

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Osimertinib (TAGRISSO®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

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

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

Stand: 28.04.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen.....	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	64
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	74
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	76
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	78
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	80
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	80
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	94
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	96
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	97
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	105
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	105
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	105

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinische TNM-Klassifikation	20
Tabelle 3-2: Krankheitsstadien des NSCLC gemäß UICC und IASLC.....	22
Tabelle 3-3: Definitionen des ECOG PS.....	24
Tabelle 3-4: Häufigkeit von Initialsymptomen bei einem Lungenkarzinom	25
Tabelle 3-5: Ausbreitungsdiagnostik nach der Leitlinie der DGHO zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen	26
Tabelle 3-6: Altersspezifische Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2013	34
Tabelle 3-7: Geschlechtsspezifische Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2013	34
Tabelle 3-8: Altersspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2013	35
Tabelle 3-9: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2013	35
Tabelle 3-10: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in den Jahren 2017 bis 2022.....	36
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-12: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation	43
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	66
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).....	68

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	70
Tabelle 3-22: Sonstige GKV-Leistungen.....	73
Tabelle 3-23: Empfehlungen zu Dosisanpassungen.....	81
Tabelle 3-24: Nebenwirkungen berichtet in AURA ^a -Studien.....	88
Tabelle 3-25: UAWs in der Studie AURA3.....	90
Tabelle 3-26: EU-Risk Management Plan - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung.....	97

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Algorithmus für die medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien ..	32
Abbildung 3-2: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation von Osimertinib.....	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µg	Mikrogramm
AdT	Arbeitskreis deutscher Tumorzentren
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSC	Best Supportive Care
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CD47	Cluster of Differentiation 47
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
cm	Zentimeter
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
CrCl	Kreatinin-Clearance
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ctDNA	Circulating Tumor DNA
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
CYP3A5	Cytochrom P450 3A5
d.h.	Das heißt
DDD	Defined Daily Dose
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure

Abkürzung	Bedeutung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	European Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EML4	Echinoderm microtubule-associated-protein like 4
EPAR	European Public Assessment Report
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EURD	EU reference dates
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hERG	Human Ether-a-go-go Related Gene
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
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
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
k.A.	Keine Angaben
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m ²	Quadratmeter

Abkürzung	Bedeutung
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Millisekunde
NCI	National Cancer Institute
NGS	Next Generation Sequencing
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
o	oral
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P	Parenteral
PCR	Polymerase Chain Reaction
PET-CT	Positronenemissionstomografie-Computertomografie
P-gp	P-Glykoprotein
PK	Pharmakokinetik
PS	Performance Status (Allgemeinzustand)
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
PZN	Pharmazentralnummer
QTc	Frequenzkorrigiertes QT-Intervall
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
ROS1	C-ROS Oncogene 1
SCLC	Small Cell Lung Cancer (Kleinzelliges Lungenkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TNM	TNM-System (T: Tumour; N: Node; M: Metastases)
TRM	Tumorregister München
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event)
UICC	Union for International Cancer Control

Abkürzung	Bedeutung
ULN	Upper limit of normal
v.a.	Vor allem
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

Präambel

Seit dem 02.02.2016 ist Osimertinib für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) in der Europäischen Union (EU) zugelassen. Das vorliegende Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V bezieht sich auf das zugelassene Anwendungsgebiet. Die initiale Zulassung von Osimertinib erfolgte im Zuge eines beschleunigten Verfahrens und führte zunächst zu einer bedingten Zulassung unter der Auflage, dass AstraZeneca zu einem späteren Zeitpunkt weitere klinische Daten aus der laufenden Phase-III-Studie AURA3 (D5160C00003) vorlegt. Auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 15.12.2016 die Geltungsdauer des Beschlusses vom 15.09.2016 über die Nutzenbewertung von Osimertinib befristet. Gemäß den Tragenden Gründen soll bis zum 30.04.2017 ein Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V eingereicht werden, welches auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie AURA3 basiert (1, 2). Die Auflage der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ wurde nun bereits mit den AURA3-Daten erfüllt und die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) empfiehlt mit der positiven Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Opinion vom 23.02.2017 die Konversion zu einer „Vollzulassung“. Diese wurde am 24.04.2017 durch die

EU Kommission erteilt. Im vorliegenden Nutzendossier werden zusätzlich zu den Ergebnissen der AURA3-Studie überarbeitete Daten des adjustierten historischen Vergleichs, der bereits im Dossier zur ersten Nutzenbewertung von Osimertinib eingereicht wurde, vorgelegt. In diesem werden EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-vorbehandelte progrediente Patienten mit NSCLC und einer nachgewiesenen T790M-Mutation unter Osimertinib-Behandlung gegenüber einer vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT; Cisplatin plus Pemetrexed) bewertet. Im Vergleich zum ersten Dossier konnte hier mit reiferen Daten und unter Berücksichtigung der Anmerkungen aus dem ersten Verfahren von Seiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des G-BA ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden (3).

Patienten mit einem EGFR-mutationspositiven Lungenkarzinom werden laut der aktuellen S3-Leitlinie mit einem EGFR-TKI (Afatinib, Erlotinib oder Gefitinib) behandelt. Trotz hoher Ansprechraten erfahren die meisten Patienten nach ca. neun bis 14 Monaten eine Krankheitsprogression aufgrund einer erworbenen TKI-Resistenz (4). Bei etwa 50 bis 60% der Patienten ist diese Resistenz auf eine T790M-Mutation zurückzuführen (5, 6). Dies betrifft in Deutschland im Mittel 1.187 Patienten (Abschnitt 3.2.4). Neben dieser erworbenen Resistenzmutation kann eine T790M-Mutation in seltenen Fällen bereits bei Patienten vorliegen, die noch keine Therapie mit einem EGFR-TKI erhalten haben (Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation). Die Anzahl der Patienten innerhalb dieser Teilpopulation liegt gemäß G-BA Beschluss vom 15.09.2016 bei insgesamt 10-50 Patienten (7). Diese geringe Anzahl der Patienten spiegelt sich auch in der Versorgungsrealität wider, da sie selten und in den meisten Fällen nur mit hochsensitiven Testverfahren, die nicht dem Versorgungsalltag entsprechen, identifiziert werden können.

Die Entscheidung der EMA, Osimertinib nicht nur für EGFR-TKI-vorbehandelte Patienten, sondern auch für die wenigen Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation zuzulassen, basierte neben dem Wirkungsmechanismus auch auf der Annahme, dass infolge der T790M-Mutation die bisher verfügbaren EGFR-TKI keine Behandlungsoption darstellen, und dass die Ansprechraten unter einer Osimertinib-Therapie besser sind als bei einer Chemotherapie bei Patienten mit EGFR-mutationspositivem NSCLC. Die molekularen Veränderungen bei einer T790M-Mutation bewirken eine Resistenz gegenüber bisherigen TKI sodass diese dementsprechend nicht mehr hinreichend am EGFR binden können. Die EMA folgert, dass es sich bei Osimertinib unabhängig von der Vorbehandlung und Therapielinie um eine geeignete Behandlungsalternative für Patienten mit einer T790M-Mutation handelt (8).

Aufgrund der äußerst niedrigen Prävalenz von Patienten mit einer nachgewiesenen *de novo* T790M-Mutation ist die Durchführung einer separaten Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib in dieser Patientenpopulation nicht zielführend, da diese aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht die geforderte Power zum Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede bei patientenrelevanten Endpunkten aufweisen und somit keine validen Ergebnisse liefern kann. Die Durchführung einer separaten Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit von Osimertinib in dieser Patientenpopulation bestätigt wird, wäre somit nicht nur überaus schwer zu realisieren, sondern auch noch langandauernd.

Die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, die zu Osimertinib für Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation vorliegen, stammen aus einer Kohorte der AURA-Studie (Phase-I), in der nicht vorbehandelte Patienten mit einer nachgewiesenen EGFR-Mutation zulassungskonform 80 mg Osimertinib täglich als Erstlinientherapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC erhalten haben. Aus dieser Kohorte liegen Daten von lediglich vier Patienten vor, welche AstraZeneca bereits im ersten Bewertungsverfahren von Osimertinib (9) aufgearbeitet hat. Neuere Daten liegen nicht vor, wie die systematische Informationsbeschaffung im Abschnitt 4.3.2 des Moduls 4A des vorliegenden Dossiers ergab. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib in der Erstlinienbehandlung bei nicht vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer EGFR-Mutation wird derzeit im Rahmen einer konfirmatorischen, randomisierten und kontrollierten Phase-III-Studie (FLAURA (D5160C00007)) untersucht (10). Die jedoch sehr niedrige Prävalenz einer *de novo* T790M-Mutation lässt auch mit dieser Studie nur eine eingeschränkte Interpretation der Daten für diese Patienten erwarten.

Unter Berücksichtigung der oben dargestellten Punkte wird im vorliegenden Dossier auf eine separate Darstellung der Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation verzichtet. Die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Daten sowie der gezeigte Zusatznutzen von Osimertinib gelten für die gesamte zugelassene Patientenpopulation.

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 NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR. Für diese Patientenpopulation wird im vorliegenden Dossier der Zusatznutzen in Übereinstimmung mit der Beratung durch den G-BA (Abschnitt 3.1.2) gegenüber der folgenden zVT dargestellt:

Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder
Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed

AstraZeneca legt im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Osimertinib Daten aus der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie AURA3 (D5160C00003) sowie der einarmigen Studien AURAex (D5160C00001, Phase-II) und AURA2 (D5160C00002) gegenüber dieser zVT vor (siehe Modul 4).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Nach Anforderung seitens AstraZeneca (Beratungsanforderungen: 2015-B-014; 2015-B-188) hat am 09.04.2015 und am 10.02.2016 gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) jeweils ein Beratungsgespräch mit dem G-BA in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden (11, 12).

Für Patienten, die nach einer EGFR-TKI-Behandlung eine Krankheitsprogression erfahren haben und bei denen die T790M-Mutation nachgewiesen werden konnte, hat der G-BA im Beratungsgespräch und in der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV folgende Auswahl zur zVT benannt (11):

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

oder gegebenenfalls

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

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

Die Bestätigung der Festlegung der obengenannten zVT erfolgte mit dem Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Osimertinib vom 15.09.2016 (7). Da seitdem keine neuen Arzneimittel zur Behandlung der Patienten mit NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGF-Rezeptors zugelassen wurden und sich der Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse bezüglich der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel nicht maßgeblich verändert hat, geht AstraZeneca davon aus, dass die vom G-BA festgelegte zVT für das vorliegende Dossier weiterhin gültig ist.

Wie in Abschnitt 3.1.1 bereits genannt, erfolgt die Herleitung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier auf Basis der Daten der Phase-III-Studie AURA3, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib gegenüber der Kombinationschemotherapie nach Maßgabe des Arztes untersucht wird. In dieser Studie durfte der Arzt aus den folgenden Optionen auswählen:

- Cisplatin + Pemetrexed
- Carboplatin + Pemetrexed
- ggf. anschließend jeweils eine Mono-Erhaltungstherapie mit Pemetrexed

Beide platinhaltigen Kombinationschemotherapien entsprechen der G-BA-Vorgabe. AstraZeneca folgt mit der Darstellung der vergleichenden Daten gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed bzw. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed somit der für Osimertinib festgelegten zVT. Beide Therapieregime entsprechen dem leitliniengerechten Versorgungsalltag in Deutschland (13). Die im vorliegenden Dossier dargelegte Evidenz eignet sich somit vollumfänglich zur Ableitung des Zusatznutzens für das hier zu bewertende Arzneimittel nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen für Abschnitt 3.1 basieren auf dem Protokoll zum Beratungsgespräch inklusive der Recherche und Synopse zur Evidenz sowie dem Beschlusstext des G-BA zur vorangegangenen Nutzenbewertung von Osimertinib (7, 11, 14). Ferner wurden Angaben zu möglichen Therapieregimen und deren Relevanz im deutschen Versorgungskontext aus Leitlinien und dem Studienbericht einer deutschen Registerstudie des Sponsors entnommen (13, 15).

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. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Osimertinib 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4101/2016-12-15_AM-RL-XII_Osimertinib-Fristverkuerzung_D-219_TrG.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Osimertinib 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2794/2016-12-15_AM-RL-XII_Osimertinib-Fristverkuerzung_D-219_BAnz.pdf.
3. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. A Comparison of Osimertinib (AZD9291) to a Non-Randomized Control Group Receiving Platinum-Based Doublet Chemotherapy 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 (Edition 3). 2017.
4. 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.
5. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Osimertinib (TAGRISSO®). Modul 3 A [Stand: 15.03.2016]. 2016.
6. 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.
7. 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 - Osimertinib 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2700/2016-09-15_AM-RL-XII_Osimertinib_D-219_BAnz.pdf.
8. European Medicines Agency. Assessment report. TAGRISSO. EMA/CHMP/15445/20165 2015.
9. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Osimertinib (TAGRISSO®). Modul 4 B [Stand: 15.03.2016]. 2016.
10. ClinicalTrials.gov. Registerbericht NCT02296125 D5160C00007 (FLAURA) [Abrufdatum: 03.02.2017]. 2017.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beratungsanforderung 2015-B-014: Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV 2015.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beratungsanforderung 2015-B-188: Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV 2016.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2016.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Vorgang 2015-B-014 AZD9291: Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie & Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach §35a SGB V 2015.
15. Goekenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie*. 2010;64(Supplement 2):e1- e164.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Grundlegende Epidemiologie und Risikofaktoren

In Deutschland waren im Jahr 2014 etwa 25% aller Todesfälle auf eine Krebserkrankung zurückzuführen (1). 220.000 Patienten verstarben infolge ihrer Krebserkrankung, davon gingen annähernd 45.000 Todesfälle auf bösartige Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10 C33.0-C34.0) zurück (1). Neuerkrankungen dieser Krankheitsgruppe sind zu über 99% bösartigen Neubildungen der Bronchien oder der Lunge zuzuordnen (ICD-10 C34.0) (2). Die 5-Jahres-Überlebensrate ist nach Diagnose eines Lungenkarzinoms sehr niedrig und liegt für Männer bei 16% und für Frauen bei 21% (3).

Es gibt keine spezifische Symptomatik und keine gesicherten diagnostischen Verfahren zur Früherkennung eines Lungenkarzinoms (4). 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 (5). Im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ist die Erkrankung unheilbar.

Zigarettenrauchen gilt als der bedeutendste Risikofaktor bei der Entwicklung von Lungenkrebs (6). Im Vergleich zum lebenslangen Nichtraucher haben Raucher in Abhängigkeit vom Geschlecht ein etwa 9- bis 24-fach höheres Lungenkrebsrisiko (7). Für das Jahr 2000 konnte bei 85% aller lungenkrebsbedingten Todesfälle ein ursächlicher Zusammenhang zum aktiven Rauchen festgestellt werden (8). Zigarettenrauch enthält neben dem Teer eine Vielzahl von potenziell karzinogenen Stoffen. Dazu zählen sowohl organische als auch anorganische Substanzen, wie z.B. aromatische Kohlenwasserstoffe, N-Nitrosamine oder Arsen, die permanente Schädigungen der Desoxyribonukleinsäure (DNA) hervorrufen können, die wiederum zu unkontrollierter Zellteilung und Tumorgenese führen können (9).

Auch andere schädigende Umwelteinflüsse erhöhen das 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 (6, 7).

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 (6):

- Plattenepithelkarzinom
 - Verhornend
 - Nicht verhornend (p40+, TTF1+)
 - Basaloid (p40+/TTF1-)
- Adenokarzinom
 - Prä-invasiv
 - Minimal invasiv
 - Invasiv
 - G1: lepidisch
 - G2: azinär, papillär
 - G3: mikropapillär, solide
 - Varianten
- Großzelliges Karzinom
- Neuroendokriner Tumor
 - Karzinoid
 - Typisches Karzinoid
 - Atypisches Karzinoid
 - Kleinzelliges Karzinom
 - Großzelliges neuroendokrines Karzinom

Aufgrund einer unterschiedlichen Tumorbiologie und den sich daraus ergebenden unterschiedlichen Therapieansätzen wird zwischen dem kleinzelligen Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer, SCLC) und dem NSCLC differenziert. Gemäß der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren (AdT) e.V. leiden etwa 80% aller Patienten mit Lungenkrebs an einem nicht-kleinzelligen Tumor (10).

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 (7). Die Einteilung des Tumorbefundes erfolgt anhand des TNM-Systems der Union for International Cancer Control (UICC) (11, 12). Die klinische Einteilung gemäß der aktuellen achten Auflage ist in Tabelle 3-1 dargestellt.

Das TNM-System beschreibt die folgenden histopathologischen Merkmale (13):

- 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

Deskriptor	Definition	Deskriptor	Definition
Bis Dezember 2016^a		Ab Januar 2017	
Primärer Tumor (T)			
Tx	<ul style="list-style-type: none"> • Primärtumor kann nicht beurteilt werden • Oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar 	Tx	<ul style="list-style-type: none"> • Primärtumor kann nicht beurteilt werden • Oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	Kein Anhaltspunkt für einen Primärtumor	T0	Kein Anhaltspunkt für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ	Tis	Carcinoma in situ
T1	<p>Tumor ≤ 3 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"> • T1a: Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung • T1b: Tumor > 2 cm aber ≤ 3 cm in größter Ausdehnung 	T1	<p>Tumor ≤ 3 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"> • T1a(mi): Minimal invasives Adenokarzinom • T1a: Tumor ≤ 1 cm in größter Ausdehnung • T1b: Tumor > 1 cm aber ≤ 2 cm in größter Ausdehnung • T1c: Tumor > 2 cm aber ≤ 3 cm in größter Ausdehnung
T2	<p>Tumor > 3 cm aber ≤ 7 cm oder mit einem der folgenden Kennzeichen: Tumor mit Befall des Hauptbronchus, ≥ 2 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"> • T2a: Tumor > 3 cm aber ≤ 5 cm in größter Ausdehnung • T2b: Tumor > 5 cm aber ≤ 7 cm in größter Ausdehnung 	T2	<p>Tumor > 3 cm aber ≤ 5 cm oder mit einem der folgenden Kennzeichen: Tumor mit Befall des Hauptbronchus unabhängig von der Entfernung von der Carina, aber Carina selbst nicht befallen, Tumor infiltriert viszerale Pleura, assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, Teile oder der ganzen Lunge</p> <ul style="list-style-type: none"> • T2a: Tumor > 3 cm, aber ≤ 4 cm in größter Ausdehnung • T2b: Tumor > 4 cm, aber ≤ 5 cm in größter Ausdehnung

Deskriptor	Definition	Deskriptor	Definition
Bis Dezember 2016^a		Ab Januar 2017	
T3	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor >7 cm (T3_{>7}) • 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 • Oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge (T3_{Centr}) • Oder getrennter Tumorknoten im gleichen Lungenlappen (T3_{Satell}) 	T3	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor >5 cm, aber ≤7 cm in größter Ausdehnung • Oder getrennte Tumorknoten im gleichen Lungenlappen • Oder mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich Tumoren der parietalen Pleura und des Sulcus superior), Zwerchfellnerv, parietales Perikard
T4	<ul style="list-style-type: none"> • 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_{Inv}) • Oder getrennte Herde im anderen ipsilateralen Lungenlappen (T4_{Ipsi Nod}) 	T4	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor >7 cm in größter Ausdehnung • Oder getrennte Herde im ipsilateralen Lungenlappen • Oder Infiltration einer der folgenden Strukturen: Zwerchfell, Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Nervus laryngeus recurrens, Wirbelkörper, Carina
Regionäre Lymphknoten (N)			
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)	N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten und intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)
N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten	N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraclavikulären Lymphknoten	N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraclavikulären Lymphknoten
Fernmetastasen (M)			
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.	-	-
M0	Keine Fernmetastasen	M0	Keine Fernmetastasen

Deskriptor	Definition	Deskriptor	Definition
Bis Dezember 2016^a		Ab Januar 2017	
M1	Fernmetastasen <ul style="list-style-type: none"> • M1a: <ul style="list-style-type: none"> ○ Getrennte Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen (M1a_{Contr Nod}) ○ Oder Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss (M1a_{PI Dissem}) • M1b: Fernmetastasen 	M1	Fernmetastasen vorhanden <ul style="list-style-type: none"> • M1a: <ul style="list-style-type: none"> ○ Getrennte Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen ○ Oder Tumore mit pleuralen oder perikardialen Lymphknoten oder mit malignem Pleura- oder Perikarderguss • M1b: Einzelne extrathorakale Metastase • M1c: Multiple extrathorakale Metastasen in einem oder mehr Organen
<p>a: Seit Januar 2017 sind neue TNM-Kriterien gültig. Die Einstufung der Studienteilnehmer in der AURA3-Studie (siehe Modul 4) wurde anhand der zur Studienbeginn gültigen TNM-Klassifikationen vorgenommen und wird daher diesem Nutzendossier zugrunde gelegt.</p> <p>cm: Zentimeter</p> <p>Quelle: Detterbeck et al. 2009 (13), Goldstraw et al. 2015 (12)</p>			

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 aufgeführt.

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

Krankheitsstadium	T-Deskriptor	N-Deskriptor	M-Deskriptor	Krankheitsstadium	T-Deskriptor	N-Deskriptor	M-Deskriptor
Bis Dezember 2016^a				Ab Januar 2017			
Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0	Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0	Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium Ia	T1a oder T1b	N0	M0	Stadium Ia1	T1a(mi)	N0	M0
					T1a	N0	M0
				Stadium Ia2	T1b	N0	M0
				Stadium Ia3	T1c	N0	M0
Stadium Ib	T2a	N0	M0	Stadium Ib	T2a	N0	M0
Stadium IIa	T1a, T1b oder T2a	N1	M0	Stadium IIa	T2b	N0	M0
	T2b	N0	M0				

Krankheitsstadium	T-Deskriptor	N-Deskriptor	M-Deskriptor	Krankheitsstadium	T-Deskriptor	N-Deskriptor	M-Deskriptor
Bis Dezember 2016^a				Ab Januar 2017			
Stadium IIb	T2b	N1	M0	Stadium IIb	T1a-c	N1	M0
	T3 oder T3 _{Satell}	N0	M0		T2a	N1	M0
					T2b	N1	M0
					T3	N0	M0
Stadium IIIa	T1 oder T2	N2	M0	Stadium IIIa	T1a-c	N2	M0
	T3	N1 oder N2	M0		T2a-b	N2	M0
	T3 _{Satell}	N1 oder N2	M0		T3	N1	M0
	T4 _{Inv}	N0 oder N1	M0		T4	N0	M0
	T4 _{Ipsi Nod}	N0 oder N1	M0		T4	N1	M0
Stadium IIIb	T4 _{Inv} oder T4 _{Ipsi Nod}	N2	M0	Stadium IIIb	T1a-c	N3	M0
	T _{Any}	N3	M0		T2a-b	N3	M0
					T3	N2	M0
					T4	N2	M0
-	-	-	-	Stadium IIIc	T3	N3	M0
					T4	N3	M0
Stadium IV	T _{Any}	N _{Any}	M1a _{Contr Nod} , M1a _{pIDiss em} oder M1b	Stadium IVa	T _{Any}	N _{Any}	M1a
					T _{Any}	N _{Any}	M1b
				Stadium IVb	T _{Any}	N _{Any}	M1c
<p>a: Seit Januar 2017 sind neue TNM-Kriterien gültig. Die Einstufung der Studienteilnehmer in der AURA3-Studie (siehe Modul 4) wurde anhand der zur Studienbeginn gültigen TNM-Klassifikationen vorgenommen und wird daher diesem Nutzendossier zugrunde gelegt.</p> <p>Quelle: Detterbeck et al. 2009 (13), Goldstraw et al. 2015 (12)</p>							

Die Stadien IIIb/IIIc und IVa/IVb 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).

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 2014 bei über 60% lag, betrug die entsprechende 5-Jahres-Überlebensrate in den Stadien III und IV nur 12,4% bzw. 3,9% (14). Bereits nach einem Jahr ist mehr als die Hälfte der Betroffenen mit Stadium III oder IV bei Erstdiagnose verstorben (14).

Die Prognose für Patienten mit NSCLC wird darüber hinaus durch den Allgemeinzustand der Patienten bestimmt (15), der mittels Performance Status (PS) der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) beurteilt werden kann (7). Einschränkungen der Leistungsfähigkeit des Patienten, die sich aus der Erkrankung ergeben, können in einer Punkteskala von 0 bis 5 beschrieben werden (15) (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

ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; z.B.: Zum Beispiel
Quelle: Oken et al. 1982 (16)

Symptomatik

Neben der Krankheitsschwere und dem Allgemeinzustand des Patienten hat auch die Symptomatik bei Erstdiagnose einen prognostischen Einfluss. Lediglich 6 bis 13% der Patienten ist bei Neudiagnose asymptomatisch (5), während etwa 90% der Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits Symptome zeigen (7). 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 (5).

Die initial auftretenden Symptome - insbesondere Husten, Atemnot, Brustschmerzen und Hämoptyse - stehen bei vielen Patienten in direktem Zusammenhang mit dem Primärtumor. Ein Großteil der Betroffenen leidet zudem an Symptomen, welche mit Fernmetastasen z.B. in Knochen, Leber oder Gehirn assoziiert sind. Unspezifische systemische Symptome wie z.B. Gewichtsverlust, Schwächegefühl, Anämie oder Anorexie gehen eher mit einer systemischen Metastasierung einher (Tabelle 3-4) (7).

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 (5)	

Die Symptomatik im weiteren Krankheitsverlauf wird von der Lokalisation des Primärtumors sowie der intrathorakalen und extrathorakalen Tumorausbreitung bestimmt (4). Als Folge einer intrathorakalen Tumorausbreitung unter Beteiligung von lokalen Lymphknoten, nervaler Strukturen, Gefäßstrukturen, der Brustwand oder viszeraler Organe können weitere Symptome bei Betroffenen auftreten. Dies können beispielsweise Heiserkeit durch Infiltration des Nervus recurrens, Veränderungen der Hauttemperatur und partieller Muskelschwund durch Beteiligung des Plexus brachialis sowie Ptosis und Pupillenveränderungen bei Befall des Ganglion stellatum sein. Zudem leiden viele Patienten am sogenannten Vena-cava-superior-Syndrom, bei dem aufgrund einer Einflusstauung am Herzen die Gefäße der oberen Gliedmaßen, des Gesichts und des Nackenbereiches sichtbar anschwellen.

Fernmetastasierung erfolgt hauptsächlich in Lymphknoten, Knochen, Leber, Nebennieren und Gehirn. Damit gehen Symptome wie z.B. Knochen- und Kopfschmerzen, Übelkeit, Krampfanfälle oder Verwirrtheit einher (5, 7).

Diagnostik

Zur Abklärung eines initialen Verdachtes z.B. aufgrund von Symptomen, auffälligen Röntgenbefunden oder anderer Gründe werden klinische Untersuchungen und weitere bildgebende Verfahren eingesetzt. Zu den klinischen Untersuchungen zählen die Erfragung der Krankheitsvorgeschichte und Rauchgewohnheiten zur Abklärung einer Prädisposition sowie die Feststellung von eventuellen Begleiterkrankungen (7). Außerdem werden verschiedene Laborparameter wie Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenparameter, Gerinnungswerte erhoben (6). 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 (6, 7). Für die Entnahme von Tumorgewebe zur histopathologischen Untersuchung können in Abhängigkeit von der Größe und Lokalisation des Tumors Bronchoskopie mit Biopsie, eine transthorakale Punktion/Biopsie, CT-geführte Biopsien oder eine endobronchiale/endoösophageale Ultraschalluntersuchung mit Feinnadelbiopsie

eingesetzt werden (4, 7). Bei der Auswahl geeigneter Untersuchungsmethoden zur Evaluierung der Krankheitsausbreitung (Staging) wird vor allem die häufige Metastasierung in Lymphknoten, ipsi- und kontralaterale Lungenbereiche, Skelett, Leber, Nebenniere und in das zentrale Nervensystem berücksichtigt (Tabelle 3-5) (6).

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 endobronchialem oder endoösophagealem Ultraschall mit Feinnadelbiopsie
MRT des Schädels	Methode der ersten Wahl zur Diagnostik zerebraler Metastasen
CT des Schädels	Falls MRT des Schädels nicht durchführbar
Knochenszintigrafie	Falls PET-CT nicht durchführbar
CT des Abdomen (einschl. Nebennieren und unterer Lebertrand)	Falls PET-CT nicht durchführbar
MRT (Ganzkörper)	Falls PET-CT nicht möglich; (bei fehlendem kurativen Therapieanspruch nicht indiziert)
CT: Computertomografie; DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ggf.: Gegebenenfalls; MRT: Magnetresonanztomografie; PET-CT: Positronenemissionstomografie mit Computertomografie; v.a.: Vor allem Quelle: DGHO 2016 (6), Goeckenjan et al. 2010 (7)	

Neben dem Staging der Erkrankung findet auch eine phänotypische Charakterisierung des Tumors statt. Die Gewinnung von Tumorgewebe oder Tumorzellen aus einem Exzizat oder durch Biopsien bei nicht operablen Stadien ist daher eine Grundvoraussetzung für die Diagnosesicherung und eine präzise histologische und molekulargenetische Charakterisierung des Tumors. Die histologische Untersuchung von Formalin-fixiertem und in Paraffin eingebettetem Tumorgewebe dient einer ersten zytologischen Bestätigung der Diagnose und ermöglicht in der Regel eine Unterscheidung zwischen SCLC und NSCLC. Mithilfe zusätzlicher immunhistochemischer Untersuchungen kann die diagnostische Genauigkeit v.a. bei wenig differenzierten Tumorzellen erhöht und eine Subklassifizierung insbesondere des NSCLC erfolgen (17-19). Dies ist von besonderer Bedeutung, da sich Prognose und Therapieoptionen in Abhängigkeit vom Tumortyp unterscheiden (7, 18). Eine Unterscheidung zwischen einem Plattenepithelkarzinom und einem Nicht-Plattenepithelkarzinom ist z.B. wichtig, um über den therapeutischen Einsatz der Antikörper Bevacizumab oder Nivolumab zu entscheiden (20, 21).

In den letzten Jahren konnten beim NSCLC, v.a. beim Adenokarzinom-Subtyp, spezifische und therapeutisch relevante Treibermutationen identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Tumorgewebe zunehmend auch molekulargenetisch typisiert. Genetische Veränderungen wie Chromosomentranslokationen werden mithilfe von Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) nachgewiesen. Auf DNA-Ebene werden Aberrationen mit molekularbiologischen Verfahren, z.B. der Sequenzierung nach Sanger oder der Polymerase Chain Reaction (PCR), detektiert. Zunehmend werden hier auch Verfahren zur Detektion vieler Mutationen in einem Arbeitsgang (sogenannte Multiplex Verfahren), zumeist auf Basis der Next Generation Sequencing (NGS) Technologie, eingesetzt. Aufgrund der hohen Sensitivität molekularbiologischer Methoden reichen für die Charakterisierung des Tumors bereits geringe Mengen von Tumor-DNA aus, die aus Gewebe oder Blut extrahiert werden können (18, 22, 23). Die Überexpression von Schlüsselproteinen kann zudem mittels Immunhistochemie nachgewiesen werden.

Genetische Tumorveränderungen als Grundlage zielgerichteter Therapien

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. In den deutschen und internationalen Leitlinien wird empfohlen, 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 (6, 7, 24, 25). Molekulargenetische Untersuchungen zu Treibermutationen deuten darauf hin, dass sich das Auftreten von Treibermutationen gegenseitig ausschließt und nicht mehrere aktivierende Mutationen gleichzeitig auftreten (26, 27).

ALK und *ROS1* können durch Translokationen Fusionsgene mit anderen Genen bilden. 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 (28). *ALK*-Translokationen lassen sich in 3 bis 7% der Patienten mit NSCLC identifizieren (29). Bei etwa 1,4% der Patienten kann eine *ROS1*-Translokation nachgewiesen werden, welche zu einer konstitutiv aktiven Tyrosinkinaseaktivität führt (30). In 30% der Fälle führt eine *ROS1*-Translokation zu einer Fusion mit dem *Cluster of Differentiation 47 (CD47)*-Gen (31). Die Therapie der Wahl für Patienten mit NSCLC und nachgewiesener *ALK*- oder *ROS1*-Translokation ist der *ALK/ROS*-Inhibitor Crizotinib (6). Dieser ist in Deutschland allerdings nur für die Therapie des *ALK*-mutationspositiven Lungenkarzinoms in der Zweitlinie oder in späteren Therapielinien zugelassen (32). Seit Juli 2015 ist in Deutschland für Patienten mit einem *ALK*-mutationspositiven Lungenkarzinom, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden, zusätzlich Ceritinib verfügbar (33, 34).

Aktivierende Mutationen innerhalb der EGFR-Tyrosinkinasedomäne führen in der Regel zu einer ligandenunabhängigen Aktivierung des Rezeptors. Zu den bekanntesten aktivierenden EGFR-Mutationen gehören die Deletion in Exon 19 und die Punktmutation in Exon 21, die einen Austausch von Leucin durch Arginin an Position 858 (L858R) der Proteintyrosinkinasedomäne zur Folge hat (35). Bis zu 60% der asiatischen Patienten leiden an einem EGFR-mutationspositiven Lungenkarzinom. Aber auch bei 5 bis 20% nordamerikanischer und europäischer Patienten wird NSCLC durch eine aktivierende EGFR-Mutation verursacht (29, 36, 37). Randomisierte Studien zum Vergleich von EGFR-TKI mit einer platinhaltigen Standardkombinationschemotherapie in der Erstlinie haben eine deutliche Überlegenheit der EGFR-TKI bezüglich der objektiven Ansprechrates, des progressionsfreien Überlebens und der Toxizität gezeigt (38, 39). Auf Basis dieser Studien empfehlen aktuelle europäische Leitlinien bei Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation die Therapie mit einem EGFR-TKI (6, 24, 40). In Deutschland sind zur Behandlung von Patienten mit einem EGFR-mutationspositiven NSCLC die TKI Gefitinib, Erlotinib und Afatinib zugelassen (41-43). Etwa 55 bis 70% der Patienten mit einem EGFR-mutationspositiven NSCLC sprechen auf die Behandlung mit den zuvor genannten TKI an (44-47), erfahren jedoch nach etwa 9 bis 14 Monaten eine Krankheitsprogression aufgrund einer erworbenen TKI-Resistenz (38). Tumorgewebe ist zellulär zumeist heterogen, einzelne Zellklone können unter dem Einfluss eines TKI einen Selektionsvorteil erlangen und schließlich zu erneutem Tumorwachstum führen. Grundsätzlich werden dabei zwei Hauptmechanismen voneinander unterschieden. Zum einen können andere zelluläre Signaltransduktionswege in ihrer Aktivität verändert sein und dadurch ein gesteigertes Tumorwachstum verursachen. Zum anderen können aber auch Veränderungen an der pharmakologischen Zielstruktur z.B. des EGFR dazu führen, dass die TKI ihre Wirkung verlieren (29). Bei ca. 50 bis 60% der Patienten mit einem EGFR-mutationspositiven NSCLC, die unter Behandlung mit einem EGFR-TKI eine Resistenz entwickelt haben, erfolgte ein Austausch der Aminosäure Threonin zu Methionin an der Position 790 (T790M) der Tyrosinkinasedomäne. Die zugrundeliegende genetische Mutation betrifft Exon 20 des EGFR-Gens (27, 29, 48). Biochemisch führt die T790M-Mutation zu sterischen Veränderungen innerhalb der Adenosintriphosphat (ATP)-Bindetasche der Tyrosinkinasedomäne und zu einer erhöhten ATP-Affinität. Infolgedessen wird die Bindung der TKI verhindert, und deren Wirksamkeit nimmt ab (49, 50). Eine zielgerichtete, effektive und gut verträgliche Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC bei Vorliegen einer T790M-Mutation existiert in Deutschland erstmalig seit der Zulassung von Osimertinib im Februar 2016. Bis zur Zulassung von Osimertinib standen zur Behandlung dieser Patienten zumeist Chemotherapien zur Verfügung, die mit starken, den Patienten belastenden Nebenwirkungen einhergehen (51-61).

Zielpopulation

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

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.

Therapieziele

Die Prognose für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC ist insgesamt sehr schlecht (14). Patienten, bei denen die T790M-Mutation nachgewiesen werden konnte, erhielten bis zu der Zulassung von Osimertinib in Deutschland im Februar 2016 mangels weiterer zielgerichteter Therapien zumeist eine Chemotherapie (Kombinationschemotherapie oder seltener eine Monotherapie). Der Behandlungserfolg einer Chemotherapie ist jedoch äußerst gering und nur 7 bis 34% der Patienten mit NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation, die während oder nach einer EGFR-TKI-Behandlung eine Krankheitsprogression erfahren haben, sprechen auf eine nachfolgende Chemotherapie an (62-71). Für Patienten, die bereits drei oder mehr Therapien erhalten haben und die beispielsweise aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes Best Supportive Care erhielten, liegt die objektive Ansprechrate lediglich bei unter 3% (72).

Ein Ansprechen wird aber dringend benötigt, um die tumorbedingten Symptome, wie z.B. Dyspnoe, Husten, Hämoptyse und Schmerzen insbesondere im Thorax aber auch in anderen Körperteilen der Patienten in dieser Erkrankungssituation zumindest zu lindern (73). Denn die Symptomatik wird entscheidend durch die Größe des Tumors und dessen Ausbreitung in andere Organe bestimmt (74). Die Kontrolle des Tumorwachstums ist daher essentiell, um eine Verbesserung der Symptomatik zu erreichen.

Die große Bedeutung der Tumor- und Symptomkontrolle aus Sicht der Patienten konnte anhand von Patientenpräferenzstudien eindeutig belegt werden. Für die Mehrheit der Patienten sind insbesondere eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und eine effektive Reduktion tumorbedingter Symptome besonders wichtig (75, 76). Das mittlere progressionsfreie Überleben für EGFR-TKI-erfahrene Patienten, die eine nachfolgende Chemotherapie erhalten haben, liegt jedoch lediglich bei nur ca. fünf Monaten (66, 67, 70, 77).

Nun ist es aber so, dass für diese Therapieziele die Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie mit einer beträchtlichen Nebenwirkungslast, insbesondere Übelkeit, Erbrechen, Knochenmark-Depression (mit darauffolgenden Infektionen und Blutungen), Haarausfall, Erschöpfung und peripheren Neuropathien, einhergeht.

Dieses Gesamtbild macht deutlich, wie dringend notwendig für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC nach Versagen einer TKI-Behandlung neue Therapieoptionen benötigt werden, um die Tumorlast und die damit assoziierten Symptome effektiv zu behandeln.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass es vor der Zulassung von Osimertinib praktisch nicht möglich war, das Tumorwachstum sowie die weitere Ausbreitung und damit das Fortschreiten der Erkrankung zu unterbinden. Zudem bestand keine Möglichkeit, krankheitsbedingte, für den Patienten stark belastende Symptome effektiv zu kontrollieren, wodurch auch die Lebensqualität der Patienten in erheblichem Maße beeinträchtigt wurde (78, 79). Nicht zuletzt verursacht insbesondere eine Chemotherapie starke Nebenwirkungen (51-61), die die Patienten in ihrem Alltag zusätzlich einschränkten.

Des Weiteren ermöglichen die bisherigen Therapieoptionen auch nur unzureichend eine Verlängerung des Überlebens. Das in der Fachliteratur bislang berichtete mediane Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt des Beginns einer TKI-Behandlung beträgt 1,5 bis 2,5 Jahre (46, 69, 80-82).

Therapie von Hirnmetastasen

Eine große Herausforderung bei der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC ist die Therapie von Hirnmetastasen, deren Auftreten mit einer besonders schlechten Überlebensprognose verbunden ist. So liegt die mediane Überlebenszeit nach der Diagnosestellung nur noch bei wenigen Monaten (83, 84). Hirnmetastasen kommen bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom sehr häufig vor, so wird in der Fachliteratur beschrieben, dass ca. 50% aller Patienten im Laufe der Erkrankung intrakranielle Läsionen entwickeln (85).

Viele Chemotherapeutika wie Docetaxel oder Pemetrexed erreichen nur minimale intrakranielle Konzentrationen, da sie aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften nur sehr eingeschränkt dazu in der Lage sind, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und scheitern somit bei einem wichtigen Therapieziel des NSCLC (86-89).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Osimertinib

Osimertinib, als ein T790M-mutationsselektiver, irreversibler EGFR-TKI der „dritten Generation“, zeichnet sich durch eine höhere Bindungsaffinität und eine verbesserte Selektivität aus (90). Osimertinib inhibiert somit hocheffektiv die Aktivierung der Rezeptortyrosinkinase in dem Tumorstadium, in dem bisherige TKI sterisch nicht mehr in der Lage sind, dies zu ermöglichen.

Durch seine niedrige Bindungsaffinität zur Wildtypform und strukturähnlichen Rezeptortyrosinkinasen birgt Osimertinib mechanistisch deutlich weniger das Potenzial für unerwünschte Nebenwirkungen im Vergleich zu den derzeit zur Verfügung stehenden Therapiealternativen (90).

Darüber hinaus ist Osimertinib in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und so auch therapeutisch relevante Konzentrationen im Liquor zu erreichen, was sich in der guten intrakraniellen Wirksamkeit widerspiegelt (91).

Mit Osimertinib steht Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer positiven T790M-EGFR-Mutation eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die entscheidend dazu beiträgt, den großen therapeutischen Bedarf bei der Behandlung dieser schwerwiegenden Erkrankung zu decken. Dies spiegelt auch die Entscheidung der EMA wider, Osimertinib bereits im Februar 2016 im Zuge eines beschleunigten Verfahrens eine „bedingte Zulassung“ (Conditional Marketing Authorisation) zu erteilen, um dadurch eine bestehende Versorgungslücke zu schließen (92) und den betroffenen Patienten schnellstmöglich eine wirksame Therapieoption zur Verfügung zu stellen. Osimertinib hat sich seitdem bereits im Versorgungskontext als Therapie der Wahl in der relevanten Zielpopulation etabliert. So empfehlen sowohl nationale als auch internationale Leitlinien den Einsatz von Osimertinib bei Patienten mit NSCLC und einer positiven EGFR-T790M-Mutation (6, 7).

Aktuelle Therapieoptionen in Deutschland

Therapieempfehlung nach Versagen einer EGFR-TKI-Therapie

Bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen sollte nach Progress während oder nach der Behandlung mit einem EGFR-TKI eine Biopsie durchgeführt werden, um zu untersuchen, ob eine erworbene EGFR-T790M-Resistenzmutation vorliegt. Für den Fall, dass eine Biopsie nicht vertretbar ist, sollte alternativ eine Liquid Biopsy, d.h. die Analyse zellfreier und zirkulierender Tumor-DNA aus dem peripheren Blut, durchgeführt werden. Bei Nachweis einer EGFR-T790M-Mutation sollte eine zielgerichtete Therapie mit Osimertinib erfolgen (6).

Therapieempfehlung bei Vorliegen einer de novo T790M-Mutation

Für Patienten in einem guten bis mäßig reduzierten Allgemeinzustand ohne ausgeprägte Komorbidität, bei denen eine EGFR-T790M-Mutation vorliegt, empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Osimertinib oder eine platinhaltige Kombinationschemotherapie (6). Grundsätzlich ist bei der platinhaltigen Kombinationschemotherapie Cisplatin gegenüber Carboplatin vorzuziehen. Liegen bestimmte Komorbiditäten wie z.B. Niereninsuffizienz vor, kann Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden. Als Kombinationspartner stehen sowohl Zytostatika der zweiten Generation (Etoposid, Vindesin, Mitomycin und Ifosfamid) als auch der dritten Generation (Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel) zur Verfügung (7). Zusätzlich zu einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie kann der monoklonale Antikörper Bevacizumab gegeben werden (Abbildung 3-1).

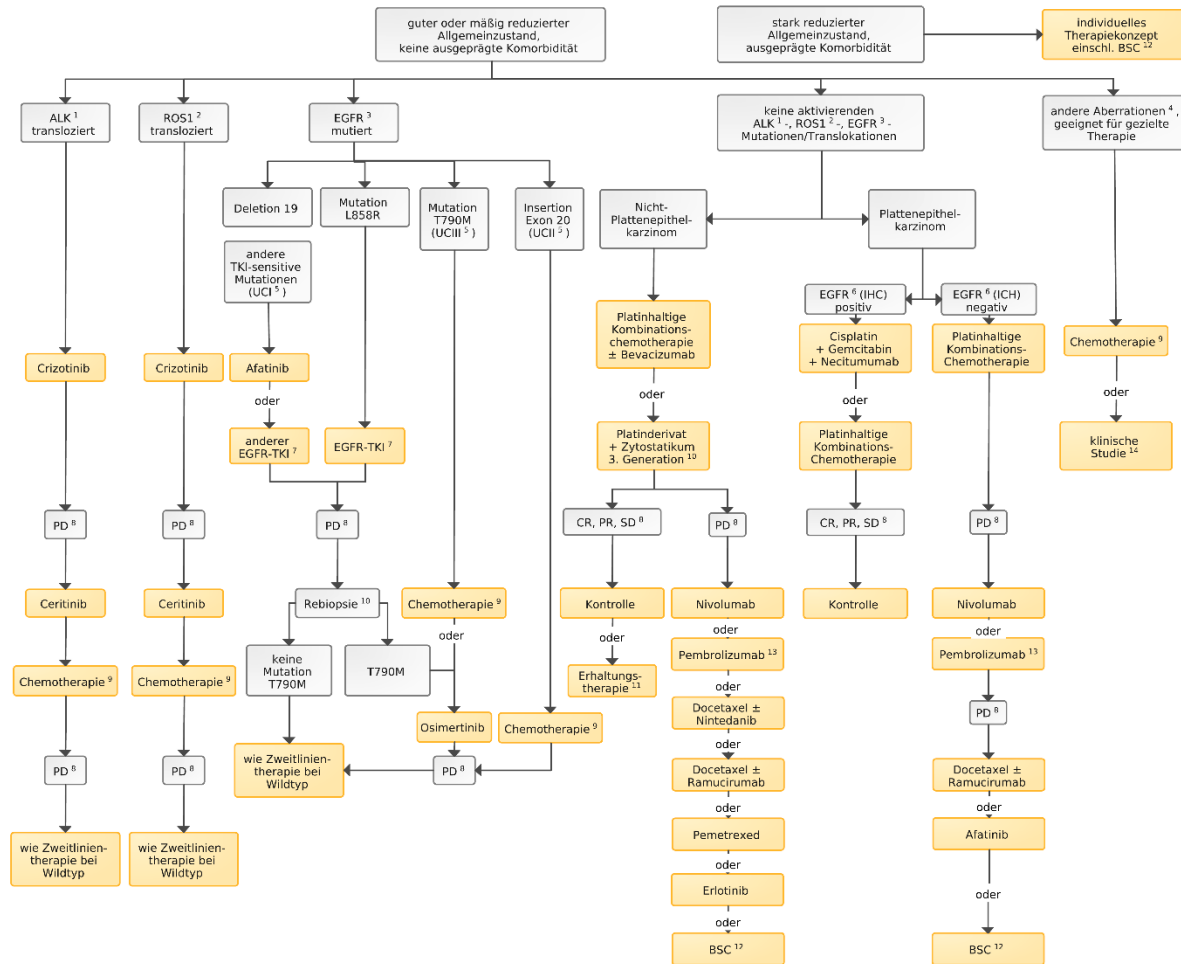


Abbildung 3-1: Algorithmus für die medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien
Quelle: DGHO 2016 (6).

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 (93). In Deutschland sind im Jahr 2014 etwa 45.000 Menschen infolge einer bösartigen Neubildung der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (ICD-10 C33.0-C34.0) gestorben (1). Bei einer Teilpopulation dieser Patienten lässt sich aufgrund einer T790M-Mutation eine Resistenz gegenüber gebräuchlichen TKI nachweisen. Mit Osimertinib steht seit der Zulassung im Jahr 2016 für Patienten mit T790M-Mutation eine zielgerichtete, effektive und zugleich gut verträgliche orale Therapieoption zur Verfügung.

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz maligner Lungentumore in Deutschland wurden Daten des Robert Koch-Institutes (RKI) herangezogen, die bereits in dem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib anerkannt wurden (94). Der aktuell publizierte Bericht des RKI zum Thema „Krebs in Deutschland“ basiert auf Daten aus den Jahren 2011 und 2012, darüber hinaus wurde vom RKI der „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ mit Daten aus den Jahren 2012 und 2013 publiziert, die diese Daten aus 2011 und 2012 weiterhin bestätigen (3, 95). Die nachfolgenden Aussagen zur Prävalenz und Inzidenz beruhen auf Daten der Online-Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD, Abrufdatum: 09.01.2017). Das ZfKD, welches Teil des RKI ist, 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 2013 bei 53.507. Die meisten inzidenten Patienten wiesen Tumore der Bronchien oder der Lunge auf, sodass 53.450 (99,9%) 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 0,1% sehr viel kleiner (Tabelle 3-6) (2).

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 17.581 im Vergleich zu den anderen Altersgruppen am höchsten (2).

Tabelle 3-6: Altersspezifische Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2013

Altersgruppe in Jahren	0-19 ^a	20-44	45-54	55-64	65-74	≥75	Gesamt
Inzidenz ICD-10 C33.0-C34.0	14	678	4.887	13.302	17.851	16.789	53.507
Inzidenz C34.0	14	675	4.882	13.289	17.829	16.775	53.450
Anteil C34.0 an ICD-10 C33.0-C34.0	100%	99,6%	99,9%	99,9%	99,9%	99,9%	99,9%
<p>a: Diese Altersgruppe wurde aus den Altersgruppen 0-4, 5-9, 10-14 und 15-19 gebildet. Eine separate Auswertung der Altersgruppe 18-19 war nicht möglich, der Anteil Minderjähriger ist jedoch sehr klein und kann in den nachfolgenden Analysen vernachlässigt werden.</p> <p>ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten</p> <p>Quelle: ZfKD Online-Datenbank, Datenstand: 03.11.2016 (2)</p>							

Neben altersabhängigen Unterschieden existieren in Bezug auf die Neuerkrankungen auch geschlechtsspezifische Unterschiede (Tabelle 3-7). Zwei Drittel der Neuerkrankten im Jahr 2013 waren Männer (2).

Tabelle 3-7: Geschlechtsspezifische Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2013

	Weiblich; Anteil an Gesamt (%)	Männlich; Anteil an Gesamt (%)	Gesamt
Inzidenz ICD-10 C33.0-C34.0	18.814; 35,2%	34.693; 64,8%	53.507
Inzidenz C34.0	18.798; 35,2%	34.652; 64,8%	53.450
Anteil C34.0 an ICD-10 C33.0-C34.0	99,9%	99,9%	99,9%
<p>ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten</p> <p>Quelle: ZfKD Online-Datenbank, Datenstand: 03.11.2016 (2)</p>			

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. 31.12.2013) lebenden Personen, die innerhalb der vorangegangenen fünf Jahre (z.B. 2009 bis 2013) neu erkrankt sind (95).

Die Daten zur 5-Jahres-Prävalenz sind in der Online-Datenbank des RKI in den nachfolgenden Altersgruppen aufgeführt (Tabelle 3-8) (96). 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 beziehen sich die Angaben aus der Online-Datenbank auf bösartige Neubildungen der Trachea, der Bronchien und der Lunge (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 0,1% 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 2013

Altersgruppe in Jahren	0-44 ^a	54-54	55-64	65-74	≥75	Gesamt
5-Jahresprävalenz	1.403	8.299	20.619	28.055	21.989	80.365
a: Eine separate Auswertung der Altersgruppe 18-44 war nicht möglich, der Anteil Minderjähriger ist jedoch sehr klein und kann in den nachfolgenden Analysen vernachlässigt werden. ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quelle: ZfKD Online-Datenbank, Datenstand: 03.11.2016 (96)						

Für das Jahr 2013 wurde eine 5-Jahres-Prävalenz von 80.365 Patienten ermittelt. Die Altersgruppe der 65 bis 74-Jährigen war mit 28.055 Erkrankten am stärksten vertreten. Entsprechend der geschlechtsspezifischen Unterschiede der Neuerkrankungen sind knapp zwei Drittel (63,3%) der prävalenten Patienten männlich (Tabelle 3-9) (96).

Tabelle 3-9: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2013

	Weiblich Anteil an Gesamt (%)	Männlich Anteil an Gesamt (%)	Gesamt
5-Jahresprävalenz	30.846; 36,7%	49.519; 63,3%	80.365
ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quelle: ZfKD Online-Datenbank, Datenstand: 03.11.2016 (96)			

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 2013 werden zuerst die jeweiligen jährlichen Steigerungsraten ermittelt und anschließend der Mittelwert gebildet (siehe auch (97)):

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

Mithilfe dieser Formel lassen sich für die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz mittlere Steigerungsraten von 0,25% und 0,80% (gerundet auf zwei Nachkommastellen) berechnen.

Unter der Annahme einer gleichbleibenden Wachstumsrate und Gesamtbevölkerung 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:

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

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

mit n=Analysestichprobenumfang (Gesamtbevölkerung 12/2015: 82.175.700,00),
k=Studienwert (5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2017: 82.968), $\alpha=0,05$.

Tabelle 3-10: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in den Jahren 2017 bis 2022

	Jahr	Inzidenz	5-Jahresprävalenz
Historische RKI-Daten	2009	52.974	77.832
	2010	53.263	78.829
	2011	53.599	79.622
	2012	53.783	80.155
	2013	53.507	80.365
Prognose^a (Spanne)	2017	54.045 (53.590-54.502)	82.968 (82.405-83.534)
	2018	54.180 (53.725-54.638)	83.632 (83.066-84.200)

	Jahr	Inzidenz	5-Jahresprävalenz
	2019	54.315 (53.859-54.774)	84.301 (83.733-84.872)
	2020	54.451 (53.995-54.910)	84.975 (84.405-85.548)
	2021	54.587 (54.130-55.047)	85.655 (85.083- 6.230)
	2022	54.724 (54.266-55.184)	86.340 (85.766-86.918)
<p>a: Prognose basiert auf eigener Ermittlung der mittleren jährlichen Steigungsrate zwischen den Jahren 2009 und 2013 (Inzidenz: 0,25%; 5-Jahres-Prävalenz: 0,80%). Die prognostizierten Patientenzahlen wurden auf ganze Zahlen aufgerundet, wobei jeweils mit den nicht-gerundeten Werten weitergerechnet wurde. RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten. Quelle: ZfKD Online-Datenbank, Datenstand: 03.11.2016 (96)</p>			

Unter der Annahme einer mittleren Steigungsrate der Inzidenz von 0,25% ergeben sich für das Jahr 2017 54.045 Neuerkrankungen. Bis zum Jahr 2022 ist ein Anstieg der Anzahl der neuerkrankten Patienten auf 54.724 zu erwarten (Tabelle 3-10).

Nach linearer Fortschreibung einer mittleren Steigungsrate von 0,80% lässt sich für das Jahr 2017 eine 5-Jahres-Prävalenz von 82.968 Patienten und für das Jahr 2022 von 86.340 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). 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)
Osimertinib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors	1.187 (611-3.193)	1.027 (529-2.764)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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 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.

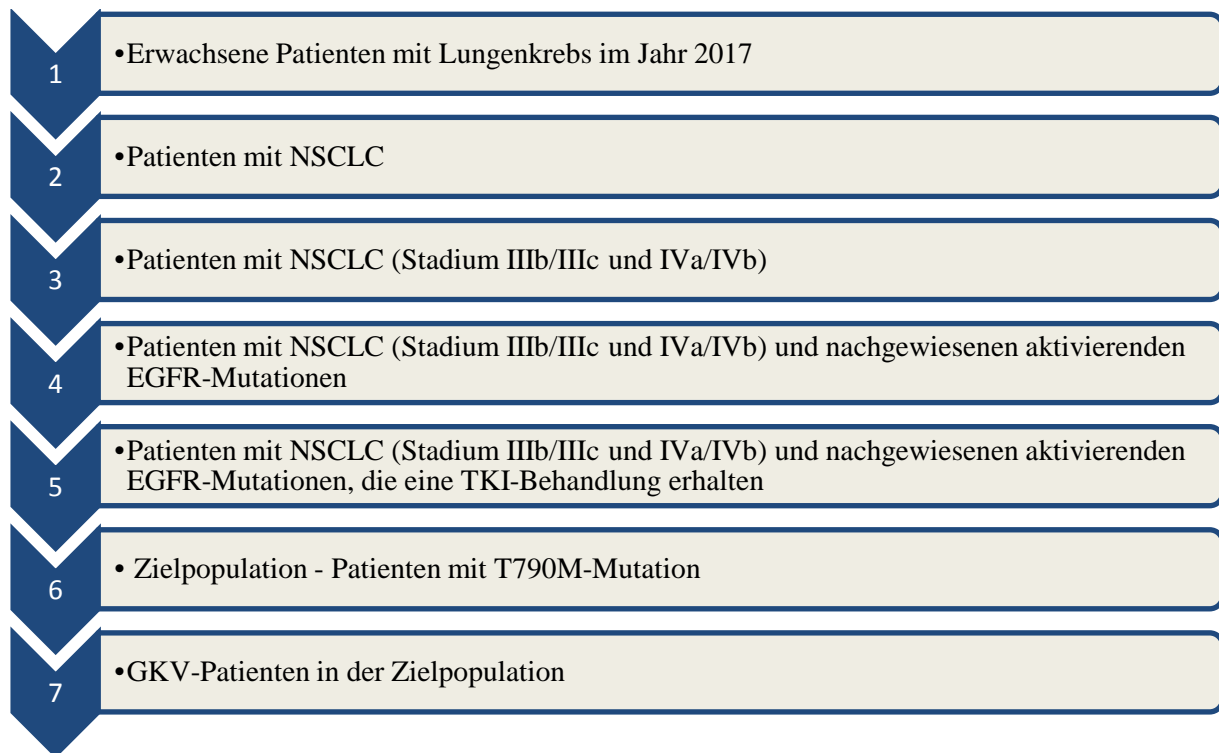


Abbildung 3-2: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation von Osimertinib

1. Schritt (Erwachsene Patienten mit Lungenkrebs im Jahr 2017)

Die in Abschnitt 3.2.3 prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2017 dient als Ausgangswert für die Berechnung der Zielpopulation. Um auch die Patienten zu berücksichtigen, die im Laufe eines Jahres versterben und daher nicht in der Schätzung der Prävalenz registriert werden, werden zur Bestimmung der absoluten Obergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2016 und die Inzidenz für das Jahr 2017 addiert. Um der Unsicherheit, die mit dem prognostizierten Wert einhergeht, Rechnung zu tragen, wird außerdem das Clopper-Pearson-Intervall bestimmt. Die ermittelte 5-Jahres-Prävalenz liegt somit unter Berücksichtigung des 95%-Konfidenzintervalls und der absoluten Obergrenze bei **82.968 (82.405-136.354)**.

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 AdT und das Tumorregister München (TRM) (10, 14, 98). Die AdT besteht aus 31 klinischen Registern aus elf Bundesländern (Stand: Februar 2016) und verfügt derzeit über mehr als 210.000 Datensätze aus den Jahren 2002 bis 2014. Die Angaben des TRM basieren auf über 27.000 Datensätzen. Beide Datenquellen können daher als ausreichend groß und valide betrachtet werden. Gemäß AdT gehören 75% aller bösartigen Lungentumore zur Gruppe des NSCLC (Folie 7; Summe aller Patienten mit NSCLC geteilt durch die Summe aller Patienten mit einem Lungenkarzinom) (10). Aus den Daten des TRM lässt sich ein Anteil von 80,85% ableiten (Anzahl Patienten mit NSCLC geteilt durch die Summe der Patienten mit NSCLC und SCLC) (14, 98).

Für den prozentualen Anteil des NSCLC wird in diesem Dossier daher ein mittlerer Wert von 77,92% angenommen ($\frac{(75,0\% + 80,85\%)}{2}$). In Bezug auf die Anzahl an Patienten mit NSCLC ergeben sich somit folgende Werte:

Anzahl Patienten mit NSCLC: **64.653 (61.804-110.240)**

Mittel: $82.968 \times 0,7792 = 64.653$

Untere Grenze: $82.405 \times 0,75 = 61.804$

Obere Grenze: $136.354 \times 0,8085 = 110.240$

3. Schritt (Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIb/IIIc oder IVa/IVb)

Osimertinib ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC. Nach aktueller Stadieneinteilung entspricht dies den Krankheitsstadien IIIb/IIIc sowie IVa/IVb. Da zu der aktuellen Stadieneinteilung (gültig seit Januar 2017) noch keine epidemiologischen Daten zur Verfügung stehen, beziehen sich die nachfolgenden Angaben auf die Stadieneinteilung, die bis Dezember 2016 gültig war. 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 (37). Die AdT und das TRM geben Zahlen für die Krankheitsstadien III und IV an (10, 14). 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% ($\frac{82}{116+82}$) (37). Wird dieser Wert den Daten der AdT und des TRM zugrunde gelegt, ergeben sich für die Krankheitsstadien IIIb und IV prozentuale Anteile von 63,89% (AdT: Folie 6; Summe Patienten in Stadium IV und Patienten in Stadium III $\times 0,414$ geteilt durch Summe der Patienten in allen Krankheitsstadien) und 59,0% (TRM: NSCLC; Summe Patienten in Stadium IV und Patienten in Stadium III $\times 0,414$ geteilt durch Summe der Patienten in allen Krankheitsstadien). Unter Berücksichtigung aller drei Angaben ergibt sich daher im Mittel ein prozentualer Anteil von 58,22% ($\frac{(51,8\% + 59,0\% + 63,89\%)}{3}$). 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: **37.642 (32.015-70.429)**

Mittel: $64.653 \times 0,5822 = 37.642$

Untere Grenze: $61.804 \times 0,518 = 32.015$

Obere Grenze: $110.240 \times 0,6389 = 70.429$

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

Der Einsatz von Osimertinib impliziert das Vorliegen aktivierender EGFR-Mutationen (z.B. Exon 19 Del, L858R). Für Deutschland kann der Anteil EGFR-mutationspositiver Lungenkarzinome bei Patienten in den Krankheitsstadien IIIb/IIIc und IVa/IVb 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.

Die in beiden Studien berichtete Häufigkeit aktivierender EGFR-Mutationen bei Patienten mit NSCLC liegt zwischen 4,9% und 10,3% (36, 37). 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: **2.861 (1.569-7.255)**

Mittel: $37.642 \times 0,076 = 2.861$

Untere Grenze: $32.015 \times 0,049 = 1.569$

Obere Grenze: $70.429 \times 0,103 = 7.255$

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

Für die Berechnung der Anzahl an Patienten mit NSCLC und nachgewiesenen EGFR-Mutationen, die eine TKI-Behandlung erhalten, muss berücksichtigt werden, dass diese in unterschiedlichen Therapielinien erfolgen kann. Das heißt, dass Informationen über den Anteil an Patienten, die eine TKI-Behandlung in der Erstlinie, in der Zweitlinie oder erst in späteren Therapielinien erhalten, vorliegen sollten. In Bezug auf die Verordnung von TKI in Abhängigkeit verschiedener Therapielinien in Deutschland liegen derzeit nur wenige Informationen vor. In der REASON-Studie wurden die eingesetzten Therapien bei Patienten mit NSCLC (Stadium IIIb und IV) und nachgewiesenen aktivierenden EGFR-Mutationen erhoben. Nachfolgend werden die Daten zur Verordnung von TKI in der Erstlinie und der Zweitlinie für die weitere Berechnung der Zielpopulation herangezogen. Valide Daten zur Verordnung von TKI in späteren Therapielinien liegen nicht vor (36). Aus diesem Grund werden Patienten, die eine TKI-Behandlung erst in der Drittlinie oder in späteren Therapielinien erhalten, nicht berücksichtigt.

Die Daten der REASON-Studie zeigen, dass manche Patienten, die prinzipiell für eine Therapie infrage kommen, dennoch keine Therapie erhalten. Valide Angaben dazu liegen jedoch nur für den Anteil an Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten, vor (36). Um ein methodisch einheitliches Vorgehen bei der weiteren Berechnung der Zielpopulation sicherzustellen, wird daher die Annahme getroffen, dass alle inzidenten Patienten eine Erstlinientherapie und alle Patienten mit Progression eine Folgetherapie erhalten.

Patienten mit TKI-Behandlung in der Erstlinie

Gemäß der REASON-Studie erhalten in Deutschland 56,6% der Patienten mit NSCLC und nachgewiesenen EGFR-Mutationen einen EGFR-TKI als Erstlinientherapie. Der restliche Anteil der Patienten (43,4%) erhält zunächst eine Chemotherapie (36). In Bezug auf die Anzahl an Patienten, die in der Erstlinie einen TKI erhalten, ergeben sich somit folgende Werte:

Patienten mit TKI-Behandlung in der Erstlinie: **1.620 (888-4.106)**

Mittel: $2.861 \times 0,566 = 1.620$

Untere Grenze: $1.569 \times 0,566 = 888$

Obere Grenze: $7.255 \times 0,566 = 4.106$

Patienten mit TKI-Behandlung in der Zweitlinie

Eine TKI-Behandlung wird bei 22,0% der Patienten mit EGFR-mutationspositivem Lungenkarzinom erst in der Zweitlinie begonnen (36). In Bezug auf die Anzahl an Patienten, die in der Zweitlinie einen TKI erhalten, ergeben sich somit folgende Werte:

Patienten mit TKI-Behandlung in der Zweitlinie: **630 (346-1.596)**

Mittel: $2.861 \times 0,22 = 630$

Untere Grenze: $1.569 \times 0,22 = 346$

Obere Grenze: $7.255 \times 0,22 = 1.596$

Patienten mit TKI-Behandlung in späteren Therapielinien

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

Gesamtanzahl Patienten mit TKI-Behandlung

Die Gesamtanzahl an Patienten mit einem EGFR-mutationspositiven Lungenkarzinom, die eine TKI-Behandlung erhalten, ergibt sich aus der Summe (basierend auf nicht-gerundeten Werten) der Mittelwerte sowie der unteren und oberen Grenzen der jeweiligen Therapielinien:

Gesamtanzahl Patienten mit TKI-Behandlung: **2.249 (1.233-5.701)**

Mittel: $1.620 + 630 = 2.249$

Untere Grenze: $888 + 346 = 1.233$

Obere Grenze: $4.106 + 1.596 = 5.701$

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

Patienten mit nachgewiesener T790M-Mutation, die während oder nach einer EGFR-TKI-Behandlung progredient werden

Bei etwa 50 bis 60% der Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC und aktivierenden EGFR-Mutationen, die während oder nach einer EGFR-TKI-Behandlung progredient werden, kann die T790M-Resistenzmutation nachgewiesen werden (29). Konkrete Angaben zur Häufigkeit der T790M-Mutation werden aus den Studienberichten

der AURAex- und der AURA2-Studie abgeleitet. In beiden Studien wurden Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC und EGFR-mutationspositivem Lungenkarzinom für die Eignung zur Studienteilnahme gescreent. Jedoch wurden nur Patienten mit einer im Zentrallabor nachgewiesenen T790M-Mutation im Rahmen der Studien mit Osimertinib behandelt. Patienten mit T790M-mutationsnegativem Lungenkarzinom wurden ausgeschlossen. Daraus ergeben sich Patienten mit T790M-Mutation prozentuale Anteile von 49,5% (AURAex) und 56,0% (AURA2) (99, 100). Der mittlere Anteil beträgt somit 52,75% ($\frac{(49,5\% + 56,0\%)}{2}$).

Für Patienten mit T790M-Mutation, die während oder nach einer EGFR-TKI-Behandlung progredient werden, ergeben sich folgende Werte:

Zielpopulation - Patienten mit T790M-Mutation, die während oder nach einer EGFR-TKI-Behandlung progredient werden: **1.187 (611-3.193)**

Mittel: $2.249 \times 0,5275 = 1.187$

Untere Grenze: $1.233 \times 0,495 = 611$

Obere Grenze: $5.701 \times 0,56 = 3.193$

7. Schritt (GKV-Patienten in der Zielpopulation)

Die Berechnung der Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgte auf Basis des Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung. Die Anzahl gesetzlich Versicherter wurde für Dezember 2015 mit 71,12 Mio. Versicherten angegeben (101). Gemäß dem Zensus 2011 betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland im Dezember 2015 82,18 Mio. Einwohner (102). Daraus lässt sich ein GKV-Anteil von 86,6% errechnen. In Bezug auf die Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation ergeben sich somit folgende Werte:

GKV-Patienten in der Zielpopulation: **1.027 (529-2.764)**

Mittel: $1.187 \times 0,866 = 1.027$

Untere Grenze: $611 \times 0,866 = 529$

Obere Grenze: $3.193 \times 0,866 = 2.764$

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	-	82.968 (82.405-134.354)	Eigene Berechnung; basierend auf RKI Online-Datenbank und Destatis (2, 96, 102)
2	Patienten mit NSCLC	77,92 (75,0-80,85)	64.653 (61.804-110.240)	Eigene Berechnung, basierend auf AdT und TRM (10, 14, 98)
3	Patienten mit NSCLC (Stadium IIIb und IV)	58,22 (51,8-63,89)	37.642 (32.015-70.429)	Eigene Berechnung, basierend auf Boch et al. 2013, AdT und TRM (10, 14, 37)

Rechen-schritt	Population	Anteil in % (Spanne)	Anzahl (Spanne)	Quelle
4	Patienten mit NSCLC (Stadium IIb und IV) und nachgewiesenen aktivierenden EGFR-Mutationen	7,6 (4,9-10,3)	2.861 (1.569-7.255)	Eigene Berechnung, basierend auf Boch et al. 2013, REASON (36, 37)
5	Patienten mit NSCLC (Stadium IIb und IV) und nachgewiesenen aktivierenden EGFR-Mutationen, die eine TKI-Behandlung erhalten	<u>Erstlinie:</u> 56,6 <u>Zweitlinie:</u> 22,0 <u>Später:</u> k.A.	<u>Erstlinie:</u> 1.620 (888-4.106) <u>Zweitlinie:</u> 630 (346-1.596) <u>Später:</u> k.A. <u>Gesamt:</u> 2.249 (1.233-5.701)	Eigene Berechnung, basierend auf REASON (36)
6	Zielpopulation - Patienten mit T790M-Mutation	<u>EGFR-TKI-progredient:</u> 52,75 (49,5-56,0)	<u>EGFR-TKI-progredient:</u> 1.187 (611-3.193)	Eigene Berechnung, basierend auf AURAex, AURA2 (99, 100); Beschluss zu Osimertinib (94)
7	GKV-Patienten in der Zielpopulation	86,6	1.027 (529-2.764)	Eigene Berechnung, basierend auf BMG, Destatis (101, 102)
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	Alle Patienten in der Zielpopulation	Erheblich	1.027 (529-2.764)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

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 4A, Abschnitt 4.4 dargelegte Zusatznutzen gilt für die gesamte Zulassungspopulation 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 DGHO und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Darüber hinaus wurde eine orientierende (nicht-systematische) Recherche nach Fachpublikationen in medizinischen Datenbanken durchgeführt. Die Hintergrundinformationen wurden aus Primär- und Sekundärliteratur entnommen. Im Falle von Übersichtsarbeiten wurden die dort getroffenen Aussagen mit den Aussagen aus den Originalarbeiten auf inhaltliche Konsistenz überprüft. Zur Darstellung der Epidemiologie wurde hauptsächlich auf die Daten des ZfKD im RKI zurückgegriffen. Weiterhin wurden Veröffentlichungen aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, des Statistischen Bundesamtes, einer Reihe von regionalen und überregionalen Krebsregistern sowie mittels Handsuche identifizierte epidemiologische Publikationen zum Lungenkrebs herangezogen (1, 2, 6, 7, 10, 14, 95, 96, 98, 101-103).

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. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) für das Jahr 2014; Abrufdatum: 10.01.2017 2014. Available from: http://www.gbe-bund.de/gbe10/trecherche.prc_them_rech?tk=3600&tk2=3900&p_uid=gast&p_aid=33962185&p_sprache=D&cnt_ut=1&ut=3900.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage zur Inzidenz C33-C34 & C34 & C33 in den Jahren 2009-2013 [Datenstand: 03.11.2016; Abrufdatum: 09.01.2017] 2017. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_nod_e.html.
3. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
4. Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R, Matthiesen W, Morr H, Schoenfeld N, et al. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie*. 2000;54:361-71.
5. 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.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2016.
7. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie*. 2010;64(Supplement 2):e1- e164.
8. The ASPECT Consortium. Tobacco or Health in the European Union - Past, Present and Future. 2004.
9. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clinics in chest medicine*. 2011;32(4):605-44.
10. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. 2016.
11. International Association for the Study of Lung Cancer. Staging Manual in Thoracic Oncology. 2009.
12. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2016;11(1):39-51.
13. Dettnerbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest*. 2009;136(1):260-71.
14. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C33, C34 (Nicht-kleinzelliges BC). 2016.

15. 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.
16. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-55.
17. 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.
18. Soltermann A, Moch H. Klinisch relevante Biomarker des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms. *The Medical Journal*. 2009.
19. 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.
20. Roche Registration Limited. Fachinformation Avastin® (Bevacizumab) [Stand: Januar 2017]. 2017.
21. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml (Nivolumab) [Stand: Januar 2017]. 2017.
22. Larsen JE, Minna JD. Molecular biology of lung cancer: clinical implications. *Clinics in chest medicine*. 2011;32(4):703-40.
23. 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.
24. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2016;27(suppl 5):v1-v27.
25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. 2016.
26. 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.
27. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *The Lancet Oncology*. 2011;12(2):175-80.
28. Pankewitz F, synlab/Oncoscreen. Das EML4-ALK Fusionsonkogen ist eine neuer prädiktiver Biomarker beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. 2011.
29. 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.
30. 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.
31. 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.

32. Pfizer Limited. Fachinformation XALKORI® 200/250 mg (Crizotinib) [Stand: November 2016]. 2016.
33. 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.
34. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Zykadia® 150 mg (Ceritinib) [Stand: September 2016]. 2016.
35. 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.
36. 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.
37. 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).
38. 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.
39. Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, et al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016(5):Cd010383.
40. 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.
41. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation GIOTRIF® (Afatinib) [Stand: November 2016]. 2016.
42. AstraZeneca AB. Fachinformation IRESSA® 250 mg (Gefitinib)[Stand: Januar 2017]. 2017.
43. Roche Registration Limited. Fachinformation Tarceva® (Erlotinib) [Stand: November 2016]. 2016.
44. Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, Fojo T. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. *The oncologist*. 2015;20(4):400-10.
45. Köhler J, Schuler M. Afatinib, erlotinib and gefitinib in the first-line therapy of EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: a review. *Onkologie*. 2013;36(9):510-8.
46. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *The New England journal of medicine*. 2010;362(25):2380-8.
47. 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.
48. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *The New England journal of medicine*. 2005;352(8):786-92.

49. 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.
50. 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.
51. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation ALIMTA® (Pemetrexed) [Stand: Januar 2017]. 2017.
52. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Vinorelbine-ratiopharm® 10mg/ml [Stand: Februar 2014]. 2014.
53. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Carboplatin Accord® 10 mg/ml [Stand: April 2015]. 2015.
54. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Cisplatin Accord® 1 mg/ml [Stand: April 2015]. 2015.
55. Axios Pharma GmbH. Fachinformation Docetaxel axios 20 mg/ml [Stand: März 2014]. 2014.
56. Cell Pharm GmbH. Fachinformation ELDISINE® (Vindesine) [Stand: Januar 2014]. 2014.
57. onkovois GmbH. Fachinformation Gemcitabin onkovois 200 mg [Stand: März 2014]. 2014.
58. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation HOLOXAN (Ifosfamid) [Stand: Januar 2015]. 2015.
59. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Mitomycin medac [Stand: Mai 2016]. 2016.
60. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Paclitaxel Accord® [Stand: April 2015]. 2015.
61. Hikma Farmacêutica Portugal S.A. Fachinformation Riboposid® [Stand: Februar 2017]. 2017.
62. 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.
63. 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.
64. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *The New England journal of medicine*. 2009;361(10):947-57.
65. Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, Muzikansky A, Jackman DM, Lennes IT, et al. Chemotherapy with Erlotinib or chemotherapy alone in advanced non-small cell lung cancer with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *The oncologist*. 2013;18(11):1214-20.

66. 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.
67. Masuda T, Imai H, Kuwako T, Miura Y, Yoshino R, Kaira K, et al. Efficacy of platinum combination chemotherapy after first-line gefitinib treatment in non-small cell lung cancer patients harboring sensitive EGFR mutations. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies*. 2015;17(9):702-9.
68. Shukuya T, Ko R, Mori K, Kato M, Yagishita S, Kanemaru R, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer patients who are recommended to receive single-agent chemotherapy (docetaxel or pemetrexed) as a second- or third-line chemotherapy: in the era of oncogenic drivers and molecular-targeted agents. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2015;76(4):771-6.
69. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, Kim SW, Yang JJ, Ahn MJ, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(8):990-8.
70. 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 chemotherapy-naïve patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *OncoTargets and therapy*. 2014;7:799-805.
71. Wu JY, Shih JY, Yang CH, Chen KY, Ho CC, Yu CJ, et al. Second-line treatments after first-line gefitinib therapy in advanced nonsmall cell lung cancer. *International Journal of Cancer (Journal International du Cancer)*. 2010;126(1):247-55.
72. 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.
73. McCannon J, Temel J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. *The journal of supportive oncology*. 2012;10(1):1-9.
74. de Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2008;3(1):30-6.
75. 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.
76. Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *Bmj*. 1998;317(7161):771-5.
77. 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.

78. Smith EL, Hann DM, Ahles TA, Furstenberg CT, Mitchell TA, Meyer L, et al. Dyspnea, anxiety, body consciousness, and quality of life in patients with lung cancer. *Journal of pain and symptom management*. 2001;21(4):323-9.
79. Tanaka K, Akechi T, Okuyama T, Nishiwaki Y, Uchitomi Y. Impact of dyspnea, pain, and fatigue on daily life activities in ambulatory patients with advanced lung cancer. *Journal of pain and symptom management*. 2002;23(5):417-23.
80. Wu JY, Wu SG, Yang CH, Chang YL, Chang YC, Hsu YC, et al. Comparison of gefitinib and erlotinib in advanced NSCLC and the effect of EGFR mutations. *Lung cancer*. 2011;72(2):205-12.
81. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(21):2866-74.
82. Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, Feld R, Butts C, Gebbia V, et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(24):3002-11.
83. Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. *Frontiers in oncology*. 2014;4:248.
84. Ali A, Goffin JR, Arnold A, Ellis PM. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2013;20(4):e300-6.
85. Gril B, Evans L, Palmieri D, Steeg PS. Translational research in brain metastasis is identifying molecular pathways that may lead to the development of new therapeutic strategies. *European journal of cancer*. 2010;46(7):1204-10.
86. Dai H, Chen Y, Elmquist WF. Distribution of the novel antifolate pemetrexed to the brain. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2005;315(1):222-9.
87. Li L, Agarwal S, Elmquist WF. Brain efflux index to investigate the influence of active efflux on brain distribution of pemetrexed and methotrexate. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2013;41(3):659-67.
88. ten Tije AJ, Loos WJ, Zhao M, Baker SD, Enting RH, van der Meulen H, et al. Limited cerebrospinal fluid penetration of docetaxel. *Anti-cancer drugs*. 2004;15(7):715-8.
89. Sorensen JB. Pharmacokinetic evaluation of pemetrexed. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2011;7(7):919-28.
90. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, Eberlein C, Nebhan CA, Spitzler PJ, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer discovery*. 2014;4(9):1046-61.
91. Ballard P, Yates JW, Yang Z, Kim DW, Yang JC, Cantarini M, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016;22(20):5130-40.
92. European Medicines Agency. Assessment report. TAGRISSO. EMA/CHMP/15445/20165 2015.

93. 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.
94. 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 - Osimertinib 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2700/2016-09-15_AM-RL-XII_Osimertinib_D-219_BAnz.pdf.
95. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015.
96. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage zur 5-Jahres-Prävalenz C33-C34 in den Jahren 2009-2013 [Datenstand: 03.11.2016; Abrufdatum: 09.01.2017] 2017. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_nod_e.html.
97. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Osimertinib (TAGRISSO®). Modul 3 A [Stand: 15.03.2016]. 2016.
98. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C33, C34 (Kleinzelliges BC). 2016.
99. 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.
100. 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.
101. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-Dezember 2015. 2016.
102. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand zum 31.12.2015 [Abrufdatum: 10.11.2016]. 2016.
103. Statistisches Bundesamt. Krebs war 2013 die zweithäufigste Todesursache - Pressemitteilung vom 2.Februar 2015 (34/15). 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 Tabellen 3-11 bis 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 ^a	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osimertinib	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR	Kontinuierlich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien, zu denen Daten in Modul 4A vorgelegt werden^b				
<u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</u>				
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Cisplatin+ Pemetrexed	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	<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
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Carboplatin+ Pemetrexed	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	<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
<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: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (1).</p> <p>bzw.: Beziehungsweise; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; ggf.: Gegebenenfalls; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p>				

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

Osimertinib

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

Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Die Angaben zum Behandlungsmodus der in Tabelle 3-14 aufgeführten Therapien wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (3-5).

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 Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe^a	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Osimertinib	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapien, zu denen Daten in Modul 4A vorgelegt werden^b			
<u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</u>			
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum			
Cisplatin+ Pemetrexed	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	<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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum			
Carboplatin+ Pemetrexed	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	<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
<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: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (1).</p> <p>bzw.: Beziehungsweise; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; ggf.: Gegebenenfalls; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</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 ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osimertinib	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR	365	80 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 29.200 mg; 80 mg DDD
Zweckmäßige Vergleichstherapien, zu denen Daten in Modul 4A vorgelegt werden^b				
<u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</u>				
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Cisplatin+ Pemetrexed	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	<u>Cisplatin:</u> 17	<u>Cisplatin:</u> 75 mg/m ² KOF; 141,8 mg; 1 mal 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 mg DDD
		<u>Pemetrexed:</u> 17	<u>Pemetrexed:</u> 500 mg/m ² KOF; 945 mg; 2 mal 500 mg	<u>Pemetrexed:</u> 34 Durchstechflaschen mit 500 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.000 mg; 395,3 mg DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Carboplatin+ Pemetrexed	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	<u>Carboplatin:</u> 17	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² KOF; 945 mg; 1 mal 600 mg+ 2 mal 150 mg+ 1 mal 50 mg	<u>Carboplatin:</u> 34 Durchstechflaschen mit 450 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 16.150 mg; 646,0 mg DDD
		<u>Pemetrexed:</u> 17	<u>Pemetrexed:</u> 500 mg/m ² KOF; 945 mg; 2 mal 500 mg	<u>Pemetrexed:</u> 34 Durchstechflaschen mit 500 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.000 mg; 395,3 mg DDD
<p>Bei der Auswahl wurden die kostengünstigsten und wirtschaftlichsten Wirkstärken und Packungsgrößen herangezogen. Bei Injektionslösungen wurde der Verwurf berücksichtigt.</p> <p>a: Zur besseren Übersicht wurde hier nicht der exakte Wortlaut der betreffenden Patientenpopulation genannt.</p> <p>b: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (1).</p> <p>bzw.: Beziehungsweise; DDD: Defined Daily Dose; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; ggf.: Gegebenenfalls; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; NSCLC: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom</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 von TAGRISSO[®] beschreibt eine tägliche Gabe von 80 mg Osimertinib (2). Die Defined Daily Dose (DDD) gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Code (Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code) beträgt im Jahre 2017 für Deutschland 80 mg oral (o) (6). 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; 80 mg DDD

Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

In der Indikation NSCLC ist die Angabe je Quadratmeter (m²) Körperoberfläche (KOF) ein übliches Verbrauchsmaß. Für die aufgeführten Arzneimittel, deren Dosierempfehlungen sich auf die KOF beziehen, wurde für die Berechnungen ein Durchschnittswert von 1,89 m² (Dubois-Formel) zugrunde gelegt. Gemäß dem Vorgehen des G-BA wurde hierzu der unisex-Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg berücksichtigt (7). Für die aufgeführten Arzneimittel, deren Dosierempfehlungen sich auf das Körpergewicht beziehen, wurde ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg zugrunde gelegt.

Unter Verwendung dieses Durchschnittswertes und der Angaben in den Fachinformationen wurden der Verbrauch pro Gabe sowie der Jahresdurchschnittsverbrauch errechnet (3-5). Sofern möglich, wurde zusätzlich eine Spanne berechnet. Die Verfügbarkeit der verschiedenen Packungsgrößen wurde der Lauer-Taxe (Stand: 01.02.2017) entnommen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch wurde in Form von notwendigen Durchstechflaschen und in DDD (sofern vorhanden) angegeben (6). Folgende DDD lagen der Berechnung zugrunde:

- Cisplatin: 6,75 mg P
- Carboplatin: 25 mg P
- Pemetrexed: 43 mg P

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

Cisplatin und Pemetrexed

Cisplatin

(1 Durchstechflasche mit 100 mg+1 Durchstechflasche mit 50 mg)x17 Behandlungen=2.550,0 mg; 377,8 mg DDD

Pemetrexed

2 Durchstechflaschen mit 500 mgx17 Behandlungen = 17.000,0 mg; 395,3 mg DDD

Carboplatin und Pemetrexed

Carboplatin

(2 Durchstechflaschen mit 450 mg+1 Durchstechflasche mit 50 mg)x17 Behandlungen
=16.150,0 mg; 646,0 mg DDD

Pemetrexed

2 Durchstechflaschen mit 500 mgx17 Behandlungen=17.000,0 mg; 395,3 mg DDD

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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osimertinib (TAGRISSO®)	40 mg Tabletten (30 Tabletten pro Packung)	PZN: 11334365 ^a	8.514,65	8.029,88
	80 mg Tabletten (30 Tabletten pro Packung)	PZN: 11334371 ^a	8.514,65	8.029,88
Zweckmäßige Vergleichstherapien, zu denen Daten in Modul 4A vorgelegt werden^b				
<u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes^b</u>				
Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin medac, bzw. Cisplatin Neocorp)	10 mg Infusion	PZN: 00368668	17,20	15,13
	25 mg Infusion	PZN: 02846876	31,37	28,63
	50 mg Infusion	PZN: 03736227	47,40	41,02
	100 mg Infusion	PZN: 00370955	76,26	71,39
Carboplatin (Carboplatin Accord)	50 mg Infusion	PZN: 252285	34,37	31,49
	150 mg Infusion	PZN: 00252291	82,92	77,74
	450 mg Infusion	PZN: 00252428	228,44	216,35

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
	600 mg Infusion	PZN: 252440	300,51	285,00
Pemetrexed (Alimta)	500 mg Infusion	PZN: 03753361	2.533,24	2.077,31
<p>Bei der Auswahl wurden die kostengünstigsten und wirtschaftlichsten Wirkstärken und Packungsgrößen herangezogen.</p> <p>a: Osimertinib wurde vorerst vom deutschen Markt genommen.</p> <p>b: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (1).</p> <p>bzw.: Beziehungsweise GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer</p>				

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: 01.02.2017) (8).

Bei der Auswahl der Packungen wurden die kostengünstigsten und wirtschaftlichsten Wirkstärken und Packungsgrößen herangezogen. Bei Injektionslösungen wurde der Verwurf berücksichtigt.

Osimertinib

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

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

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

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

Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Nachfolgend wird 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 Injektionslösungen (Cisplatin Accord, Cisplatin Neocorp) mit 1 mg/ml Cisplatin betragen 47,40 € bzw. 76,26 €. Für 50 ml Injektionslösung (Cisplatin medac) mit 0,5 mg/ml beträgt der Apothekenabgabepreis 30,41 €. Davon wurden jeweils der Apothekenabschlag von 1,77 € und der Herstellerrabatt in Höhe von 6% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer abgezogen. Nach Abzug dieser gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich für die Injektionslösungen folgende Preise für die GKV:

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

50 ml Injektionslösung Cisplatin medac: 30,41 € - 0,30 € - 1,77 € = **43,90 €**

50 ml Injektionslösung Cisplatin Neocorp: 47,40 € - 4,61 € - 1,77 € = **41,02 €**

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

Carboplatin

Die Apothekenabgabepreise von 5 ml, 15 ml, 45 ml und 60 ml Injektionslösungen (Carboplatin Accord) mit 10 mg/ml Carboplatin betragen 34,37 €, 82,92 €, 228,44 € bzw. 300,51 €. Davon wurden der Apothekenabschlag von 1,77 € und der Herstellerrabatt in Höhe von 6% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer abgezogen. Nach Abzug dieser gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich für die Injektionslösungen folgende Preise für die GKV:

5 ml Injektionslösung Carboplatin Accord: 34,37 € - 1,11 € - 1,77 € = **31,49 €**

15 ml Injektionslösung Carboplatin Accord: 82,92 € - 3,41 € - 1,77 € = **77,74 €**

60 ml Injektionslösung Carboplatin Accord: 300,51 € - 13,74 € - 1,77 € = **285,00 €**

Pemetrexed

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

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

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 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 ^a	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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osimertinib	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR	Keine	Keine	Keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	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
Zweckmäßige Vergleichstherapien, zu denen Daten in Modul 4A vorgelegt werden^b				
<u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes^b</u>				
Cisplatin	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	<u>Forcierte Diurese:</u> Mannitol 10% Infusion; 375 ml/Tag	1	6-17
		<u>Hydrierung:</u> Natriumchlorid 0,9% Infusion; 3-4,4 l/Tag	1	6-17
Carboplatin		Keine	Keine	Keine
Pemetrexed		<u>Prämedikation:</u> Dexamethason (2x4 mg/Tag, oral)	3	18-51
		Folsäure (350-1.000 µg/Tag, oral)	21	126-365
		Vitamin B12 (1.000 µg/Tag, i.m.)	0,18-0,35	3-6
<p>a: Zur besseren Übersicht wurde hier nicht der exakte Wortlaut der betreffenden Patientenpopulation genannt.</p> <p>b: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (1).</p> <p>bzw.: Beziehungsweise; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; etc.: et cetera; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.m.: Intramuskulär; i.v.: Intravenös; l: Liter; mg: Milligramm; µg: Mikrogramm; ml: Milliliter; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</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 (3-5) sowie dem Beschlusstext des G-BA vom 10.10.2016 zur vorangegangenen Nutzenbewertung von Osimertinib (9). Es wurde davon abgesehen, die Kosten für regelhafte Laborleistungen und für ein Nachweisverfahren zum EGFR-Mutationsstatus aufzuführen, da angenommen wird, dass diese sowohl für Patienten, die mit Osimertinib, als auch für Patienten, die mit der zVT behandelt werden, anfallen. Es besteht folglich kein regelhafter Unterschied hinsichtlich dieser zusätzlichen Kosten (7).

Osimertinib

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

Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

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

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 ^a
Zu bewertendes Arzneimittel	
Osimertinib	Keine Zusatzkosten
Zweckmäßige Vergleichstherapien, zu denen Daten in Modul 4A vorgelegt werden^b	
<u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes^b</u>	
Cisplatin:	
<u>Forcierte Diurese:</u> Mannitol 10% Infusion; 375 ml/Tag	9,11
<u>Hydrierung:</u> Natriumchlorid 0,9% Infusion; 3-4,4 l/Tag	9,77-15,23
Pemetrexed:	
<u>Prämedikation:</u> Dexamethason (2x4 mg/Tag, oral)	1,44
Folsäure (350-1.000 µg/Tag, oral)	0,04-0,33
Vitamin B12 (1.000 µg/Tag, i.m.)	0,67
<p>a: Die Kostenangabe der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bezieht sich auf die notwendigen Kosten je Zyklus, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.</p> <p>b: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (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 und Pemetrexed ergeben sich die in Tabelle 3-18 aufgeführten zusätzlich notwendigen Leistungen für die GKV (3-5). 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: 01.02.2017) (8).

Osimertinib

Zusätzliche GKV-Leistungen fallen für Osimertinib nicht an (2).

Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

In Anlehnung an den Beschlusstext des G-BA vom 15.09.2016 zur vorangegangenen Nutzenbewertung von Osimertinib ergeben sich die nachfolgenden Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen (9).

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 (4).

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-prozentige Natriumchlorid-Lösung verwendet. Die Lösung ist zu 32,58 € in einem Volumen von einem Liter (zehn Stück; PZN: 10275258) 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 9,77 bis 15,23 € (10).

Pemetrexed

Die Anwendung von Pemetrexed in Mono- oder Kombinationschemotherapie gibt die Notwendigkeit einer Prämedikation vor (5).

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 (5). Dexamethason ist in einer Packung à 100 Tabletten der Wirkstärke 4 mg zu 72,04 € erhältlich (PZN: 02214768), sodass sich bei einem Verbrauch von drei Behandlungen à eine Tablette je Zyklus Kosten von 4,32 € ergeben.

Außerdem müssen die Patienten täglich 350 bis 1000 µg Folsäure oral einnehmen. Folsäure ist in einer Packung à 250 Tabletten der Wirkstärke 400 µg zu 9,95 € (PZN: 00331346) sowie in einer Packung à 60 Tabletten der Wirkstärke 1000 µg zu 19,90 € erhältlich, sodass sich bei einem Zyklus von 21 Tagen Kosten von 0,84 bis 6,93 € ergeben (PZN: 04863324).

Die Patienten müssen ebenfalls eine intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis erhalten, sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus. Vitamin B12 ist in einer Packung à 10 Infusionen in einer Wirkstärke von 1.000 µg zu 6,71 € erhältlich (PZN: 07146994). Pro Zyklus ergeben sich Kosten in Höhe von 0,24 €

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 ^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osimertinib	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR	k.A.	Keine Zusatzkosten	Keine Zusatzkosten
Zweckmäßige Vergleichstherapie, zu denen Daten in Modul 4A vorgelegt werden^c				
<u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</u>				
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Cisplatin+ Pemetrexed	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	<u>Cisplatin:</u> Forcierte Diurese: Mannitol 10% Infusion; 375 ml/Tag	<u>Cisplatin:</u> 154,87	<u>Cisplatin:</u> 81.925,33- 428.055,98
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Infusion; 3-4,4 l/Tag	166,14-258,85	87.888,14- 715.454,56
		<u>Pemetrexed:</u> Prämedikation: Dexamethason (2x4 mg/Tag, oral)	<u>Pemetrexed:</u> 73,48	<u>Pemetrexed:</u> 38.873,50- 203.112,21
		Folsäure (350- 1.000 µg/Tag, oral) Vitamin B12 (1.000 µg/Tag, i.m.)	14,17-118,07 4,03	7.495,30- 326.354,69 2.129,75- 11.127,86

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Carboplatin+ Pemetrexed	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	<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> 38.873,50- 203.112,21
		Folsäure (350- 1.000 µg/Tag, oral)	14,17-118,07	7.495,30- 326.354,69
		Vitamin B12 (1.000 µg/Tag, i.m.)	4,03	2.129,75- 11.127,86
<p>a: Zur besseren Übersicht wurde hier nicht der exakte Wortlaut der betreffenden Patientenpopulation genannt.</p> <p>b: Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.</p> <p>c: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (1).</p> <p>bzw.: Beziehungsweise; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.m.: Intramuskulär; i.v.: Intravenös; k.A.: Keine Angabe; l: Liter; mg: Milligramm; µg: Mikrogramm; ml: Milliliter; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</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 ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Zu bewertendes Arzneimittel			
Osimertinib	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR	97.696,87	51.681.645,99-270.034.157,89
Zweckmäßige Vergleichstherapie, zu denen Daten in Modul 4A vorgelegt werden^c			
<u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</u>			
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum			
Cisplatin+ Pemetrexed	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	72.952,20-73.148,81	38.591.712,81-202.183.310,95
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum			
Carboplatin+ Pemetrexed	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	78.611,45-78.715,35	41.585.456,88-217.569.239,05
<p>Zur Berechnung der Therapiekosten wurden die kostengünstigsten und wirtschaftlichsten Wirkstärken und Packungsgrößen herangezogen. Bei Injektionslösungen wurde der Verwurf berücksichtigt.</p> <p>a: Zur besseren Übersicht wurde hier nicht der exakte Wortlaut der betreffenden Patientenpopulation genannt.</p> <p>b: 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>c: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (1).</p> <p>bzw.: Beziehungsweise; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p>			

In der Tabelle 3-21 werden die Jahrestherapiekosten aufgeführt, welche sich aus den Kosten der jeweiligen Kombinationschemotherapie (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. Bei der Auswahl der Packungen wurden die kostengünstigsten und wirtschaftlichsten Wirkstärken und Packungsgrößen herangezogen. Bei Injektionslösungen wurde der Verwurf berücksichtigt.

Osimertinib

Die Gabe von 80 mg Osimertinib erfolgt einmal täglich oral. Bei einer Packungsgröße von 30 Tabletten werden 12,2 Packungen pro Jahr für eine kontinuierliche Behandlung mit Osimertinib benötigt. Somit entstehen pro Patient jährliche Therapiekosten in Höhe von **97.696,87 €**

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

In Bezug auf die Zielpopulation ergeben sich aus Sicht der GKV Jahrestherapiekosten von **51.681.645,99 € bis 270.034.157,89 €**

GKV-Gesamtkosten (Zielpopulation): $(97.696,87 \text{ €} \times 529)$ bis $(97.696,87 \text{ €} \times 2.764) =$
51.681.645,99 € bis 270.034.157,89 €

Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

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

Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed

Die Gabe von 75 mg/m² 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 **1.910,97 €**

Cisplatin: $(17 \times 41,02 \text{ €}) + (17 \times 71,39 \text{ €}) = 1.910,97 \text{ €}$

Die Gabe von 500 mg/m² 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 **72.539,51 €**

Cisplatin+Pemetrexed: $1.910,97 \text{ €} + 70.628,54 \text{ €} = 72.539,51 \text{ €}$

Darüber hinaus fallen jährlich Kosten von 321,01 bis 413,72 € (154,87 €+(166,14 bis 258,85 €)) für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen durch die Behandlung mit Cisplatin, sowie 91,68 bis 195,58 €(73,48 €+(14,17 €bis 118,07 €)+4,03 €) durch die Behandlung mit Pemetrexed an, sodass zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von **412,69 € bis 609,30 €** für die Kombinationschemotherapie notwendig sind.

zusätzlich: (321,01 €+91,68 €) bis (4213,72 €+195,58 €)=412,69 €bis 609,30 €

Insgesamt ergeben sich auf diese Weise Jahrestherapiekosten von **72.952,20 € bis 73.148,81 €** je Patient für die GKV.

GKV-Gesamtkosten pro Patient: (72.539,51 €+412,6 €) bis (72.539,51 €+62609,30 €)=72.952,20 €bis 73.148,81 €

In Bezug auf die Zielpopulation ergeben sich aus Sicht der GKV Jahrestherapiekosten von **38.591.712,81 € bis 202.183.310,95 €**

GKV-Gesamtkosten (Zielpopulation): (72.952,20 €x529) bis (73.148,81 €x2.764)=
38.591.712,81 €bis 202.183.310,95 €

Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed

Die Gabe von 500 mg/m² KOF Carboplatin in einer Kombinationschemotherapie erfolgt einmal pro Behandlungszyklus (21 Tage), sodass sich 17 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Dabei werden 34 Durchstechflaschen mit 450 mg, 17 Durchstechflaschen mit 50 mg verbraucht. Daraus ergeben sich jährliche Kosten von **7.891,23 €**

Carboplatin: (34x216,35 €)+(17x31,49 €)= 7.891,23 €

Die Gabe von 500 mg/m² KOF Pemetrexed in einer Kombinationschemotherapie erfolgt einmal pro Behandlungszyklus (21 Tage), sodass sich 17 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Dabei werden 34 Durchstechflaschen mit 500 mg verbraucht. Daraus ergeben sich jährliche Kosten von **70.628,54 €**

Pemetrexed: 34x2.077,31 €=70.628,54 €

Die jährlichen Arzneimittelkosten für die Kombinationschemotherapie aus Carboplatin und Pemetrexed summieren sich zu **78.519,77 €**

Carboplatin+Pemetrexed: 7.891,23 €+70.628,54 €= 78.519,77 €

Darüber hinaus fallen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen jährlich Kosten von **91,68 € bis 195,58 €** durch die Behandlung mit Pemetrexed an.

zusätzlich: (73,48 €+14,17 €+4,03 €) bis (73,48 €+118,07 €+4,03 €)=91,68 €bis 195,58 €

Insgesamt ergeben sich auf diese Weise Jahrestherapiekosten von **78.611,45 € bis 78.715,35 €** je Patient für die GKV.

GKV-Gesamtkosten: (78.519,77 €+91,68 €) bis (78.519,77 €+195,58 €)= 78.611,45 €bis 78.715,35 €

In Bezug auf die Zielpopulation ergeben sich aus Sicht der GKV Jahrestherapiekosten von **41.585.456,88 €bis 216.624.654,80 €**

GKV-Gesamtkosten (Zielpopulation): (78.611,45 €x529) bis (78.715,35 €x2.764)=
41.585.456,88 €bis 217.569.239,05 €

Sonstige GKV-Leistungen

Für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung fallen gemäß Hilfstaxe Zuschläge von maximal 81 €pro applikationsfertiger Lösung an (11). 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	81,00	1	6-17	486,00-1.377,00
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00	1	6-17	486,00-1.377,00
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00	1	6-17	486,00-1.377,00
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 81,00 €pro applikationsfertiger Zubereitung an (11).					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungssituation in Deutschland

Für Patienten mit NSCLC und aktivierenden EGFR-Mutationen, die während oder nach einer Behandlung mit einem EGFR-TKI progredient wurden und bei denen die T790M-Mutation nachgewiesen wurde, steht in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext seit der Zulassung von Osimertinib am 02. Februar 2016 eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung. Entsprechend empfiehlt die DGHO, Patienten in solch einer Krankheitssituation mit Osimertinib zu behandeln (12). Es ist davon auszugehen, dass bis zur Zulassung von Osimertinib nur wenige Patienten mit einer T790M-assoziierten EGFR-TKI-Resistenz Zugang zu einer zielgerichteten Therapie mit Osimertinib hatten. Die Mehrheit der Patienten wurde mangels zielgerichteter Alternativen mit einer vergleichsweise schlecht verträglichen und für die Patienten belastenden Chemotherapie behandelt. Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt, konnte nur BSC angeboten werden. Dadurch entstand eine Versorgungslücke, die durch Osimertinib im Februar 2016 erstmalig in Deutschland geschlossen wurde. Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist zurzeit jedoch nicht möglich. Nachfolgend werden einige Aspekte, die Einfluss auf den Versorgungsanteil von Osimertinib nehmen, qualitativ diskutiert.

Kontraindikation

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

Therapieabbrüche

Sowohl nicht tolerierbare Arzneimittelnebenwirkungen als auch ein erneutes Fortschreiten der Erkrankung können zu einem Therapieabbruch führen und somit Einfluss auf den zu erwartenden Versorgungsanteil eines Arzneimittels haben. Auf Basis des Datenschnittes vom 02.09.2016 wurde die Behandlung mit Osimertinib im Rahmen der AURA3-Studie (D5160C00003) bei insgesamt 22 Patienten (7,9%) aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Nach Einschätzung des jeweiligen Prüfarztes standen 12 Therapieabbrüche (4,3%) in ursächlichem Zusammenhang mit der Einnahme von Osimertinib (13).

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzstudien haben gezeigt, dass die Kontrolle der Tumorlast und der Symptome für Patienten eine große Rolle bei der Entscheidung für eine Therapie darstellen (14, 15). Im Vergleich zu einer Kombinationschemotherapie wird bei einer Behandlung mit Osimertinib eine signifikant höhere objektive Ansprechrates von etwa 70,6% sowie eine signifikant höhere Krankheitskontrolle bei 93,2% der Patienten erzielt (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3). Aktuelle Daten zeigen, dass die objektive Tumorantwort mit einer Verbesserung der Symptome korreliert (16). Eine Chemotherapie ist häufig für den Patienten mit belastenden Nebenwirkungen verbunden (3-5). Es ist daher anzunehmen, dass ein Großteil der Patienten eine zielgerichtete Behandlung mit Osimertinib bevorzugt.

Marktanteil (ambulant/stationär)

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Abschnitt 3.3.1:

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer wurden die Angaben aus der Fachinformation von TAGRISSO® sowie Angaben der Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel für die zVT Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes verwendet (2-5).

Abschnitt 3.3.2:

Die Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel wurden aus der Fachinformation von TAGRISSO® (2) entnommen. Die Angaben zum Verbrauch der zVT entstammen den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel für die zVT Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (3-5).

Abschnitt 3.3.3:

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

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

Abschnitt 3.3.4:

Die Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden aus der Fachinformation von TAGRISSO® (2), sowie den Fachinformationen des jeweiligen Arzneimittels für die zVT Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes entnommen (3-5). Weiterhin wurden Angaben aus der Lauer-Taxe herangezogen.

Abschnitt 3.3.5:

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden Angaben aus der Fachinformation von TAGRISSO® und von den im Sinne der zVT (Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed) berücksichtigten Arzneimitteln (2-5), sowie die Angaben zu Kosten (17) und zu den zu berücksichtigenden Rabatten gemäß § 129 Abs. 2 SGB V, § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V, § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium) sowie § 130a Abs. 1 SGB V (14. SGB V-Änderungsgesetz) herangezogen. Außerdem wurde die in Abschnitt 3.2.3 berechnete 5-Jahres-Prävalenz zugrunde gelegt.

Abschnitt 3.3.6:

Für die Angaben zu Versorgungsanteilen wurde die Fachinformation von TAGRISSO® zugrunde gelegt (2). Ferner wurden Angaben zu Therapieabbruchraten und zur Wirksamkeit von Osimertinib dem Studienbericht der AURA3-Studie (D5160C00003) entnommen (13).

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 40/80 mg (Osimertinib) [Stand: April 2017]. 2017.
3. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Carboplatin Accord® 10 mg/ml [Stand: April 2015]. 2015.
4. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Cisplatin Accord® 1 mg/ml [Stand: April 2015]. 2015.
5. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation ALIMTA® (Pemetrexed) [Stand: Januar 2017]. 2017.
6. 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 2017. 2017.
7. 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 2014.
8. Lauer-Fischer GmbH. Lauer Taxe online. Fürth: WEBAPO. [Abrufdatum: 07.02.2017]. 2017.
9. 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 - Osimertinib 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2700/2016-09-15_AM-RL-XII_Osimertinib_D-219_BAnz.pdf.
10. 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 2016.
11. 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.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2016.
13. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Report (Edition Number 1; DCO2: 02. September 2016) -A Phase III, Open-label, Randomized Study of AZD9291 (Osimertinib) versus Platinum-based Doublet Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours Harbour a T790M mutation within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene (AURA3) (D5160C00003). 2016.

14. Bridges JF, Mohamed AF, Finncern 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.
15. 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.
16. Cella D, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH, et al. Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(13):2946-54.
17. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 2b des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist. 2014.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

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.

Die Phase-III-Studie AURA3 wurde von der EMA im Rahmen einer Variation bewertet. Die positive CHMP Opinion liegt seit dem 23.02.2017 vor. Die Zulassung wurde am 24.04.2017 durch die EU Kommission erteilt. Die im Folgenden dargestellten Auszüge der Fachinformation beruhen auf der Produktinformation, die im Rahmen der CHMP Opinion von der EMA verabschiedet wurde. Es 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 zu Dosisanpassungen

Zielorgan	Nebenwirkung ^a	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; mg: Milligramm; ms: Millisekunde; QTc: Frequenzkorrigiertes QT-Intervall Quelle: Fachinformation von TAGRISSO® (2)		

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

Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt, um gezielt die Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Osimertinib zu bewerten. Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin \leq Obergrenze des Normbereichs (*upper limit of normal*, ULN) und Aspartataminotransferase (AST) $>$ ULN oder Gesamt-Bilirubin $>$ dem 1- bis 1,5-fachen des ULN und beliebiger AST-Wert) oder mittlerer Einschränkung der Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin zwischen dem 1,5- und 3-fachen des ULN und beliebiger AST-Wert) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Jedoch sollte die Anwendung von TAGRISSO bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht. Bis zum Vorliegen zusätzlicher Daten wird die Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt, um gezielt die Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Osimertinib zu bewerten. Bei Patienten mit leichter, mittlerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Für Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion liegen begrenzte Daten vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance (CrCl) $<$ 15 ml/min, berechnet mittels der Cockcroft-Gault-Formel) oder bei Dialysepatienten wurden nicht untersucht. Die Behandlung von Patienten mit schwerer und terminaler Niereninsuffizienz sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

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

Gegenanzeigen

(Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

(Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Bestimmung des EGFR-T790M-Mutationsstatus

Wenn die Anwendung von TAGRISSO® zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC vorgesehen ist, ist es wichtig, dass der EGFR-T790M-Mutationsstatus bestimmt wird. Dafür muss ein validierter Test durchgeführt werden, entweder unter Verwendung von Tumor-DNA aus einer Gewebeprobe stammend oder von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA), die aus einer Plasmaprobe gewonnen wurde.

Nur robuste, zuverlässige und sensitive Tests mit erwiesener Eignung für die Bestimmung des T790M-Mutationsstatus von Tumor-DNA (aus einer Gewebe- oder Plasmaprobe) dürfen verwendet werden.

Die positive Bestimmung des T790M-Mutationsstatus mittels eines Gewebe-basierten oder Plasma-basierten Tests zeigt die Eignung für eine Behandlung mit TAGRISSO® an. Wenn ein Plasma-basierter ctDNA-Test verwendet wird und das Ergebnis negativ ist, empfiehlt es sich jedoch, nach Möglichkeit die Testung mit einem Gewebe-basierten Test anzuschließen, da die Anwendung eines Plasma-basierten Tests möglicherweise falsch-negative Ergebnisse ergibt.

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

Eine schwere, lebensbedrohliche oder tödliche interstitielle Lungenerkrankung (ILD) bzw. ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z.B. Pneumonitis) wurden in klinischen Studien bei Patienten beobachtet, die mit TAGRISSO® behandelt wurden. Die meisten Fälle verbesserten sich nach einer Behandlungsunterbrechung oder gingen ganz zurück. Patienten mit einer Vorgeschichte einer ILD, einer arzneimittelinduzierten ILD, einer Strahlenpneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder Patienten mit Anzeichen einer aktiven ILD wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei 3,5% der 833 Patienten, die TAGRISSO in den AURA-Studien erhielten, wurden eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis) beobachtet, die bei 0,6% der Patienten tödlich verliefen. Die ILD-Inzidenz betrug bei Japanern 8,2%, bei Asiaten 1,9% und bei Patienten nicht-asiatischer Herkunft 2,9%. (Siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Um eine ILD auszuschließen, sollte eine sorgfältige Prüfung aller Patienten mit einem akuten Auftreten und/oder einer ungeklärten Verschlechterung von Atemwegssymptomen (Atemnot, Husten und Fieber) erfolgen. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte unterbrochen werden, solange das Untersuchungsergebnis dieser Symptome aussteht. Falls eine ILD diagnostiziert wird, sollte TAGRISSO® dauerhaft abgesetzt und eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung eingeleitet werden.

Verlängerung des QTc-Intervalls

Bei Patienten, die mit TAGRISSO® behandelt werden, kommt eine Verlängerung des frequenzkorrigierten QT (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 in Betracht gezogen 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.

Veränderungen der Herzkontraktilität

In klinischen Studien traten Verringerungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von größer als oder gleich 10% auf, wobei ein Abfall auf weniger als 50% bei 4,0% (26/655) der mit TAGRISSO behandelten Patienten auftrat, bei denen eine Messung der LVEF bei Studienbeginn sowie mindestens eine Follow-up-Messung erfolgt waren. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten aus klinischen Studien ist es nicht möglich, einen kausalen Zusammenhang zwischen den Auswirkungen auf Veränderungen der Herzkontraktilität und TAGRISSO nachzuweisen. Bei Patienten mit kardiologischen Risikofaktoren und

Erkrankungen mit möglichen Auswirkungen auf die LVEF sollte eine kardiologische Überwachung mit Messung der LVEF zu Beginn und während der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die während der Behandlung relevante kardiologische Anzeichen/Symptome entwickeln, sollte eine kardiologische Überwachung einschließlich LVEF-Messung in Betracht gezogen werden.

Keratitis

Bei 0,7% (n=6) der 833 in den AURA-Studien mit TAGRISSO behandelten Patienten wurde eine Keratitis gemeldet. Patienten mit akuten oder sich verschlimmernden Anzeichen und Symptomen, die eine Keratitis vermuten lassen, wie: Augenentzündung, Lakrimation, Lichtempfindlichkeit, Verschwommen Sehen, Augenschmerzen und/oder Augenrötung sollten umgehend an einen Augenarzt überwiesen werden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 1 der Fachinformation).

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

Wirkstoffe, die die Konzentration von Osimertinib im Plasma erhöhen können

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass der Phase-I-Metabolismus von Osimertinib vor allem über CYP3A4 und Cytochrom P450 3A5 (CYP3A5) erfolgt. Im Rahmen einer klinischen pharmakokinetischen Studie mit Patienten hatte die Anwendung zusammen mit 200 mg Itraconazol zweimal täglich (einem starken CYP3A4-Inhibitor) keinen klinisch signifikanten Effekt auf die Osimertinib-Exposition (Fläche unter der Kurve (AUC) erhöhte sich um 24% und die maximale Plasmakonzentration (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® angewendet werden.

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch TAGRISSO® verändert werden können

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

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Kontrazeption für Männer und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, eine Schwangerschaft während der Therapie mit TAGRISSO® 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® 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[®] unterbrochen werden.

Fertilität

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).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

(Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

TAGRISSO[®] 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

Studien an Patienten mit EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC und Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI

Die unten aufgeführten Daten spiegeln die TAGRISSO-Exposition von 690 Patienten mit EGFR-T790M-mutationspositivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom wider, die zuvor eine EGFR-TKI-Therapie erhalten haben. Diese Patienten erhielten TAGRISSO in einer Dosierung von 80 mg täglich in einer randomisierten Phase-III-Studie (AURA3, nur Zweitlinientherapie) und 2 einarmigen Studien (AURAex und AURA2, jeweils Zweitlinie oder höhere Therapielinie, siehe Abschnitt 5.1). In AURA3 betrug die mittlere Dauer der Studienbehandlung bei Patienten im TAGRISSO-Arm (n=279) 8,1 Monate und bei Patienten im Chemotherapie-Arm (n=136) 4,2 Monate. Die Mehrzahl der Patienten in den gepoolten Phase-2-Studien waren sehr umfassend vorbehandelt: 68% hatten mindestens 2 vorangegangene Therapieregime und 46% 3 oder mehr vorangegangene Therapielinien erhalten. Zusätzlich zu einer EGFR-TKI-Therapie hatten etwa zwei Drittel (63%) der Patienten vorab eine platinhaltige Chemotherapie erhalten. Die mittlere Gesamtdauer der Studienbehandlung in AURAex und AURA2 betrug 13 Monate (n=411). Die meisten Nebenwirkungen wiesen einen Schweregrad von 1 oder 2 auf. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) waren Diarrhö (44%) und Ausschlag (41%). Unerwünschte Ereignisse des Grades 3 und 4 traten in beiden Studien zusammengenommen

bei 26% bzw. 2% der Patienten auf. Bei 2,3% der Patienten, die einmal täglich TAGRISSO 80 mg erhielten, wurde die Dosis aufgrund von Nebenwirkungen reduziert. 6,5% der Therapien wurden aufgrund von Nebenwirkungen oder abnormalen Laborwerten abgebrochen.

Patienten mit einerILD in der Vorgeschichte, einer arzneimittelinduziertenILD, einer Strahlenpneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder Patienten mit Anzeichen einer klinisch aktivenILD wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten mit klinisch bedeutsamen Anomalitäten beim Herzrhythmus und bei der Reizleitung, wie sie im Ruhe-EKG gemessen werden (z. B. QTc-Intervall größer als 470 ms), wurden aus den Studien ausgeschlossen. Die LVEF der Patienten wurde beim Screening und danach alle 12 Wochen gemessen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind den Häufigkeitskategorien in Tabelle 3-24 zugeordnet, nach Möglichkeit basierend auf der Häufigkeit von vergleichbaren Reports unerwünschter Ereignisse, die aus einem gepoolten Datensatz von 690 vorbehandelten EGFR-T790M-mutationspositiven Patienten stammen, die TAGRISSO in einer Dosis von 80 mg täglich in den Studien AURA3, AURAex und AURA2 erhielten.

Die Nebenwirkungen sind nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Systemorganklasse (SOC) aufgeführt. Für jede Systemorganklasse werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Häufigkeit aufgelistet, wobei die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zuerst genannt werden. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach abnehmenden Schweregrad dargestellt. Darüber hinaus basiert die entsprechende Häufigkeitskategorie für die einzelnen Nebenwirkungen auf der Konvention Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) III und ist wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). In Tabelle 3-24 sind die Nebenwirkungen aus den Studien AURAex (Phase-II), AURA2 und AURA3 bei Patienten nach mindestens einer Dosis TAGRISSO zusammengefasst.

Tabelle 3-24: Nebenwirkungen berichtet in AURA^a-Studien

MedDRA-SOC	MedDRA-Begriff	CIOMS-Kategorie/Häufigkeit insgesamt(alle CTCAE-Grade) ^b	Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE-Grades 3 oder höher
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Interstitielle Lungen-erkrankung ^c	Häufig (3,2%) ^d	1,3%
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig (44%)	1,0%
	Stomatitis	Sehr häufig (15%)	0%
Augenerkrankungen	Keratitis ^e	Gelegentlich (0,9%)	0%

MedDRA-SOC	MedDRA-Begriff	CIOMS-Kategorie/Häufigkeit insgesamt(alle CTCAE-Grade) ^b	Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE-Grades 3 oder höher
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes	Hautausschlag ^f	Sehr häufig (41%)	0,7%
	Trockene Haut ^g	Sehr häufig (29%)	0%
	Paronychie ^h	Sehr häufig (27%)	0%
	Pruritus ⁱ	Sehr häufig (15%)	0%
Untersuchungen	QTc-Intervall-Verlängerung ^j	Gelegentlich (0,7%)	
(Befunde basierend auf Testergebnissen, die als Veränderung des CTCAE-Grades gemeldet wurden)	Verminderte Thrombozytenzahl ^k	Sehr häufig (54%)	2,1%
	Verminderte Leukozytenzahl ^k	Sehr häufig (66%)	2,4%
	Verminderte Neutrophilenzahl ^k	Sehr häufig (32%)	4,3%
<p>a: Kumulative Daten aus der Phase-III-Studie (AURA3) und den Phase-II-Studien (AURAex und AURA2); zusammengefasst sind nur Ereignisse bei Patienten, die mindestens eine TAGRISSO-Dosis erhalten haben.</p> <p>b: Gemäß CTCAE des National Cancer Institute, Version 4.0.</p> <p>c: Einschließlich aller gemeldeten Fälle unter dem Oberbegriff: Interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis.</p> <p>d: Vier Ereignisse des CTCAE-Schweregrades 5 (tödlich) wurden berichtet.</p> <p>e: Einschließlich aller unter dem Oberbegriff gemeldeten Fälle: Keratitis, Keratitis superficialis punctata, Hornhauterosion, Epitheldefekt der Hornhaut, Hornhautdefekt.</p> <p>f: 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.</p> <p>g: Einschließlich aller gemeldeten Fälle unter dem Oberbegriff: Trockene Haut, Hautfissuren, Xerosis, Ekzem.</p> <p>h: Einschließlich aller gemeldeten Fälle unter dem Oberbegriff: Nagelbitterkrankung, Nagelbettentzündung, Nagelbettempfindlichkeit, Nagelverfärbung, Nagelkrankheit, Nageltoxizität, Nageldystrophie, Nagelinfektion, Nagelfurche, Onychoklasie, Onycholyse, Onychomadese, Paronychie.</p> <p>i: Einschließlich aller gemeldeten Fälle unter dem Oberbegriff: Pruritus, generalisierter Pruritus, Pruritus des Augenlids.</p> <p>j: Stellt die Inzidenz der Patienten mit QTcF Verlängerung >500 ms dar.</p> <p>k: Stellt die Häufigkeit der Laborwertveränderungen dar, nicht die der gemeldeten unerwünschten Ereignisse.</p> <p>CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; QTc: Frequenzkorrigiertes QT-Intervall; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: Fachinformation von TAGRISSO® (2)</p>			

Tabelle 3-25: UAWs in der Studie AURA3

MedDRA-SOC	TAGRISSO Häufigkeit insgesamt (n=279)		Chemotherapie (Pemetrexed/Cisplatin oder Pemetrexed/Carboplatin), Häufigkeit insgesamt (n=136)	
	Alle Grade (%)	Grad 3 oder höher (%)	Alle Grade (%)	Grad 3 oder höher (%)
MedDRA bevorzugter Begriff				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Interstitielle Lungenerkrankung ^{b,c}	3,6	0,4	0,7	0,7
Augenerkrankungen				
Keratitis ^d	1,1	0	0,7	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Diarrhö	3	1,1	11	1,5
Stomatitis	15	0	15	1,5
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Hautausschlag ^e	34	0,7	5,9	0
Trockene Haut ^f	23	0	4,4	0
Paronychie ^g	22	0	1,5	0
Pruritus ^h	13	0	5,1	0
Untersuchungen				
Verlängerung des QTc-Intervalls ⁱ	1,4	0	0,7	0
Befunde basierend auf Testergebnissen, die als Veränderung des CTCAE-Grades gemeldet wurden				
Verminderte Thrombozytenzahl ^j	46	0,7	48	7,4
Verminderte Leukozytenzahl ^j	61	1,1	75	5,3
Verminderte Neutrophilenzahl ^j	27	2,2	49	12

MedDRA-SOC	TAGRISSO Häufigkeit insgesamt (n=279)		Chemotherapie (Pemetrexed/Cisplatin oder Pemetrexed/Carboplatin), Häufigkeit insgesamt (n=136)	
	Alle Grade (%)	Grad 3 oder höher (%)	Alle Grade (%)	Grad 3 oder höher (%)
<p>a: Kumulative Daten aus der Studie AURA3; zusammengefasst sind nur Ereignisse bei Patienten, die mindestens eine TAGRISSO-Dosis erhalten haben.</p> <p>b: Einschließlich aller gemeldeten Fälle unter dem Oberbegriff: Interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis.</p> <p>c: Ein Ereignis des CTCAE-Schweregrades 5 (tödlich) wurde berichtet.</p> <p>d: Einschließlich aller gemeldeten Fälle unter dem Oberbegriff: Keratitis, Keratitis superficialis punctata, Hornhauterosion, Epitheldefekt der Hornhaut, Hornhautdefekt.</p> <p>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.</p> <p>f: Einschließlich aller gemeldeten Fälle unter dem Oberbegriff: Trockene Haut, Hautfissuren, Xerosis, Ekzem.</p> <p>g: Einschließlich aller gemeldeten Fälle unter dem Oberbegriff: Nagelerkrankungen, Nagelbeterkrankungen, Nagelbettentzündung, Nagelbettempfindlichkeit, Nagelverfärbung, Nagelstörung, Nageldystrophie, Nagelinfektion, Nagelfurche, Onychoklasie, Onycholyse, Onychomadese, Paronychie.</p> <p>h: Einschließlich aller gemeldeten Fälle unter dem Oberbegriff: Pruritus, generalisierter Pruritus, Pruritus des Augenlids.</p> <p>i: Stellt die Inzidenz der Patienten mit QTcF-Verlängerung >500 ms dar.</p> <p>j: Stellt die Häufigkeit der Laborwertbefunde dar, nicht die der gemeldeten UE.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; ms: Millisekunde; NCI: National Cancer Institute; QTc: Frequenzkorrigiertes QT-Intervall; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: Fachinformation von TAGRISSO® (2)</p>				

Ergebnisse zur Sicherheit in den einarmigen Phase-II-Studien AURAex und AURA2 stimmten im Allgemeinen mit denjenigen überein, die im TAGRISSO-Arm von AURA3 gemessen wurden. Es wurde keine zusätzliche oder unerwartete Toxizität beobachtet, und die unerwünschten Ereignisse stimmten in Art, Schweregrad und Häufigkeit überein.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

In den AURA-Studien betrug die ILD-Inzidenz 8,2% bei Patienten japanischer Herkunft, 1,9% bei Patienten nicht-japanischer asiatischer Herkunft und 2,9% bei nicht-asiatischen Patienten. Die mediane Zeit bis zum Eintritt einer ILD oder ILD-ähnlicher Nebenwirkungen betrug 2,8 Monate (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Verlängerung des QTc-Intervalls

Von den 833 Patienten, die in AURA-Studien mit 80 mg TAGRISSO behandelt wurden, kam es bei 0,7% der Patienten (n=6) zu einer QTc-Zeit über 500 ms und 2,9% der Patienten (n=24) wiesen einen QTc-Anstieg von über 60 ms gegenüber dem Ausgangswert auf. Eine pharmakokinetische Analyse mit TAGRISSO prognostizierte eine konzentrationsabhängige Erhöhung der QTc-Verlängerung. In den AURA-Studien wurden keine QTc-bedingten Arrhythmien berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Gastrointestinale Effekte

Diarrhö wurde in den AURA-Studien bei 43,5% der Patienten berichtet, von denen 36,8% Grad 1 Ereignisse, 5,5% Grad 2 und 1,0% Grad 3-Ereignisse waren; Ereignisse der Grade 4 oder 5 wurden nicht berichtet. Dosisreduktion war bei 0,3% der Patienten und Unterbrechung der Dosierung war bei 0,7% der Patienten erforderlich. Ein Ereignis (0,1%) führte zum Abbruch der Therapie. In der AURA3-Studie betrug für Ereignisse des Grades 2 die mittlere Zeit bis zum Auftreten 22 Tage und die mittlere Dauer 5,5 Tage.

Ältere Patienten

In AURA3 (n=279) waren 41% der Patienten 65 Jahre und älter, von denen 15% 75 Jahre und älter waren. Im Vergleich zu jüngeren Teilnehmern (< 65 Jahre) meldeten mehr Patienten \geq 65 Jahren Nebenwirkungen, die zu einer Dosisanpassung (Unterbrechung oder Dosisreduktion) der Studienmedikation führten (5,3% gegenüber 4,2%). Die Art der gemeldeten unerwünschten Ereignisse war ähnlich und unabhängig vom Alter. Ältere Patienten meldeten mehr Nebenwirkungen des Grades 3 oder höher als jüngere Patienten (5,3% gegenüber 2,4%). Zwischen diesen Teilnehmern und jüngeren Teilnehmern wurde insgesamt kein Unterschied in der Wirksamkeit festgestellt. In der Auswertung der AURA Phase-II-Studien wurde ein einheitliches Muster der Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse beobachtet.

Überdosierung

(Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

In klinischen Studien zu TAGRISSO[®] wurde eine begrenzte Anzahl von Patienten 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)

3 Jahre

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 Ib (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 Einreichung der AURA3-Daten war die spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“. Diese Auflage wurde mit der Variation zur Bewertung der AURA3-Studie durch die EMA erfüllt, da die positive CHMP Opinion seit dem 23.02.2017 vorliegt. Die Zulassung wurde am 24.04.2017 durch die EU Kommission erteilt. Die im Folgenden aufgeführten Auszüge beruhen auf Anhang II der EPAR-Produktinformation zu TAGRISSO®, die im Rahmen der CHMP Opinion von der EMA verabschiedet wurde.

„[...]“

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.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die EMA;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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.

Nicht zutreffend (die aktuelle Version der EPAR-Produktinformation beinhaltet keinen Annex IV).

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

Sicherheits- bedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßig	zusätzlich
Wichtige identifizierte Risiken		
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation adressiert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8):</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.2 (<i>Dosierung und Art der Anwendung</i>): Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO® bei Auftreten einer ILD/Pneumonitis (siehe Tabelle 1 der Fachinformation)</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4 (<i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>): <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 arzneimittel-induzierten 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 3,5% der 833 Patienten, die TAGRISSO in den AURA-Studien erhielten, wurden eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) oder ILD ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis) beobachtet, die bei 0,6% der Patienten tödlich verliefen. Die ILD Inzidenz betrug bei Japanern 8,2%, bei Asiaten 1,9% und bei Patienten nicht asiatischer Herkunft 2,9% (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 TAGRISSO® dauerhaft abgesetzt und eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung eingeleitet werden.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8 (<i>Nebenwirkungen</i>): In Tabelle 2 der Fachinformation ist ILD mit der Häufigkeitsangabe „häufig“ aufgeführt. Zusätzlich werden folgende Angaben gemacht:</p>	Keine

Sicherheits- bedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßig	zusätzlich
	<p><u>Interstitielle Lungenerkrankung</u></p> <p>In den AURA-Studien betrug die ILD Inzidenz 8,2% bei Patienten japanischer Herkunft, 1,9% bei Patienten nicht-japanischer asiatischer Herkunft und 2,9% bei nicht-asiatischen Patienten. Die mediane Zeit bis zum Eintritt einer ILD oder ILD ähnlicher Nebenwirkungen betrug 2,8 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>Fachinformation Abschnitt 4.2 (<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"> • <i>QTc-Intervall über 500 ms in mindestens 2 separaten EKGs:</i> 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) • <i>Verlängerung des QTc-Intervalls mit Anzeichen/Symptomatik einer schwerwiegenden Arrhythmie:</i> Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO® <p>Fachinformation Abschnitt 4.4 (<i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>):</p> <p><u>Verlängerung des QTc-Intervalls</u></p> <p>Bei Patienten, die mit TAGRISSO® behandelt werden, kommt eine Verlängerung des QTc-Intervalls vor. Eine QTc-Verlängerung kann zu einem erhöhten Risiko von ventrikulären Arrhythmien (z.B. Torsade de pointes) oder plötzlichem Tod führen. In den Studien AURAex und AURA2 wurden keine Arrhythmien gemeldet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten mit klinisch bedeutsamen Anomalitäten beim Herzrhythmus und bei der Reizleitung, wie sie im Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) gemessen werden (z.B. QTc-Intervall größer als 470 ms), wurden aus diesen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).</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 in Betracht gezogen 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.</p>	Keine

Sicherheits- bedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßig	zusätzlich
	<p>Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): <u>Verlängerung des QTc-Intervalls</u></p> <p>Von den 833 Patienten, die in AURA-Studien mit 80 mg TAGRISSO behandelt wurden, kam es bei 0,7% der Patienten (n=6) zu einer QTc Zeit über 500 ms und 2,9% der Patienten (n=24) wiesen einen QTc Anstieg von über 60 ms gegenüber dem Ausgangswert auf. Eine pharmakokinetische Analyse mit TAGRISSO prognostizierte eine konzentrationsabhängige Erhöhung der QTc Verlängerung. In den AURA-Studien wurden keine QTc bedingten Arrhythmien berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).</p> <p>Fachinformation Abschnitt 5.1 (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>	
Wichtige potenzielle Risiken		
Entwicklungs- biologische Toxizität	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation adressiert (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3):</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.6 (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 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</p>	Keine

Sicherheits- bedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßig	zusätzlich
	<p>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>Fachinformation Abschnitt 5.3 (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>	
Veränderungen der Herzkontraktilität	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation adressiert (siehe Abschnitt 4.4):</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):</p> <p><u>Veränderungen der Herzkontraktilität</u></p> <p>In klinischen Studien traten Verringerungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von größer als oder gleich 10% auf, wobei ein Abfall auf weniger als 50% bei 4,0% (26/655) der mit TAGRISSO behandelten Patienten auftrat, bei denen eine Messung der LVEF bei Studienbeginn sowie mindestens eine Follow-up-Messung erfolgt waren. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten aus klinischen Studien ist es nicht möglich, einen kausalen Zusammenhang zwischen den Auswirkungen auf Veränderungen der Herzkontraktilität und TAGRISSO nachzuweisen. Bei Patienten mit kardiologischen Risikofaktoren und Erkrankungen mit möglichen Auswirkungen auf die LVEF sollte eine kardiologische Überwachung mit Messung der LVEF zu Beginn und während der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die während der Behandlung relevante kardiologische Anzeichen/Symptome entwickeln, sollte eine kardiologische Überwachung einschließlich LVEF-Messung in Betracht gezogen werden.</p>	
Schwere Hautreaktionen	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation adressiert (siehe Abschnitt 4.2):</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung):</p> <p>Dosisanpassung von TAGRISSO® bei Nebenwirkungen (siehe Tabelle 1 der Fachinformation):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkung Grad 3 oder höher: 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 	Keine

Sicherheits- bedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßig	zusätzlich
	Behandlung mit TAGRISSO® kann mit derselben Dosis (80 mg) oder einer niedrigeren Dosis (40 mg) wiederaufgenommen werden <ul style="list-style-type: none"> • 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®	
Schwere Diarrhö	Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation adressiert (siehe Abschnitt 4.2): Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Dosisanpassung von TAGRISSO® bei Nebenwirkungen (siehe Tabelle 1 der Fachinformation): <ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkung Grad 3 oder höher: 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 <ul style="list-style-type: none"> • 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®	Keine
Okulartoxizität	Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation adressiert (siehe Abschnitt 4.4): Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): <u>Keratitis</u> Bei 0,7% (n=6) der 833 in den AURA Studien mit TAGRISSO behandelten Patienten wurde eine Keratitis gemeldet. Patienten mit akuten oder sich verschlimmernden Anzeichen und Symptomen, die eine Keratitis vermuten lassen, wie: Augenentzündung, Lakrimation, Lichtempfindlichkeit, Verschwommen Sehen, Augenschmerzen und/oder Augenrötung sollten umgehend an einen Augenarzt überwiesen werden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 1 der Fachinformation).	Keine
Hepatotoxizität	Keine	Keine
Fehlende Informationen		
Langfristige Behandlung mit Osimertinib	Keine	Keine
Anwendung während der Stillzeit	Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation adressiert (siehe Abschnitt 4.6): Fachinformation Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit): <u>Stillzeit</u> Es ist nicht bekannt, ob Osimertinib oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Es liegen unzureichende Daten	Keine

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßig	zusätzlich
	<p>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>	
Anwendung bei schwerer Niereninsuffizienz	<p>Das Risiko ist im Wortlaut der Fachinformation adressiert (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2):</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.2 (<i>Dosierung und Art der Anwendung</i>):</p> <p><u>Eingeschränkte Nierenfunktion</u></p> <p>Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt, um gezielt die Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Osimertinib zu bewerten. Bei Patienten mit leichter, mittlerer oder schwerer 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).</p> <p>Fachinformation Abschnitt 5.2 (<i>Pharmakokinetische Eigenschaften</i>):</p> <p><u>Eingeschränkte Nierenfunktion</u></p> <p>Eine pharmakokinetische Studie mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde nicht durchgeführt. Eine populationsbezogene pharmakokinetische Datenanalyse mit 471 Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 60 bis <90 ml/min), 208 Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 30 bis <60 ml/min), 5 Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 15 bis <30 ml/min) und 402 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>	Keine
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>Fachinformation Abschnitt 4.2 (<i>Dosierung und Art der Anwendung</i>):</p> <p><u>Eingeschränkte Leberfunktion</u></p> <p>Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt, um gezielt die Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Osimertinib zu bewerten. Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin ≤ Obergrenze des Normbereichs (upper limit of normal, ULN) und Aspartataminotransferase (AST) > ULN oder Gesamt Bilirubin > dem 1-</p>	Keine

Sicherheits- bedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßig	zusätzlich
	<p>bis 1,5 fachen des ULN und beliebiger AST Wert) oder mittlerer Einschränkung der Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin zwischen dem 1,5- und 3-fachen des ULN und beliebiger AST Wert) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Jedoch sollte die Anwendung von TAGRISSO bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht. Bis zum Vorliegen zusätzlicher Daten wird die Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> <p>Fachinformation Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften): <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 > 2,5-fach der Obergrenze des ULN oder > 5,0-fach des ULN aufgrund einer zugrundeliegenden Malignität oder mit Gesamtbilirubinwerten > 1,5-fach des ULN ausgeschlossen. Basierend auf einer pharmakokinetischen Analyse von 104 Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion, 8 Patienten mit mittlerer Einschränkung der Leberfunktion und 972 Patienten mit normaler Leberfunktion waren die Osimertinib-Expositionen ähnlich. Es liegen begrenzte Daten über Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitt 4.2).</p>	
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

Sicherheits- bedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßig	zusätzlich
Anwendung bei älteren Patienten (≥75 Jahre)	Keine	Keine
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; CrCl: Kreatinin-Clearance; Cyp3A4: Cytochrom P450 3A4; ECOG: European Cooperative Oncology Group; EKG: Elektrokardiogramm; hERG-Kanal: Human Ether-a-go-go Related Gene; EPAR: European Public Assessment Report; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; ms: Millisekunde; P-gp: P-Glykoprotein; PK: Pharmakokinetik; PS: Performance Status; PXR: Pregnan-X-Rezeptor; QTc: Frequenzkorrigiertes QT-Intervall; ULN: Upper limit of normal; z.B.: Zum Beispiel</p> <p>Quelle: EPAR-Produktinformation (3), CHMP Assessment Report (1)</p>		

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 EPAR-Produktinformation, die Fachinformation von TAGRISSO[®] und der CHMP Assessment Report basierend auf der Variation zur Bewertung der AURA3-Daten 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. Committee for Medicinal Products for Human Use. Type II Group of variations assessment report, TAGRISSO[®]. Procedure No. EMEA/H/C/004124/II/0009/G. 2017.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO 40/80 mg (Osimertinib) [Stand: April 2017]. 2017.
3. AstraZeneca AB. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS: Anhang I bis III. 2017.