauf von Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation vorliegen.

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

Die Berechnung der Anzahl an GKV-Patienten in den Zielpopulationen 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 (83). Gemäß dem Zensus 2011 betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland im September 2014 81,08 Mio. Einwohner (84). Daraus lässt sich ein GKV-Anteil von 86,8% errechnen. In Bezug auf die Anzahl an GKV-Patienten in den Zielpopulationen ergeben sich somit folgende Werte:

GKV-Patienten in der Zielpopulation a) ohne Vorbehandlung: **25 (10-51)**

Mittel:  $29 \times 0,868 \approx 25$

Untere Grenze:  $11 \times 0,868 = 10$

Obere Grenze:  $58 \times 0,868 = 51$

GKV-Patienten in der Zielpopulation b) vorbehandelt mit platinbasierter Chemotherapie:  
**16 (6-31)**

Mittel:  $18 \times 0,868 = 16$

Untere Grenze:  $7 \times 0,868 \approx 6$

Obere Grenze:  $36 \times 0,868 \approx 31$

Mögliche Abweichungen ergeben sich durch die hier gewählte Darstellung von gerundeten Werten.

Tabelle 3-12: 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  Neuerkrankte Patienten	-	81.878 (81.318-82.440)  54.049 (53.594-54.506)	Eigene Berechnung; basierend auf RKI Online-Datenbank und Destatis (81, 84)
2	Patienten mit NSCLC  Neuerkrankte Patienten mit NSCLC	81,25 (80,5-82,0)	66.526 (65.461-67.601)  43.915 (43.143-44.695)	Eigene Berechnung, basierend auf AdT und TRM (13, 16, 82)
3	Patienten mit NSCLC (Stadium IIIb und IV)  Neuerkrankte Patienten mit NSCLC (Stadium IIIb und IV)	57,0 (51,8-62,8)	37.920 (33.909-42.454)  25.032 (22.348-28.069)	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  Neuerkrankte Patienten mit NSCLC (Stadium IIIb und IV) und nachgewiesenen aktivierenden EGFR-Mutationen	7,6 (4,9-10,3)	2.882 (1.662-4.373)  1.903 (1.096-2.892)	Eigene Berechnung, basierend auf Boch et al. 2013, REASON (38, 39)
5	Patienten mit <i>de novo</i> T790M- Mutation  Neuerkrankte Patienten mit <i>de novo</i> T790M-Mutation	1,5 (1-2)	44 (17-88)  29 (11-58)	Eigene Berechnung, basierend auf Yu et al. 2014 (51)

Rechen-schritt	Population	Anteil in % (Spanne)	Anzahl (Spanne)	Quelle
6	Zielpopulation a) Patienten ohne Vorbehandlung	-	29 (11-58)	Entspricht Schritt 5  Eigene Berechnung, basierend auf REASON (38)
	Zielpopulation b) mit platinbasierter Chemotherapie vorbehandelte Patienten	40,2	18 (7-36)	
7	GKV-Patienten in der Zielpopulation a) Patienten ohne Vorbehandlung	86,8	25 (10-51)	Eigene Berechnung, basierend auf BMG, Destatis (83, 84)
	GKV-Patienten in der Zielpopulation b) mit platinbasierter Chemotherapie vorbehandelte Patienten		16 (6-31)	

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 3-13 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 3-13: 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	a) Nicht vorbehandelte Patienten mit einer <i>de novo</i> T790M-Mutation	Nicht quantifizierbar	25 (10-51)
	b) Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation	Nicht quantifizierbar	16 (6-31)

EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor



*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 4B, Abschnitt 4.4 dargelegte Zusatznutzen gilt für beide in diesem Modul hergeleiteten Zielpopulationen 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 (1-4, 7, 13, 16, 81-84). 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.

### 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) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung, Abrufdatum: 22.02.2016. 2014.
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 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 16.12.2015]; Abrufbar unter: [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. 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. *Am J Clin Oncol*. 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. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. *Cancer Res*. 2008;68(9):3077-80; discussion 80.
25. Larsen JE, Minna JD. Molecular biology of lung cancer: clinical implications. *Clinics in chest medicine*. 2011;32(4):703-40.
26. 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.
27. 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.
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. Ward RA, Anderton MJ, Ashton S, Bethel PA, Box M, Butterworth S, et al. Structure- and reactivity-based development of covalent inhibitors of the activating and gatekeeper mutant forms of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *J Med Chem*. 2013;56(17):7025-48.
44. 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 Discov*. 2014;4(9):1046-61.
45. Finlay MR, Anderton M, Ashton S, Ballard P, Bethel PA, Box MR, et al. Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor. *J Med Chem*. 2014;57(20):8249-67.
46. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40mg & 80mg Filmtabletten (Osimertinib) [Stand: Februar 2016]. 2016.
47. Inukai M, Toyooka S, Ito S, Asano H, Ichihara S, Soh J, et al. Presence of epidermal growth factor receptor gene T790M mutation as a minor clone in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 2006;66(16):7854-8.

48. Wu JY, Yu CJ, Chang YC, Yang CH, Shih JY, Yang PC. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on "uncommon" epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(11):3812-21.
49. Su KY, Chen HY, Li KC, Kuo ML, Yang JC, Chan WK, et al. Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2012;30(4):433-40.
50. Fujita Y, Suda K, Kimura H, Matsumoto K, Arao T, Nagai T, et al. Highly sensitive detection of EGFR T790M mutation using colony hybridization predicts favorable prognosis of patients with lung cancer harboring activating EGFR mutation. *J Thorac Oncol.* 2012;7(11):1640-4.
51. Yu HA, Arcila ME, Hellmann MD, Kris MG, Ladanyi M, Riely GJ. Poor response to erlotinib in patients with tumors containing baseline EGFR T790M mutations found by routine clinical molecular testing. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2014;25(2):423-8. Epub 2014/01/31.
52. Bell DW, Gore I, Okimoto RA, Godin-Heymann N, Sordella R, Mulloy R, et al. Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR. *Nat Genet.* 2005;37(12):1315-6.
53. Girard N, Lou E, Azzoli CG, Reddy R, Robson M, Harlan M, et al. Analysis of genetic variants in never-smokers with lung cancer facilitated by an Internet-based blood collection protocol: a preliminary report. *Clin Cancer Res.* 2010;16(2):755-63.
54. Yu HA, Arcila ME, Harlan Fleischut M, Stadler Z, Ladanyi M, Berger MF, et al. Germline EGFR T790M mutation found in multiple members of a familial cohort. *J Thorac Oncol.* 2014;9(4):554-8.
55. 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. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2129-39.
56. 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.
57. Bridges JF, Mohamed AF, Finfern 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.
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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahren Afatinib (Neubewertung nach Fristablauf). 2015.
60. Yap TA, Vidal L, Adam J, Stephens P, Spicer J, Shaw H, et al. Phase I trial of the irreversible EGFR and HER2 kinase inhibitor BIBW 2992 in patients with advanced solid tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010;28(25):3965-72.

61. 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.
62. Janne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1689-99.
63. Juchum M, Gunther M, Laufer SA. Fighting cancer drug resistance: Opportunities and challenges for mutation-specific EGFR inhibitors. *Drug Resist Updat*. 2015;20:12-28.
64. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation ALIMTA® (Pemetrexed) [Stand: November 2012]. 2012.
65. Bendalis GmbH. Fachinformation Bendarelbin 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 1mg/ml [Stand: April 2015]. 2015.
68. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Docetaxel Accord 20mg/ml [Stand: Juli 2014]. 2014.
69. Cell Pharm GmbH. 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. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(27):3327-34.
76. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(3):239-46.
77. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947-57.
78. European Medicines Agency. Assessment report, TAGRISSO, International non-proprietary name: OSIMERTINIB, Procedure No. EMEA/H/C/004124/0000. 2015.
79. AstraZeneca GmbH. Investigator's Brochure Osimertinib (AZD9291) (D516000000). 2016.

80. 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.
81. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage vom 16.12.2015 zur 5-Jahres-Prävalenz C33-C34 in den Jahren 2009-2011. 2015 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 16.12.2015]; Abrufbar unter: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
82. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C33, C34 (Kleinzelliges BC). 2015.
83. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-Dezember 2014. 2014.
84. 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 3-21 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-11 bis Tabelle 3-21 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: 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 ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI“</i>	Kontinuierlich	365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b><u>Patientenpopulation a) nicht vorbehandelte Patienten</u></b>				
<b><u>Kombinationschemotherapien</u></b>				
Cisplatin+Pemetrexed	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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 a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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 a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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
Cisplatin+Paclitaxel	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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

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+Docetaxel	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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
Carboplatin+Pemetrexed	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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
Carboplatin+Gemcitabin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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 a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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 a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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 a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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
<b><u>Monochemotherapien</u></b>				
Gemcitabin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 2 <sup>a</sup>	3 mal pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3
Vinorelbin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 2 <sup>a</sup>	1 mal pro 7-Tage-Zyklus	52 Zyklen	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)
<b><u>EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren</u></b>				
Afatinib	Zielpopulation a) gesamt <sup>a</sup>	Kontinuierlich	365	1
Erlotinib	Zielpopulation a) gesamt <sup>a</sup>	Kontinuierlich	365	1
Gefitinib	Zielpopulation a) gesamt <sup>a</sup>	Kontinuierlich	365	1
<b><u>Patientenpopulation b) mit platinbasierter Chemotherapie vorbehandelte Patienten</u></b>				
<b><u>Monochemotherapien</u></b>				
Docetaxel	Zielpopulation b) gesamt <sup>a</sup>	1 mal pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1
Pemetrexed	Zielpopulation b) gesamt <sup>a</sup>	1 mal pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1
<b><u>EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren</u></b>				
Erlotinib	Zielpopulation b) gesamt <sup>a</sup>	Kontinuierlich	365	1
Gefitinib	Zielpopulation b) gesamt <sup>a</sup>	Kontinuierlich	365	1
<b><u>Best Supportive Care<sup>b</sup></u></b>				
Best Supportive Care	Zielpopulation b) gesamt <sup>a</sup>	patientenindividuell unterschiedlich		
<p>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.</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: Zur besseren Übersicht wurde hier nicht der exakte Wortlaut der betreffenden Patientenpopulation genannt.</p> <p>b: Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben als Alternative für einen EGFR-TKI oder einer weiteren Chemotherapie (1).</p> <p>EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Osimertinib

Die Angaben zur Therapie mit Osimertinib wurden der Fachinformation von TAGRISSO<sup>®</sup> entnommen. Osimertinib wird einmal täglich oral als Tablette eingenommen. Die empfohlene Tagesdosis Osimertinib beträgt 80 mg. Die Therapie sollte bis zu einer Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden (2).

### Kombinations- und Monochemotherapien

Die Angaben zum Behandlungsmodus der in Tabelle 3-14 aufgeführten Therapien wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (3-13).

### EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren

Die Angaben zum Behandlungsmodus der in Tabelle 3-14 aufgeführten Therapien wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (14-16).

### Best Supportive Care

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Osimertinib	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR  „Patienten ohne vorangegangene 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>Patientenpopulation a) nicht vorbehandelte Patienten</u></b>			
<b><u>Kombinationschemotherapien</u></b>			
Cisplatin+ Pemetrexed	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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 a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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 a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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 a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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 a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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
Carboplatin+ Pemetrexed	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Carboplatin+ Gemcitabin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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 a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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 a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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 a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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
<b><u>Monochemotherapien</u></b>			
Gemcitabin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 2 <sup>a</sup>	3 mal pro 28-Tage- Zyklus	39
Vinorelbin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 2 <sup>a</sup>	1 mal pro 7-Tage- Zyklus	52
<b><u>EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren</u></b>			
Afatinib	Zielpopulation a) gesamt <sup>a</sup>	Kontinuierlich	365
Erlotinib	Zielpopulation a) gesamt <sup>a</sup>	Kontinuierlich	365
Gefitinib	Zielpopulation a) gesamt <sup>a</sup>	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b><u>Patientenpopulation b) mit platinbasierter Chemotherapie vorbehandelte Patienten</u></b>			
<b><u>Monochemotherapien</u></b>			
Docetaxel	Zielpopulation b) gesamt <sup>a</sup>	1 mal pro 21-Tage- Zyklus	17
Pemetrexed	Zielpopulation b) gesamt <sup>a</sup>	1 mal pro 21-Tage- Zyklus	17
<b><u>EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren<sup>b</sup></u></b>			
Erlotinib	Zielpopulation b) gesamt <sup>a</sup>	Kontinuierlich	365
Gefitinib	Zielpopulation b) gesamt <sup>a</sup>	Kontinuierlich	365
<b><u>Best Supportive Care<sup>c</sup></u></b>			
Best Supportive Care	Zielpopulation b) gesamt <sup>a</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: Zur besseren Übersicht wurde hier nicht der exakte Wortlaut der betreffenden Patientenpopulation genannt.</p> <p>b: Afatinib wurde nicht als zVT für die Patientengruppe der platinbasiert vorbehandelten Patienten benannt, da die Leitlinie bei diesen Patienten nicht eindeutig auf Afatinib verweist und sich kein Zusatznutzen in der „Frühen Nutzenbewertung nach Fristablauf“ gezeigt hat (17).</p> <p>c: Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben als Alternative für einen EGFR-TKI oder einer weiteren Chemotherapie (1).</p> <p>EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</p>			

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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 nicht-medikamentösen 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 ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI“</i>	365	80 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 29.200 mg; Keine offiziellen Angaben zu DDD
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b><u>Kombinationschemotherapien</u></b>				
Cisplatin+ Pemetrexed	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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
Cisplatin+ Gemcitabin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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



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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<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 a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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
Cisplatin+ Paclitaxel	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cisplatin+ Docetaxel	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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
Carboplatin+ Pemetrexed	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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 a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin+ Vinorelbin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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
Carboplatin+ Paclitaxel	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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 a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b><u>Monochemotherapien</u></b>				
Gemcitabin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 2 <sup>a</sup>	39	1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF; 1.890 mg 2 mal 1.000 mg	78 Durchstechflaschen mit 1.000 mg
Vinorelbin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 2 <sup>a</sup>	52	25-30 mg/m <sup>2</sup> KOF; 47,3-56,7 mg 1 mal 50 mg bis 1 mal 50 mg+ 1 mal 10 mg	52 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 52 Durchstechflaschen mit 50 mg+ 52 Durchstechflaschen mit 10 mg
<b><u>EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren</u></b>				
Afatinib	Zielpopulation a) gesamt <sup>a</sup>	365	40 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 14.600 mg; 365 DDD
Erlotinib	Zielpopulation a) gesamt <sup>a</sup>	365	150 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 54.750 mg; 438 DDD
Gefitinib	Zielpopulation a) gesamt <sup>a</sup>	365	250 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 91.250 mg; 365 DDD
<b><u>Patientenpopulation b) mit platinbasierter Chemotherapie vorbehandelte Patienten</u></b>				
<b><u>Monochemotherapien</u></b>				
Docetaxel	Zielpopulation b) gesamt <sup>a</sup>	17	75 mg/m <sup>2</sup> KOF; 141,8 mg; 1 mal 160 mg	17 Durchstechflaschen mit 160 mg
Pemetrexed	Zielpopulation b) gesamt <sup>a</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
<b><u>EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren<sup>c</sup></u></b>				
Erlotinib	Zielpopulation b) gesamt <sup>a</sup>	365	150 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 54.750 mg; 438 DDD
Gefitinib	Zielpopulation b) gesamt <sup>a</sup>	365	250 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 91.250 mg; 365 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Best Supportive Care<sup>b</sup></b>				
Best Supportive Care	Zielpopulation b) gesamt <sup>b</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Zur besseren Übersicht wurde hier nicht der exakte Wortlaut der betreffenden Patientenpopulation genannt.</p> <p>b: Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben als Alternative für einen EGFR-TKI oder einer weiteren Chemotherapie (1).</p> <p>c: Afatinib wurde nicht als zVT für diese Patientengruppe benannt, da es laut Leitlinie bei diesen Patienten nicht wirksam ist und sich kein Zusatznutzen in der „Frühen Nutzenbewertung nach Fristablauf“ gezeigt hat (17).</p> <p>DDD: Defined Daily Dose; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, KOF: Körperoberfläche, m<sup>2</sup>: Quadratmeter, mg: Milligramm, NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 (2). 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

In der Indikation NSCLC ist die Angabe je Quadratmeter (m<sup>2</sup>) Körperoberfläche (KOF) ein übliches Verbrauchsmaß. Für die aufgeführten Arzneimittel, deren Dosierungsempfehlungen 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 Kilogramm (kg) berücksichtigt (17).

Unter Verwendung dieses Durchschnittswertes und der Angaben der Fachinformationen wurden der Verbrauch pro Gabe sowie der Jahresdurchschnittsverbrauch errechnet (3-13). 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
- Afatinib: 40 mg O
- Erlotinib: 0,125 g O
- Gefitinib: 0,25 g O

Im Folgenden wird beispielhaft die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauches für die Kombinationschemotherapien aus Cisplatin und Pemetrexed, Carboplatin und Pemetrexed sowie für Afatinib, Erlotinib und Gefitinib 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 mg)x17 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 mg)x17 Behandlungen=17.000 mg; 395,3 DDD

### **EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren**

#### *Afatinib*

1 Tablette mit 40 mg×365 Behandlungen=14.600,00 mg; 365 DDD

*Erlotinib*

1 Tablette mit 150 mg×365 Behandlungen=54.750,00 mg; 438 DDD

*Gefitinib*

1 Tablette mit 250 mg×365 Behandlungen=91.250,00 mg; 365 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 3-17 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 SGB V 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 3-17: 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 (Tagrisso®)	80 mg PZN: 11334371 8.514,65 Tabletten (30 Tabletten pro Packung)	8.029,88
	40 mg PZN: 11334365 8.514,65 Tabletten (30 Tabletten pro Packung)	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 vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b><u>Chemotherapien</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
Docetaxel (Docetaxel-Accord)	160 mg Infusion	PZN: 09948893	1.396,73	1.329,20
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
<b><u>EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren</u></b>				
Afatinib (Giotrif®)	40 mg Filmtablette (28 Tabletten pro Packung)	PZN: 02484367	2.797,37	2.639,11



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
Erlotinib (Tarceva®)	150 mg                      PZN: 04186970      2.887,67 Filmtablette (30 Tabletten pro Packung)	2.663,74
Gefitinib (Iressa®)	250 mg                      PZN: 01249285      3.458,64 Filmtablette (30 Tabletten pro Packung)	3.262,62
<b>Best Supportive Care<sup>a</sup></b>		
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben als Alternative für einen EGFR-TKI oder einer weiteren Chemotherapie (1). GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, mg: Milligramm, PZN: Pharmazentralnummer EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 (17).

### **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 Berechnung zugrunde gelegt.

Der auf Basis des Herstellerabgabepreises berechnete Apothekenabgabepreis von TAGRISSO® 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 €

## **Chemotherapien**

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 3-17 entnommen werden.

### ***Cisplatin***

Die Apothekenabgabepreise von 10 ml, 50 ml und 100 ml Infusionslösungen (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 Infusionslösungen folgende Preise für die GKV:

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

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

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

### ***Carboplatin***

Die Apothekenabgabepreise von 45 ml und 60 ml Infusionslösungen (Carboplatin-SUN) mit 10 mg/ml Carboplatin betragen 252,90 € bzw. 333,84 €. 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 Infusionslösungen folgende Preise für die GKV:

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

60 ml Infusionslösung 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 folgender Preis aus Sicht der GKV:

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

## **EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren**

### ***Afatinib***

Afatinib ist in Deutschland in den Wirkstärken 20 mg, 30 mg und 40 mg mit jeweils 28 Tabletten pro Packung erhältlich. Ausgehend von einer täglichen Dosierung von 40 mg wird die entsprechende Packungsgröße der nachfolgenden Behandlung zugrunde gelegt.

Der Apothekenabgabepreis von Afatinib (Giotrif®) für die 40 mg-Packung beträgt 2.797,37 €. 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:

Afatinib (40 mg, 28 Stück): 2.797,37 €-156,49 €-1,77 €=**2.639,11 €**

### ***Erlotinib***

Erlotinib ist in Deutschland in den Wirkstärken 100 mg und 150 mg mit jeweils 30 Tabletten pro Packung erhältlich. Ausgehend von einer täglichen Dosierung von 150 mg wird die entsprechende Packungsgröße der nachfolgenden Behandlung zugrunde gelegt.

Der Apothekenabgabepreis von Erlotinib (Tarceva®) für die 150 mg-Packung beträgt 2.887,67 €. Hiervon 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 ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

Erlotinib (150 mg, 30 Stück): 2.887,67 €-222,16 €-1,77 €=**2.663,74 €**

### ***Gefitinib***

Gefitinib ist in Deutschland in der Wirkstärke 250 mg mit 30 Tabletten pro Packung erhältlich und wird der nachfolgenden Behandlung entsprechend zugrunde gelegt.

Der Apothekenabgabepreis von Gefitinib (Iressa®) für die 250 mg-Packung beträgt 3.458,64 €. 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:

Gefitinib (250 mg, 30 Stück): 3.458,64 €-194,25 €-1,77 €=**3.262,62 €**

## **Best Supportive Care**

Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie variiert patientenindividuell, sodass keine spezifischen Aussagen über die Therapie 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 3-18 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 3-18: 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 zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Osimertinib	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR <i>„Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI“</i>	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>Patientenpopulation a) nicht vorbehandelte Patienten</u></b>				
<b><u>Kombinationschemotherapien</u></b>				
Cisplatin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</sup>	<u>Forcierte Diurese:</u> Mannitol 10% Infusion; 375 ml/Tag	1	17
		<u>Hydrierung:</u> Natriumchlorid 0,9% Infusion; 3-4,4 l/Tag	1	17
Carboplatin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</sup>	Keine	Keine	Keine
Pemetrexed	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</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
Paclitaxel	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</sup>	<u>Prämedikation:</u> Dexamethason (40 mg/Tag, oral)	1	17
		Diphenhydramin (50 mg/Tag, i.v.)	1	17
		Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	1	17
Docetaxel	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</sup>	Keine	Keine	Keine
Gemcitabin	Zielpopulation a) gesamt <sup>a</sup>	Keine	Keine	Keine
Vinorelbin	Zielpopulation a) gesamt <sup>a</sup>	Keine	Keine	Keine
Paclitaxel	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>a</sup>	<u>Prämedikation:</u> Dexamethason (40 mg/Tag, oral)	1	17
		Diphenhydramin (50 mg/Tag, i.v.)	1	17
		Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	1	17

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><u>Monochemotherapien</u></b>				
Gemcitabin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 2 <sup>a</sup>	Keine	Keine	Keine
Vinorelbin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 2 <sup>a</sup>	Keine	Keine	Keine
<b><u>EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren</u></b>				
Afatinib	Zielpopulation a) gesamt <sup>a</sup>	Keine	Keine	Keine
Erlotinib	Zielpopulation a) gesamt <sup>a</sup>	Keine	Keine	Keine
Gefitinib	Zielpopulation a) gesamt <sup>a</sup>	Keine	Keine	Keine
<b><u>Patientenpopulation b) mit platinbasierter Chemotherapie vorbehandelte Patienten</u></b>				
<b><u>Monochemotherapien</u></b>				
Docetaxel	Zielpopulation b) gesamt <sup>a</sup>	Keine	Keine	Keine
Pemetrexed	Zielpopulation b) gesamt <sup>a</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
<b><u>EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren</u></b>				
Erlotinib	Zielpopulation b) gesamt <sup>a</sup>	Keine	Keine	Keine
Gefitinib	Zielpopulation b) gesamt <sup>a</sup>	Keine	Keine	Keine
<b><u>Best Supportive Care<sup>b</sup></u></b>				
Best Supportive Care	Zielpopulation b) gesamt <sup>a</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Zur besseren Übersicht wurde hier nicht der exakte Wortlaut der betreffenden Patientenpopulation genannt.</p> <p>b: Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben als Alternative für einen EGFR-TKI oder einer weiteren Chemotherapie (1).</p> <p>EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, 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 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die in Tabelle 3-18 angegebene Anzahl zusätzlicher GKV-Leistungen orientiert sich an den Angaben der Fachinformation des jeweiligen Wirkstoffs (3, 6, 10, 12) sowie dem Beschlusstext des G-BA vom 05.11.2015 zur Nutzenbewertung von Afatinib (17). 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 Osimertinib erhalten, 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.

### **Chemotherapien**

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind für die jeweiligen Wirkstoffe in Tabelle 3-18 aufgeführt.

### **EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren**

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

### **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 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 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 3-19: 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>Chemotherapien</u></b>	
<b>Cisplatin:</b>	
<u>Forcierte Diurese:</u>	
Mannitol 10% Infusion; 375 ml/Tag	9,11
<u>Hydrierung:</u>	
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>EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren</u></b>	
Afatinib	Keine Zusatzkosten
Erlotinib	Keine Zusatzkosten
Gefitinib	Keine Zusatzkosten
<b><u>Best Supportive Care<sup>b</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: Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben als Alternative für einen EGFR-TKI oder einer weiteren Chemotherapie (1).</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 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Aus den Fachinformationen der Wirkstoffe Cisplatin, Pemetrexed und Paclitaxel ergeben sich die in Tabelle 3-18 aufgeführten zusätzlich notwendigen Leistungen für die GKV (3, 6, 10, 12). Die in Tabelle 3-19 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 (2).

### **Chemotherapien**

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 (17).

#### ***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 (6).

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 € (17).

#### ***Pemetrexed***

Die Anwendung von Pemetrexed in Mono- oder Kombinationschemotherapie gibt die Notwendigkeit einer Prämedikation vor (3).

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 (3). Dexamethason ist in einer Packung à 100 Tabletten der Wirkstärke 4 mg (teilbar) 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 (PZN: 04863324), sodass sich bei einem Zyklus von 21 Tagen Kosten von 0,04 bis 0,33 € ergeben.

Die Patienten müssen ebenfalls eine intramuskuläre Injektion von 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 (12).

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 (12).

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

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.

### **EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren**

Für die Therapie mit den EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren Afatinib, Erlotinib und Gefitinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (14-16).

*Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-13 (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 3-20: 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 ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI“</i>	k.A.	Keine Zusatzkosten	Keine Zusatzkosten
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b><u>Patientenpopulation a) nicht vorbehandelte Patienten<sup>b</sup></u></b>				
<b><u>Kombinationschemotherapien</u></b>				
Cisplatin+ Pemetrexed	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>c</sup>	<u>Cisplatin:</u> Forcierte Diurese: Mannitol 10% Infusion; 375 ml/Tag	<u>Cisplatin:</u> 154,87	<u>Cisplatin:</u> 1.548,70- 7.898,37
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Infusion; 3-4,4 l/Tag	175,85-271,79	1.758,50- 13.861,29
		<u>Pemetrexed:</u> Prämedikation: Dexamethason (2x4 mg/Tag, oral)	<u>Pemetrexed:</u> 73,48	<u>Pemetrexed:</u> 734,80- 3.747,48
		Folsäure (350- 1.000 µg/Tag, oral)	14,53-121,06	145,30- 6.174,06
		Vitamin B12 (1.000 µg/Tag, i.m.)	4,02	40,20- 205,02

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+ Gemcitabin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <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> 1.548,70- 7.898,37  1.758,50- 13.861,29
		<u>Gemcitabin:</u> k.A.	<u>Gemcitabin:</u> k.A.	<u>Gemcitabin:</u> k.A.
Cisplatin+ Vinorelbin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <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> 1.548,70- 7.898,37  1.758,50- 13.861,29
		<u>Vinorelbin:</u> k.A.	<u>Vinorelbin:</u> k.A.	<u>Vinorelbin:</u> k.A.
Cisplatin+ Paclitaxel	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <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> 1.548,70- 7.898,37  1.758,50- 13.861,29
		<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> 1.224,70- 6.245,97  257,80- 1.314,78  444,00- 2.264,40

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>
Cisplatin+ Docetaxel	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>c</sup>	<u>Cisplatin:</u> Forcierte Diurese: Mannitol 10% Infusion; 375 ml/Tag	<u>Cisplatin:</u> 154,87	<u>Cisplatin:</u> 1.548,70- 7.898,37
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Infusion; 3- 4,4 l/Tag	175,85-271,79	1.758,50- 13.861,29
Carboplatin+ Pemetrexed	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <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)	<u>Pemetrexed:</u> 73,48	<u>Pemetrexed:</u> 734,80- 3.747,48
		Folsäure (350- 1.000 µg/Tag, oral)	14,53-121,06	145,30- 6.174,06
Carboplatin+ Gemcitabin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>c</sup>	Vitamin B12 (1.000 µg/Tag, i.m.)	4,02	40,20- 205,02
		<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.
Carboplatin+ Vinorelbin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>c</sup>	<u>Gemcitabin:</u> k.A.	<u>Gemcitabin:</u> k.A.	<u>Gemcitabin:</u> k.A.
		<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.
Carboplatin+ Vinorelbin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>c</sup>	<u>Vinorelbin:</u> k.A.	<u>Vinorelbin:</u> k.A.	<u>Vinorelbin:</u> k.A.
		<u>Vinorelbin:</u> k.A.	<u>Vinorelbin:</u> k.A.	<u>Vinorelbin:</u> k.A.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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+ Paclitaxel	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <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> 1.224,70- 6.245,97
		Diphenhydramin (50 mg/Tag, i.v.)	25,78	257,80- 1.314,78
Carboplatin+ Docetaxel	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>c</sup>	<u>Ranitidin</u> (50 mg/Tag, i.v.)	44,40	444,00- 2.264,40
		<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.
<b><u>Monochemotherapien</u></b>				
Gemcitabin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 2 <sup>c</sup>	k.A.	Keine Zusatzkosten	Keine Zusatzkosten
Vinorelbin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 2 <sup>c</sup>	k.A.	Keine Zusatzkosten	Keine Zusatzkosten
<b><u>EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren</u></b>				
Afatinib	Zielpopulation a) gesamt <sup>c</sup>	k.A.	Keine Zusatzkosten	Keine Zusatzkosten
Erlotinib	Zielpopulation a) gesamt <sup>c</sup>	k.A.	Keine Zusatzkosten	Keine Zusatzkosten
Gefitinib	Zielpopulation a) gesamt <sup>c</sup>	k.A.	Keine Zusatzkosten	Keine Zusatzkosten
<b><u>Patientenpopulation b) mit platinbasierter Chemotherapie vorbehandelte Patienten</u></b>				
<b><u>Monochemotherapien</u></b>				
Docetaxel	Zielpopulation b) gesamt <sup>c</sup>	k.A.	Keine Zusatzkosten	Keine Zusatzkosten

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>
Pemetrexed	Zielpopulation b) gesamt <sup>c</sup>	Prämedikation: Dexamethason (2x4 mg/Tag, oral)	73,48	440,88-2.277,88
		Folsäure (350-1.000 µg/Tag, oral)	14,53-121,06	87,18-3.752,86
		Vitamin B12 (1.000 µg/Tag, i.m.)	4,02	24,12-124,62
<b><u>EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren</u></b>				
Erlotinib	Zielpopulation b) gesamt <sup>c</sup>	k.A.	Keine Zusatzkosten	Keine Zusatzkosten
Gefitinib	Zielpopulation b) gesamt <sup>c</sup>	k.A.	Keine Zusatzkosten	Keine Zusatzkosten
<b><u>Best Supportive Care<sup>d</sup></u></b>				
Best Supportive Care	Zielpopulation b) gesamt <sup>c</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.</p> <p>b: Die Angaben für die Zusatzkosten für die GKV beziehen sich auf die gesamte Population a), da, wie in Abschnitt 3.2 beschrieben, keine Unterteilung nach ECOG Performance Status durchgeführt wird.</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 einen EGFR-TKI oder einer weiteren Chemotherapie (1).</p> <p>EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, 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 3-21 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 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13) 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 3-21: 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	Jahrestherapie- kosten 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 ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI“</i>	97.696,87	976.968,70- 4.982.540,37
	Zielpopulation a) <sup>c</sup>		586.181,22- 3.028.602,97
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b><u>Patientenpopulation a) nicht vorbehandelte Patienten<sup>b</sup></u></b>			
<b><u>Kombinationschemotherapien</u></b>			
Cisplatin+ Pemetrexed	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>c</sup>	73.010,71-73.213,18	730.107,10- 3.733.872,18
Cisplatin+ Gemcitabin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>c</sup>	8.784,82-9.348,60	87.848,20- 476.778,60
Cisplatin+ Vinorelbin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>c</sup>	7.180,36-8.972,90	71.803,60- 457.617,90
Cisplatin+ Paclitaxel	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>c</sup>	25.929,19-26.025,13	259.291,90- 1.327.281,63
Cisplatin+ Docetaxel	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>c</sup>	24.886,54-24.982,48	248.865,40- 1.274.106,48



<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>Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro<sup>a</sup></b>
Carboplatin+ Pemetrexed	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>c</sup>	80.178,86-80.285,39	801.788,60- 4.094.554,89
Carboplatin+ Gemcitabin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>c</sup>	15.952,97	159.529,70- 813.601,47
Carboplatin+ Vinorelbin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>c</sup>	14.348,51-15.577,27	143.485,10- 794.440,77
Carboplatin+ Paclitaxel	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>c</sup>	32.840,13	328.401,30- 1.674.846,63
Carboplatin+ Docetaxel	Zielpopulation a) mit ECOG PS 0-2 <sup>c</sup>	32.054,69	320.546,90- 1.634.789,19
<b><u>Monochemotherapien</u></b>			
Gemcitabin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 2 <sup>c</sup>	5.416,32	54.163,20- 276.232,32
Vinorelbin	Zielpopulation a) mit ECOG PS 2 <sup>c</sup>	7.479,16-9.358,44	74.791,60- 477.280,44
<b><u>EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren</u></b>			
Afatinib	Zielpopulation a) gesamt <sup>c</sup>	34.402,68	344.026,80- 1.754.536,68
Erlotinib	Zielpopulation a) gesamt <sup>c</sup>	32.408,84	324.088,40- 1.652.850,84
Gefitinib	Zielpopulation a) gesamt <sup>c</sup>	39.695,21	396.952,10 2.024.455,71
<b><u>Patientenpopulation b) mit platinbasierter Chemotherapie vorbehandelte Patienten</u></b>			
<b><u>Monochemotherapien</u></b>			
Docetaxel	Zielpopulation b) gesamt <sup>c</sup>	22.596,40	135.578,40- 700.488,40
Pemetrexed	Zielpopulation b) gesamt <sup>c</sup>	70.720,57-70.827,10	424.323,42- 2.195.640,10
<b><u>EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren</u></b>			
Erlotinib	Zielpopulation b) gesamt <sup>c</sup>	32.408,84	194.453,04- 1.004.674,04
Gefitinib	Zielpopulation b) gesamt <sup>c</sup>	39.695,21	238.171,26 1.230.551,51

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Best Supportive Care<sup>d</sup></b>			
Best Supportive Care	Zielpopulation b) gesamt <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 3-11 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die Angaben für die Jahrestherapiekosten für die GKV beziehen sich auf die gesamte Population a), da, wie in Abschnitt 3.2 beschrieben, keine Unterteilung nach ECOG Performance Status durchgeführt wird.</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 einen EGFR-TKI oder einer weiteren Chemotherapie (1).</p> <p>EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>			

In der Tabelle 3-21 werden die Jahrestherapiekosten aufgeführt, welche sich aus den Kosten der jeweiligen Kombinationschemotherapie, Monochemotherapie bzw. Therapie mit EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren (Tabelle 3-17) sowie den jährlich anfallenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Tabelle 3-20) 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 (17).

### Osimertinib

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

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

Aus Sicht der GKV ergeben sich in Bezug auf die Zielpopulation a) Jahrestherapiekosten von **976.968,70 €** bis **4.982.540,37 €** und in Bezug auf die Zielpopulation b) Jahrestherapiekosten von **586.181,22 €** bis **3.028.602,97 €**.

GKV-Gesamtkosten (Zielpopulation a):  $(97.696,87 \text{ €} \times 10)$  bis  $(97.696,87 \text{ €} \times 51) =$   
976.968,70 € bis 4.982.540,37 €

GKV-Gesamtkosten (Zielpopulation b):  $(97.696,87 \text{ €} \times 6)$  bis  $(97.696,87 \text{ €} \times 31) =$   
586.181,22 € bis 3.028.602,97 €

## Chemotherapien

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

Darüber hinaus fallen jährlich Kosten von 330,72 bis 426,66 € ( $154,87 \text{ €} + (175,85 \text{ bis } 271,79 \text{ €})$ ) für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen durch die Behandlung mit Cisplatin sowie 92,03 bis 198,56 € ( $73,48 \text{ €} + (14,53 \text{ € bis } 121,06 \text{ €}) + 4,02 \text{ €}$ ) 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 a) ergeben sich aus Sicht der GKV Jahrestherapiekosten von **730.107,10 € bis 3.733.872,18 €**.

GKV-Gesamtkosten (Zielpopulation a):  $(73.010,71 \text{ €} \times 10) \text{ bis } (73.213,18 \text{ €} \times 51) = 730.107,10 \text{ € bis } 3.733.872,18 \text{ €}$

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

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

Carboplatin+Pemetrexed:  $9.458,29 \text{ €} + 70.628,54 \text{ €} = 80.086,83 \text{ €}$

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

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

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

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

In Bezug auf die Zielpopulation a) ergeben sich aus Sicht der GKV Jahrestherapiekosten von **801.788,60 € bis 4.094.554,89 €**.

GKV-Gesamtkosten (Zielpopulation a):  $(80.178,86 \text{ €} \times 10)$  bis  $(80.285,39 \text{ €} \times 51) =$   
 $801.788,60 \text{ € bis } 4.094.554,89 \text{ €}$

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

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 b) ergeben sich aus Sicht der GKV Jahrestherapiekosten von **424.323,42 €** bis **2.195.640,10 €**.

GKV-Gesamtkosten (Zielpopulation b): (70.720,57 €x6) bis (70.827,10 €x31)=  
424.323,42 € bis 2.195.640,10 €

### Sonstige GKV-Leistungen

Für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung fallen gemäß Hilfstaxe Zuschläge von maximal 81 € pro applikationsfertiger Lösung an (20). Die sich daraus ergebenden jährlichen Kosten für sonstige GKV-Leistungen sind in Tabelle 3-22 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 3-21 nicht mit aufgeführt.

Tabelle 3-22: 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

Arzneistoff	Art der Leistung	Kosten pro Einheit in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient und Jahr	Kosten pro Patient und Jahr in Euro
Docetaxel	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 (20).					

## EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren

### *Afatinib*

Die Gabe von 40 mg Afatinib erfolgt einmal täglich oral. Bei einer Packungsgröße von 28 Tabletten werden 13,04 Packungen pro Jahr für eine kontinuierliche Behandlung mit Afatinib benötigt. Bei einem Apothekenverkaufspreis pro Packung in Höhe von 2.639,11 € nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte entstehen pro Patient jährliche Therapiekosten in Höhe von **34.402,68 €**.

In Bezug auf die Zielpopulation a) ergeben sich aus Sicht der GKV Jahrestherapiekosten von **344.026,80 € bis 1.754.536,68 €**.

GKV-Gesamtkosten (Zielpopulation a):  $(34.402,68 \text{ €} \times 10)$  bis  $(34.402,68 \text{ €} \times 51) =$   
344.026,80 € bis 1.754.536,68 €

### *Erlotinib*

Die Gabe von 150 mg Erlotinib erfolgt einmal täglich oral. Bei einer Packungsgröße von 30 Tabletten werden 12,17 Packungen pro Jahr für eine kontinuierliche Behandlung mit Erlotinib benötigt. Bei einem Apothekenverkaufspreis pro Packung in Höhe von 2.663,74 € nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte entstehen pro Patient jährliche Therapiekosten in Höhe von **32.408,84 €**.

In Bezug auf die Zielpopulation a) ergeben sich aus Sicht der GKV Jahrestherapiekosten von **324.088,40 € bis 1.652.850,84 €**.

GKV-Gesamtkosten (Zielpopulation a):  $(32.408,84 \text{ €} \times 10)$  bis  $(32.408,84 \text{ €} \times 51) =$   
324.088,40 € bis 1.652.850,84 €

In Bezug auf die Zielpopulation b) ergeben sich aus Sicht der GKV Jahrestherapiekosten von **194.453,04 € bis 1.004.674,04 €**.

GKV-Gesamtkosten (Zielpopulation b):  $(32.408,84 \text{ €} \times 6)$  bis  $(32.408,84 \text{ €} \times 31) =$   
194.453,04 € bis 1.004.674,04 €

### **Gefitinib**

Die Gabe von 250 mg Gefitinib erfolgt einmal täglich oral. Bei einer Packungsgröße von 30 Tabletten werden 12,17 Packungen pro Jahr für eine kontinuierliche Behandlung mit Gefitinib benötigt. Bei einem Apothekenverkaufspreis pro Packung in Höhe von 3.262,62 € nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Somit entstehen pro Patient jährliche Therapiekosten in Höhe von **39.695,21 €**.

In Bezug auf die Zielpopulation a) ergeben sich aus Sicht der GKV Jahrestherapiekosten von **396.952,10 € bis 2.024.455,71 €**.

GKV-Gesamtkosten (Zielpopulation a): (39.695,21 €x10) bis (39.695,21 €x51)=  
396.952,10 € bis 2.024.455,71 €

In Bezug auf die Zielpopulation b) ergeben sich aus Sicht der GKV Jahrestherapiekosten von **238.171,26 € bis 1.230.551,51 €**.

GKV-Gesamtkosten (Zielpopulation b): (39.695,21 €x6) bis (39.695,21 €x31)=  
238.171,26 € bis 1.230.551,51 €

### **Best Supportive Care**

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

### **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 bereits vor einer Behandlung mit einem EGFR TKI eine T790M-Mutation aufweisen, stehen in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext keine zielgerichteten Therapien zur Verfügung. Die Leitlinie der DGHO spricht lediglich Empfehlungen für Patienten aus, welche nach einer Behandlung mit einem EGFR TKI eine T790M-Resistenzmutation entwickelt haben. Diese sollten in klinische Studien mit TKI der dritten Generation eingeschlossen werden. (21) Therapieempfehlungen für Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation werden in den relevanten Leitlinien nicht getroffen. Somit ist davon auszugehen, dass derzeit nur wenige

Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation Zugang zu einer zielgerichteten Therapie haben. Die Mehrheit der Patienten wird mangels zielgerichteter Alternativen oder aufgrund des nicht ermittelten Mutationsstatus mit einer vergleichsweise schlecht verträglichen und für die Patienten belastenden Chemotherapie oder mit einer EGFR TKI-Therapie behandelt, wobei diese aufgrund der Annahmen über den Wirkmechanismus bei einer bereits vorliegenden T790M-Mutation kein andauerndes Ansprechen zeigen. Dadurch besteht eine Versorgungslücke, die durch Osimertinib erstmalig in Deutschland adressiert werden kann. Aufgrund der Tatsache, dass eine *de novo* T790M-Mutation verhältnismäßig selten auftritt bzw. selten zu Therapiebeginn detektiert wird, ist zunächst davon auszugehen, dass Osimertinib als erste wirksame TKI-Behandlung bei Patienten mit T790M-Mutation nur eine untergeordnete Rolle spielen wird. Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist zurzeit nicht möglich. Nachfolgend werden einige Aspekte, die Einfluss auf den Versorgungsanteil von Osimertinib nehmen können, qualitativ aufgelistet.

### **Kontraindikation**

Gemäß der Fachinformation ist TAGRISSO® bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder gegen einen der sonstigen Hilfsstoffe kontraindiziert (2).

### **Therapieabbrüche**

Sowohl nicht tolerierbare Arzneimittelnebenwirkungen als auch die Progression der Erkrankung können zu einem Therapieabbruch führen und somit Einfluss auf den zu erwartenden Versorgungsanteil eines Arzneimittels haben. Die in Modul 4B dargestellten Daten zeigen 3 Therapieabbrüche (10,0%) aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Kohorte der TKI-naiven EGFR-mutierten Patienten (Osimertinib, 80mg). Ein Therapieabbruch bedingt durch eine Krankheitsprogression wurde für 10,0% der Patienten dokumentiert (22).

### **Patientenpräferenzen**

Patientenpräferenzstudien haben gezeigt, dass die Kontrolle der Tumorlast und der Symptome für die Patienten eine große Rolle bei der Entscheidung für eine Therapie darstellt (23, 24). Bei Patienten mit einer bereits erfolgten EGFR TKI-Therapie konnte im Vergleich zu einer Chemotherapie (Kombinationschemotherapie oder Monotherapie) bei einer Behandlung mit Osimertinib eine signifikant höhere objektive Ansprechrates von etwa 60 bis 70% erzielt werden (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 Chemotherapien in dieser Behandlungskonstellation bislang nicht berichtet. Aktuelle Daten zeigen, dass lediglich 7 bis 34% der Patienten auf eine Behandlung mit einer Chemotherapie ansprechen (25-31). 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<sup>®</sup> sowie Angaben der Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel für die zVT Chemotherapie und der EGFR TKI verwendet (3-7, 9, 12, 14-16).

**Abschnitt 3.3.2:**

Die Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel wurden aus der Fachinformation von TAGRISSO<sup>®</sup> entnommen. Die Angaben zum Verbrauch der zVT entstammen den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel für die zVT Chemotherapie und der EGFR TKI (3-7, 9, 12, 14-16).

**Abschnitt 3.3.3:**

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und für die im Sinne der zVT (Chemotherapie und EGFR TKI) berücksichtigten Arzneimittel beruhen auf:

- dem der Lauer-Steuer entnommenen Apothekenverkaufspreis
- den Vorgaben der Arzneimittelpreisverordnung 2014
- dem Herstellerabgabepreis für TAGRISSO<sup>®</sup> 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 und EGFR TKI entnommen (3-7, 9, 12, 14-16). Weiterhin wurden Angaben aus der Lauer-Steuer 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 und EGFR TKI) berücksichtigten Arzneimitteln (3-16) sowie die Angaben zu Kosten (32) und zu den zu berücksichtigenden Rabatten gemäß § 129 Abs. 2 SGB V und § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V, § 130a Abs. 3a SGB V sowie § 130a Abs. 1 SGB V (14. SGB V-Änderungsgesetz) herangezogen. Außerdem wurde die in Abschnitt 3.2.3 berechnete 5-Jahres-Prävalenz und Inzidenz zugrunde gelegt.

**Abschnitt 3.3.6:**

Für die Angaben zu Versorgungsanteilen wurde die Fachinformation von TAGRISSO<sup>®</sup> zugrunde gelegt (2). Ferner wurden Angaben zu Therapieabbruchraten und zur Wirksamkeit von Osimertinib den Studienberichten der AURA (D5160C00001) und AURA2-Studie (D5160C00002) entnommen (22, 33).

### 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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beratungsanforderung 2015-B-014: Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV. 2015.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40mg & 80mg Filmtabletten (Osimertinib) [Stand: Februar 2016]. 2016.
3. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation ALIMTA® (Pemetrexed) [Stand: November 2012]. 2012.
4. Bendalis GmbH. Fachinformation Bendarebin 10 mg/ml (Vinorelbin) [Stand: Oktober 2013]. 2013.
5. Teva GmbH. Fachinformation Carboplatin-GRY® 10 mg/ml [Stand: März 2015]. 2015.
6. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Cisplatin Accord 1mg/ml [Stand: April 2015]. 2015.
7. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Docetaxel Accord 20mg/ml [Stand: Juli 2014]. 2014.
8. Cell Pharm GmbH. Fachinformation ELDISINE® (Vindesin) [Stand: Januar 2014]. 2014.
9. Fresenius Kabi Oncology Plc. Fachinformation Gemcitabin Kabi 40 mg/ml [Stand: Mai 2013]. 2013.
10. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation HOLOXAN (Ifosamid) [Stand: Januar 2015]. 2015.
11. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Mitomycin 2 medac [Stand: März 2014]. 2014.
12. HEXAL AG. Fachinformation Paclitaxel HEXAL® [Stand: September 2005]. 2005.
13. Hikma Farmacêutica Portugal S.A. Fachinformation Riboposid® [Stand: Februar 2014]. 2014.
14. AstraZeneca AB. Fachinformation Iressa® 250 mg Filmtabletten [Stand: September 2014]. 2014.
15. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Giotrif® 40 mg Filmtabletten [Stand: September 2015]. 2015.
16. Roche Registration Limited. Fachinformation Tarceva® [Stand: Januar 2016]. 2016.
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 06012016 B32015.
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. 2015.
20. 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.

21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2015.
22. 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.
23. Bridges JF, Mohamed AF, Finnern 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.
24. 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.
25. 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.
26. Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, Muzikansky A, Jackman DM, Lennes IT, et al. Chemotherapy with Erlotinib or chemotherapy alone in advanced non-small cell lung cancer with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist*. 2013;18(11):1214-20.
27. 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.
28. 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 and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2015;17(9):702-9.
29. 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.
30. Tseng JS, Yang TY, Chen KC, Hsu KH, Yu CJ, Liao WY, et al. Prior EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy did not influence the efficacy of subsequent pemetrexed plus platinum in advanced chemo-naïve patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Onco Targets Ther*. 2014;7:799-805.
31. Wu JY, Shih JY, Yang CH, Chen KY, Ho CC, Yu CJ, et al. Second-line treatments after first-line gefitinib therapy in advanced nonsmall cell lung cancer. *Int J Cancer*. 2010;126(1):247-55.

32. 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.
33. 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.

### 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® (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® sollte durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt initiiert werden.

Wird die Anwendung von TAGRISSO® zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC in Betracht gezogen, muss zunächst der EGFR T790M-Mutationsstatus bestimmt werden. 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®-Dosis ausgelassen wird, sollte die Einnahme nachgeholt werden, es sei denn, bis zur nächsten Dosis bleiben weniger als 12 Stunden.

TAGRISSO® 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 3-23.

Tabelle 3-23: 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> behandelt wurden. In 0,7% der Fälle handelte es sich um Nebenwirkungen des Grades 3 oder 4; 1% verliefen 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<sup>®</sup> dauerhaft abgesetzt und eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung eingeleitet werden.

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

Bei Patienten, die mit TAGRISSO<sup>®</sup> 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 der maximaler Plasmaspiegel ( $C_{max}$ ) 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<sup>®</sup> angewendet werden.

#### *Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch TAGRISSO<sup>®</sup> verändert werden können*

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Osimertinib ein kompetitiver Inhibitor von Resistenzprotein bei Brustkrebs (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)-Transportern ist.

In einer klinischen PK-Studie erhöhte die gleichzeitige Gabe von TAGRISSO<sup>®</sup> und Rosuvastatin (sensitives BCRP-Substrat) die AUC und C<sub>max</sub> 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<sup>®</sup> beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

In einer klinischen PK-Studie reduzierte die gleichzeitige Gabe von TAGRISSO<sup>®</sup> und Simvastatin (sensitives CYP3A4-Substrat) die AUC und C<sub>max</sub> 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<sup>®</sup> 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 zusammengefasst bei 26% bzw. 1,2% der Patienten auf. Bei 2,2% der Patienten, die einmal täglich TAGRISSO<sup>®</sup> 80 mg erhielten, wurde die Dosis aufgrund von UAWs reduziert. 3,2% der Therapien wurden aufgrund von Nebenwirkungen oder abnormalen Laborwerten abgebrochen.

Tabelle 3-24: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet in AURAA-Studien

MedDRA-SOC	MedDRA-Term	CIOMS-Kategorie/Häufigkeit insgesamt(alle CTCAE-Grade) <sup>b</sup>	Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE-Grades 3–4
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Interstitielle Lungenerkrankung <sup>c</sup>	Häufig (2,7%) <sup>d</sup>	0,7%
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig (42%)	1%
	Stomatitis	Sehr häufig (12%)	0%
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag <sup>e</sup>	Sehr häufig (41%)	0,5%
	Trockene Haut <sup>f</sup>	Sehr häufig (31%)	0%
	Paronychie <sup>g</sup>	Sehr häufig (25%)	0%
	Pruritus	Sehr häufig (14%)	0%
Untersuchungen (Befunde basierend auf Testergebnissen, die als Veränderung des CTCAE-Grades gemeldet wurden)	Verminderte Thrombozytenzahl <sup>h</sup>	Sehr häufig (54%)	1,2%
	Verminderte Leukozytenzahl <sup>h</sup>	Sehr häufig (67%)	1,2%
	Verminderte Neutrophilenzahl <sup>h</sup>	Sehr häufig (33%)	3,4%

a: Kumulative Daten aus den Studien AURA-Extension (Phase II) und AURA2; dargestellt werden nur Ereignisse bei Patienten, die mindestens eine TAGRISSO<sup>®</sup>-Dosis erhalten haben.

b: Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute, Version 4.0.

c: Einschließlich aller gemeldeten Fälle unter dem Oberbegriff: Interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis.

d: Vier Ereignisse des CTCAE-Schweregrades 5 (tödlich) wurden berichtet.

e: 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.

f: Einschließlich aller gemeldeten Fälle unter dem Oberbegriff: trockene Haut, Hautfissuren, Xerosis, Ekzem.

g: Einschließlich aller gemeldeten Fälle unter dem Oberbegriff: Nagelbitterkrankung, Nagelbettentzündung, Nagelbettempfindlichkeit, Nagelverfärbung, Nagelkrankheit, Nageldystrophie, Nagelinfektion, Nagelfurche, Onychoklasie, Onycholyse, Onychomadese, Paronychie.

h: Stellt die Häufigkeit der Laborwertveränderungen dar, nicht die der gemeldeten unerwünschten Ereignisse.

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

### **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® 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 Dosisreduzierung) 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® 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®-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 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 3-25: EU-Risk Management Plan - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheits- bedenken	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> (Dosierung und Art der Anwendung): Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO® bei Auftreten einer ILD/Pneumonitis (siehe Tabelle 1 der Fachinformation)</p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 4.4</b> (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): <u>Interstitielle Lungenerkrankung</u> 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

Sicherheitsbedenken	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 der Fachinformation). Basierend auf dem Wirkmechanismus und auf</p>	keine

Sicherheits- bedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßig	zusätzlich
	<p>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><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> <p><u>Fertilität</u></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

Sicherheits- bedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßig	zusätzlich
Schwere Diarrhö	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation adressiert (siehe Abschnitt 4.2):</p> <p><b>Fachinformation Abschnitt 4.2</b> (<i>Dosierung und Art der Anwendung</i>):</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
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</p>	Keine

Sicherheits- bedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßig	zusätzlich
	<p>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> <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-</p>	Keine

Sicherheits- bedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßig	zusätzlich
	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).	
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, EKG: Elektrokardiogramm,ILD: Interstitielle Lungenerkrankung, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, min: Minute, ml: Milliliter, ms: Millisekunde, 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® 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® 40mg & 80mg Filmtabletten (Osimertinib) [Stand: Februar 2016]. 2016.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP assessment report, TAGRISSO. Procedure No. EMEA/H/C/004124/0000. 2015.