

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Osimertinib (TAGRISSO®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	67
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	72
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	72
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	85
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	86
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	88
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	90
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	90
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Histologische Subtypen maligner Tumore der Lunge	15
Tabelle 3-2: Klinische TNM-Klassifikation gemäß der 7. und 8. Auflage (nach UICC/AJCC bzw. IASLC/AJCC und UICC)	16
Tabelle 3-3: Krankheitsstadien des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC gemäß der 7. und 8. Auflage (nach UICC/AJCC bzw. IASLC/AJCC und UICC)	18
Tabelle 3-4: Häufigkeit von Initialsymptomen bei einem Lungenkarzinom	20
Tabelle 3-5: Altersspezifische Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2014	29
Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2014	29
Tabelle 3-7: Altersspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2014	30
Tabelle 3-8: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2014	30
Tabelle 3-9: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in den Jahren 2018 bis 2023	31
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-11: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	38
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	55
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit	60
Tabelle 3-19: 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)	61
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	62

Tabelle 3-21: Empfehlungen zu Dosisanpassungen von TAGRISSO®	73
Tabelle 3-22: Nebenwirkungen berichtet in der FLAURA- und den AURA-Studien ^a	81
Tabelle 3-23: Europäische Union (EU)-Risk Management Plan - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung.....	88

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation von Osimertinib in der Erstlinienbehandlung des EGFR-mutationspositiven NSCLC	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AdT	Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Komitee für Humanarzneimittel)
cm	Zentimeter
C _{max}	maximale Plasmakonzentration
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CrCl	Kreatinin-Clearance
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
ctDNA	zirkulierende Tumor-DNS
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d.h.	das heißt
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft

Abkürzung	Bedeutung
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (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
G	Grading
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
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	Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAP-Kinase	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
mg	Milligramm
min	Minute
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
mm	Millimeter
ms	Millisekunde
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel

Abkürzung	Bedeutung
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
P-gp	P-Glykoprotein
PI3-Kinase	Phosphoinositol-3-Kinase
PK	Pharmakokinetik
PS	Performance Status (Leistungsstatus)
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
PZN	Pharmazentralnummer
QTc	Frequenzkorrigiertes QT-Intervall
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
ROS1	c-ROS Oncogene 1
SCLC	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TNM	Tumor - Nodus (Lymphknoten) - Fernmetastasen
TRM	Tumorregister München
TTF1	Thyroidaler Transkriptionsfaktor 1
u.a.	unter anderem
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal (oberer Normwertbereich)
v.a.	vor allem
vs.	versus
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für Osimertinib (TAGRISSO®) als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR), wurde die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) gewählt (1-3):

- Erlotinib oder Gefitinib.

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).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in dem Beratungsgespräch vom 09.06.2017 (2017-B-052) nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) die zVT für Osimertinib für das Anwendungsgebiet Erstlinienbehandlung des NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen bestimmt.

Für Osimertinib zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, deren Tumoren Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen des EGFR aufweisen, wurden

- Erlotinib oder Gefitinib oder Afatinib

als zVT bestimmt (4).

Die zVT umfasst damit gemäß Niederschrift mehrere alternative Therapieoptionen. In Übereinstimmung mit dem regelhaften Vorgehen werden zVT-Optionen mit „Oder-Verknüpfung“ als gleichermaßen zweckmäßig erachtet (siehe u.a. die Bewertungsverfahren zu Crizotinib und Ceritinib) (5, 6). Für den Nachweis des Zusatznutzens kann AstraZeneca dementsprechend aus diesen zVT auswählen und den medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer oder auch mehreren der vom G-BA genannten Vergleichstherapien darlegen (4). AstraZeneca hat als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet Erlotinib und Gefitinib festgelegt und folgt somit der Empfehlung des G-BA.

In Deutschland sind zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC grundsätzlich die Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Erlotinib und Gefitinib (erste Generation) sowie Afatinib (zweite Generation) zugelassen (1-3).

Randomisierte Studien zum Vergleich von EGFR-TKI der ersten und zweiten Generation mit einer konventionellen Chemotherapie in der Erstlinientherapie bei Patienten mit einem EGFR-mutationspositiven NSCLC haben eine deutliche Überlegenheit der EGFR-TKI bezüglich der Ansprechraten, des progressionsfreien Überlebens und in dem Auftreten von Nebenwirkungen gezeigt (7-11).

Auf Basis der vorliegenden Evidenz empfehlen daher aktuelle nationale und internationale Leitlinien beim Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation übereinstimmend die zielgerichtete Therapie mit einem EGFR-TKI (9, 11-13). Keiner der genannten EGFR-TKI wird bevorzugt empfohlen. Erlotinib, Gefitinib und Afatinib haben sich gleichermaßen in der klinischen Behandlungspraxis etabliert und werden gemäß Beratungsgespräch gleichwertig als zweckmäßige Therapieoptionen zur Behandlung des EGFR-mutationspositiven NSCLC angesehen (4).

Für die kleine Gruppe von Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen wurde keine zVT festgelegt. Für diese Patienten ist eine aktive Therapie indiziert, jedoch lässt sich aufgrund der Heterogenität der Gruppe der seltenen Mutationen kein eindeutiger Therapiestandard bestimmen. Bei diesen Patienten kommt daher eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, die auch Erlotinib oder Gefitinib oder Afatinib enthalten kann, als zVT in Frage.

Im vorliegenden Dossier erfolgt die Ableitung des patientenrelevanten Zusatznutzens auf Basis der Daten der multizentrischen, randomisierten, doppelt verblindeten Phase III-Studie FLAURA (D5160C00007) (FLAURA-Studie), in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib gegenüber den in der Erstlinie klinisch etablierten EGFR-TKI Erlotinib und Gefitinib als bisheriger Therapiestandard untersucht wurden (siehe Modul 4).

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.

Für die Angaben zur zVT wurde die Niederschrift zum Beratungsgespräch zugrunde gelegt (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-052) (4). Angaben zu dem zu bewertenden Arzneimittel Osimertinib wurden der Fachinformation zu TAGRISSO[®] entnommen (14). Ferner wurden für den Abschnitt 3.1 die für Deutschland gültigen evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sowie Fachliteratur herangezogen (9, 11). Zur Identifikation der Fachpublikationen wurde eine orientierende (nicht-systematische) Recherche in medizinischen Datenbanken durchgeführt.

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. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation GIOTRIF[®] (Afatinib) [Stand: Juli 2017]. 2017.
2. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tarceva[®] (Erlotinib) [Stand: April 2018]. 2018.
3. AstraZeneca AB. Fachinformation IRESSA[®] 250 mg (Gefitinib) [Stand: April 2018]. 2018.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beratungsanforderung 2017-B-052: Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. 2017.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 151. Crizotinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: 2013. Aufgerufen am: 23.04.2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13_A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 471. Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: 2016. Aufgerufen am: 23.04.2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1688/2017-01-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Ceritinib-2016-10-01-D-259.pdf.
7. 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.
8. 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.

9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): 2017. Aufgerufen am: 18.04.2018. Verfügbar unter:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>.
10. Landi L, Cappuzzo F. Pharmacotherapy targeting the EGFR oncogene in NSCLC. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(16):2293-305.
11. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0 - Februar 2018 - AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018.
12. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2017;15(4):504-35.
13. 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.
14. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40/80 mg (Osimertinib) [Stand: Juni 2018]. 2018.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Überblick zur Erkrankung

Das Lungenkarzinom gehört zu den häufigsten Krebserkrankungen (1). Aufgrund einer unterschiedlichen Tumorbilologie und den sich daraus ergebenden unterschiedlichen Therapieansätzen wird zwischen dem kleinzelligen Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer, SCLC) und den häufigeren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) differenziert (2). Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome werden aufgrund der unspezifischen und häufig nur schwach ausgeprägten Symptome der Primärtumoren meist erst spät diagnostiziert. Zu diesem Zeitpunkt ist die Erkrankung schon lokal weit fortgeschritten oder es ist bereits zur Ausbildung von Metastasen gekommen. Dementsprechend besitzt das NSCLC eine sehr schlechte Prognose, sodass die Behandlung oft lediglich einen palliativen Anspruch mit dem Ziel der Linderung von Symptomen und der Verlängerung der Überlebenszeit besitzt. NSCLC-Patienten leiden insbesondere an tumorbedingten Symptomen wie Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen und Hämoptyse und sind durch die Erkrankung im täglichen Leben stark eingeschränkt (3).

Durch die Identifikation therapeutisch relevanter Treibermutationen in der Gruppe der NSCLC und darauf abgestimmte molekular-stratifizierte, zielgerichtete Therapieoptionen, profitieren Patienten seit einigen Jahren von Therapieoptionen, die in ihrer Verträglichkeit und Wirksamkeit den bisher verfügbaren Standardtherapien überlegen sind.

Histologische Subtypen maligner Tumore der Lunge 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 die in Tabelle 3-1 dargestellten histologischen Subtypen maligner Tumore der Lunge (1, 4).

Tabelle 3-1: Histologische Subtypen maligner Tumore der Lunge

Histologischer Subtyp	Differenzierung
Plattenepithelkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> - verhornend - nicht verhornend (p40+, TTF1-) - basaloid (p40+/TTF1-)
Adenokarzinom	<ul style="list-style-type: none"> - prä-invasiv - minimal invasiv (<3 cm mit <5 mm Invasion ≈3%) - invasiv <ul style="list-style-type: none"> • G1: lepidisch (≈3%) • G2: azinär, papillär • G3: mikropapillär, solide - Varianten
Großzelliges Karzinom	<i>nicht differenziert</i>
Neuroendokriner Tumor	<ul style="list-style-type: none"> - Karzinoid <ul style="list-style-type: none"> • typisches Karzinoid • atypisches Karzinoid - kleinzelliges Karzinom - großzelliges neuroendokrines Karzinom
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: DGHO 2017 und Travis et al. 2011 (1, 4).	

Aufgrund einer unterschiedlichen Tumorbiologie und den sich daraus ergebenden unterschiedlichen Therapieansätzen wird zwischen dem SCLC und dem NSCLC differenziert. Gemäß der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. (AdT) leiden etwa 75% aller Patienten mit Lungenkrebs an einem NSCLC (2).

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 (5). Die Einteilung des Tumorbefundes erfolgt anhand des TNM-Systems der Union for International Cancer Control (UICC) (5-7):

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

Die klinische Einteilung des Lungenkarzinoms anhand des TNM-Systems gemäß der aktuellen achten Auflage ist in Tabelle 3-2 dargestellt. Diese wurde von der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)/dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der UICC erarbeitet und ist zum 01.01.2017 in Kraft getreten. Ergänzend wird in Tabelle 3-2 auch die Einteilung der siebten Auflage aufgeführt, da diese u.a. in noch laufenden und gerade abgeschlossenen klinischen Studien Anwendung fand (1, 5).

Tabelle 3-2: Klinische TNM-Klassifikation gemäß der 7. und 8. Auflage (nach UICC/AJCC bzw. IASLC/AJCC und UICC)

Deskriptor	Definition	Deskriptor	Definition
Bis Dezember 2016^a		Ab Januar 2017	
Primärer Tumor (T)			
T_x	<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 	T_x	<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
T_{is}	Carcinoma in situ	T_{is}	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"> T_{1a}: Tumor ≤2 cm in größter Ausdehnung T_{1b}: 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"> T_{1a(mi)}: minimal invasives Adenokarzinom T_{1a}: Tumor ≤1 cm in größter Ausdehnung T_{1b}: Tumor >1 cm, aber ≤2 cm in größter Ausdehnung T_{1c}: 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"> T_{2a}: Tumor >3 cm, aber ≤5 cm in größter Ausdehnung T_{2b}: 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 vom Abstand der Carina, aber ohne direkte Invasion der Carina, Tumor infiltriert viszerale Pleura, tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, Teile oder der ganzen Lunge umfassend</p> <ul style="list-style-type: none"> T_{2a}: Tumor >3 cm, aber ≤4 cm in größter Ausdehnung T_{2b}: 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 mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Sulcus superior), Nervus phrenicus, parietales Perikard • zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
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 • zusätzlicher Tumorknoten in einem ipsilateralen Lungenlappen • oder mit direkter Infiltration von: Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Ösophagus, Nervus laryngeus recurrens, Wirbelkörpern, Carina
Regionäre Lymphknoten (N)			
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.	Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen	N0	keine Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peri-bronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)	N1	Metastasen in ipsilateralen peri-bronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten und intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich einer direkten Invasion 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 supraklavikulären Lymphknoten	N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten

Deskriptor	Definition	Deskriptor	Definition
Bis Dezember 2016^a		Ab Januar 2017	
Fernmetastasen (M)			
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.	-	-
M0	keine Fernmetastasen	M0	keine Fernmetastasen
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_{Pl Dissem}) • M1b: Fernmetastasen 	M1	Fernmetastasen <ul style="list-style-type: none"> • M1a: <ul style="list-style-type: none"> ○ getrennte Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen ○ oder Pleura mit knotigem Befall ○ oder mit malignem Pleura- oder Perikarderguss • M1b: isolierte 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 FLAURA-Studie (siehe Modul 4) wurde anhand der zur Studienbeginn gültigen TNM-Klassifikationen vorgenommen und wird daher diesem Nutzendossier zugrunde gelegt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: Detterbeck et al. 2009 (8), Goldstraw et al. 2015 (6), DGHO 2017 (1), AWMF 2018 (5).</p>			

Basierend auf der Kombination der Krankheitsdeskriptoren T, N und M teilt die IASLC das NSCLC in unterschiedliche Krankheitsstadien ein. Je nach Schweregrad der Erkrankung wird in frühe und späte Stadien (okkultes Karzinom, Stadium 0-IV) unterschieden. Die Stadien der vorliegenden Indikation lauten lokal fortgeschrittenes (IIIB/IIIC) oder metastasiertes (IVA/IVB) NSCLC und sind in Tabelle 3-3 aufgeführt.

Tabelle 3-3: Krankheitsstadien des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC gemäß der 7. und 8. Auflage (nach UICC/AJCC bzw. IASLC/AJCC und UICC)

Krankheitsstadium	T-Deskriptor	N-Deskriptor	M-Deskriptor	Krankheitsstadium	T-Deskriptor	N-Deskriptor	M-Deskriptor
Bis Dezember 2016^a				Ab Januar 2017			
Stadium IIIB	T4 _{Inv} oder T4 _{Ipsi Nod}	N2	M0	Stadium IIIB	T1a-b	N3	M0
	T _{Any}	N3			T2a-b		
					T3	N2	
					T4		
			Stadium IIIC	T3	N3	M0	
				T4			

Krankheitsstadium	T-Deskriptor	N-Deskriptor	M-Deskriptor	Krankheitsstadium	T-Deskriptor	N-Deskriptor	M-Deskriptor
Bis Dezember 2016^a				Ab Januar 2017			
Stadium IV	T _{Any}	N _{Any}	M1a _{Contr} Nod, M1a _p _{Dissem} oder M1b	Stadium IVA	T _{Any}	N _{Any}	M1a
							M1b
				Stadium IVB			M1c
<p>a: Seit Januar 2017 sind neue TNM-Kriterien gültig. Die Einstufung der Studienteilnehmer in der FLAURA-Studie (siehe Modul 4) wurde anhand der zur Studienbeginn gültigen TNM-Klassifikationen vorgenommen und wird daher diesem Nutzendossier zugrunde gelegt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: Detterbeck et al. 2009 (8), Goldstraw et al. 2015 (6), DGHO 2017 (1), AWMF 2018 (5).</p>							

Die Stadien IIIB/IIIC und IVA/IVB stellen die beiden höchsten und damit schwersten Krankheitsstadien des NSCLC dar. Im Gegensatz zu allen anderen Stadien ist insbesondere eine chirurgische Entfernung des Tumors in einer kurativen Intention 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, Rippenfell).

Das Krankheitsstadium bestimmt maßgeblich die Prognose des Patienten. Generell nimmt mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung die relative Überlebensrate der Patienten deutlich ab. Während die beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit NSCLC im Stadium I aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2015 bei über 60% lag, betrug die entsprechende 5-Jahres-Überlebensrate in den Stadien III und IV nur 13,0% bzw. 4,2% (9). Bereits ein Jahr nach Erstdiagnose sind ungefähr zwei Drittel der Betroffenen mit Stadium III oder IV verstorben (9).

Risikofaktoren

Zigarettenrauchen gilt als der bedeutendste Risikofaktor bei der Entwicklung von Lungenkrebs (1, 5). Im Vergleich zu lebenslangen Nichtrauchern haben Raucher in Abhängigkeit vom Geschlecht ein etwa neun- bis 24-mal so hohes Lungenkrebsrisiko (5). Bei 85% aller lungenkrebsbedingten Todesfälle konnte ein ursächlicher Zusammenhang zum aktiven Rauchen festgestellt werden (10). Zigarettenrauch enthält neben Teer auch eine Vielzahl von potenziell karzinogenen Stoffen, welche zu unkontrollierter Zellteilung und letztendlich zur Entstehung einer Krebserkrankung mit den typischen Folgen wie Einwachsen in benachbarte Strukturen und Metastasierung führen können (11).

Auch andere schädigende Umwelteinflüsse erhöhen das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken. Dazu zählen beispielsweise ionisierende Strahlung durch hohe Radonbelastung oder medizinische Strahlenexposition, Deselemissionen, Feinstaub oder Asbestexposition. Auch Personen mit einer positiven Lungenkrebsanamnese bei Verwandten ersten Grades haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko (1, 5).

Symptomatik

Es gibt keine spezifische Symptomatik und keine gesicherten diagnostischen Verfahren zur Früherkennung eines Lungenkarzinoms (12). Deshalb werden die meisten Patienten mit einem Lungenkarzinom erst in einem bereits fortgeschrittenen Krankheitsstadium, welches mit einer sehr schlechten Prognose verbunden ist, diagnostiziert. Neben der Krankheits-schwere und dem Allgemeinzustand des Patienten hat auch die Symptomatik bei Erstdiagnose einen prognostischen Einfluss. Etwa 90% der Patienten zeigen bei Neudiagnose bereits Symptome (5), während lediglich rund 10% der Patienten bei Neudiagnose asymptomatisch sind (3). Die 5-Jahres-Überlebensrate symptomatischer Patienten liegt unter 10% und ist damit weniger als halb so groß wie bei asymptomatischen Patienten (3). In den lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadien IIIB/IIIC und IVA/IVB ist die Erkrankung unheilbar.

Die initial auftretenden Symptome - insbesondere Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen und Hämoptyse - stehen bei vielen Patienten in direktem Zusammenhang mit dem Primärtumor (Tabelle 3-4) (3, 13). Ein Großteil der Betroffenen leidet zudem an Symptomen, welche mit Fernmetastasen, z.B. in Knochen, Leber oder Gehirn, assoziiert sind. Mit einer Fernmetastasierung gehen in der Regel unspezifische systemische Symptome wie z.B. Gewichtsverlust, Schwächegefühl, Anämie oder Anorexie einher (Tabelle 3-4) (1, 5). Bei fortschreitender Fernmetastasierung können auch Symptome wie z.B. Krampfanfälle oder Verwirrtheit auftreten (3, 5).

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 (3).	

Die Symptomatik im weiteren Krankheitsverlauf wird von der Lokalisation des Primärtumors sowie der intrathorakalen und extrathorakalen Tumorausbreitung bestimmt (12). 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 rückläufigen Kehlkopfnervs (Nervus recurrens), Veränderungen der Hauttemperatur und partieller Muskelschwund durch Beteiligung der Nerven der oberen Extremitäten (Plexus brachialis) sowie Herabhängen des oberen Augenlids (Ptosis) und Pupillenveränderungen bei Befall des Sternens-Ganglions (Ganglion stellatum) sein. Zudem leiden viele Patienten an einer sogenannten oberen Einflusstauung (Vena-cava-superior-Syndrom), bei der aufgrund einer Einflusstauung am Herzen die Gefäße der oberen Gliedmaßen, des Gesichts und des Nackenbereiches sichtbar anschwellen.

Diagnostik

Zur Abklärung eines initialen Verdachtes, z.B. aufgrund von Symptomen oder auffälligen Röntgenbefunden, werden klinische Untersuchungen und weitere bildgebende Verfahren eingesetzt (1). Zu den klinischen Untersuchungen zählen die Erfragung der Krankheitsvorgeschichte und Rauchgewohnheiten zur Abklärung einer Prädisposition sowie die Feststellung von eventuellen Begleiterkrankungen (5). Außerdem werden verschiedene Laborparameter erhoben (1). Anhand bildgebender Verfahren werden die Lage und Größe des Primärtumors in fortgeschrittenen Stadien bestimmt (1, 5). Für die Entnahme von Tumorgewebe zur histopathologischen Untersuchung und phänotypischen Charakterisierung können in Abhängigkeit von der Größe und Lokalisation des Tumors Biopsien entnommen werden (5, 12). Darüber hinaus gewinnt die Analyse von peripherem Blut (sog. Liquid Biopsy) immer mehr an Bedeutung, da auf diese Weise eine minimalinvasive, den Patienten nur gering belastende Bestimmung potenzieller Treibermutationen ermöglicht wird. Aufgrund der hohen Sensitivität molekularbiologischer Methoden reichen für die Charakterisierung des Tumors bereits geringe Mengen von Tumor-Desoxyribonukleinsäure (DNS) aus, die entsprechend aus Gewebe oder Blut extrahiert werden können (14-16). Die Blutentnahme kann zudem dezentral und wohnortnah durchgeführt werden (17).

Die Gewinnung von Tumorgewebe oder Tumorzellen bei nicht operablen Stadien ist eine Grundvoraussetzung für die Diagnosesicherung und eine präzise histologische und molekulargenetische Charakterisierung des Tumors. Die histologische Untersuchung dient einer ersten Bestätigung der Diagnose. Mithilfe zusätzlicher immunhistochemischer Untersuchungen kann die diagnostische Genauigkeit v.a. bei wenig differenzierten Tumorzellen erhöht werden und eine Subklassifizierung insbesondere des NSCLC erfolgen (16, 18, 19).

Da das Tumorgewebe eine Vielzahl an genetischen Aberrationen aufweisen kann, empfehlen aktuelle Leitlinien eine molekulargenetische Typisierung (1, 5). Die Identifikation von Treibermutationen ermöglicht nachfolgend eine molekular-stratifizierte, zielgerichtete Therapie. In den letzten Jahren konnten v.a. beim Adenokarzinomsubtyp des NSCLC therapeutisch relevante Treibermutationen identifiziert werden (20, 21).

Genetische Tumorveränderungen als Grundlage zielgerichteter Therapien

Genetische Veränderungen, welche wie beschrieben die Grundlage für die Typisierung bestimmter Tumorentitäten bilden, haben in den letzten Jahren bei der Therapieentscheidung für Patienten mit NSCLC zunehmend an Bedeutung gewonnen. In den nationalen und internationalen Leitlinien wird empfohlen, den Mutationsstatus des Lungentumors bei der Therapiewahl zu berücksichtigen. Konsens besteht in diesen Leitlinien insbesondere bezüglich der zwingend empfohlenen Testung aller Patienten mit einem Adenokarzinom auf aktivierende Mutationen im *Anaplastische Lymphomkinase (ALK)*-, *c-ROS Oncogene 1 (ROS1)*-, *v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (BRAF)*- sowie im *EGFR*-Gen. Darüber hinaus sollte der Grad der Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression auf Tumorzellen immunhistologisch bestimmt werden (1, 5, 22, 23). Molekulargenetische Untersuchungen zu Treibermutationen deuten darauf hin, dass sich das Auftreten von Treibermutationen gegenseitig ausschließt und nicht mehrere aktivierende Mutationen gleichzeitig auftreten (24, 25).

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 (26). ALK-Translokationen lassen sich in 3% bis 7% der Patienten mit NSCLC identifizieren (27). Bei etwa 1,4% der Patienten kann eine ROS1-Translokation nachgewiesen werden, welche zu einer konstitutiv aktiven Tyrosinkinaseaktivität führt (28).

Onkogene Mutationen im *BRAF*-Gen führen zu einer konstitutiven Aktivierung des proliferativen Mitogen-aktivierten Protein (MAP)-Kinase-Signalweges (29, 30). Bei etwa 3% der NSCLC-Patienten kann eine solche BRAF-Mutation identifiziert werden (31). Zielgerichtete Behandlungsoptionen blockieren den mitogenen MAP-Kinase-Signalweg, sodass eine unkontrollierte Zellteilung bei mutationspositiven BRAF-Varianten verhindert wird (29, 30).

Eine Metaanalyse zeigte, dass eine erhöhte PD-L1-Expression bei NSCLC-Patienten mit einer schlechten Prognose verbunden ist. Die Häufigkeit dieser Expression variiert jedoch stark innerhalb der Patientenpopulation (32). Eine randomisierte Phase II/III-Studie in Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC zeigte, dass 28% der Patienten eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ aufwiesen (33).

Aktivierende Mutationen innerhalb der EGFR-Tyrosinkinasedomäne (mutationspositive EGFR-Varianten) führen in der Regel zu einer ligandenunabhängigen Aktivierung des Rezeptors. Anti-apoptotische Signaltransduktionswege wie der MAP-Kinase- und der Phosphoinositol-3 (PI3)-Kinase-Signaltransduktionsweg werden initiiert und in der Folge wird das Gleichgewicht zwischen kontrollierter Apoptose und Proliferation gestört (34).

Bei 4,9% bis 10,3% nordamerikanischer und europäischer Patienten wird ein NSCLC durch eine aktivierende EGFR-Mutation verursacht (35, 36). Im Jahr 2014 wurden in Deutschland insgesamt 78% der Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC auf eine behandelbare EGFR-Mutation getestet (37).

Aktuelle europäische Leitlinien empfehlen bei dem Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation die zielgerichtete Therapie mit einem EGFR-TKI (23, 38).

Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten in der Erstlinienbehandlung mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen 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.

Therapieempfehlungen für die Erstlinienbehandlung im EGFR-mutationspositiven NSCLC

Aufgrund der Entwicklung neuer, zielgerichteter Therapieoptionen ist eine molekular-genetische Charakterisierung des Tumors zur Identifikation von Treibermutationen vor Therapiebeginn essentiell. So sollte zur Sicherung der Diagnose eines NSCLC eine Biopsie durchgeführt werden, die auch auf eine potentielle Mutation im *EGFR*-Gen getestet wird. Für den Fall, dass eine Biopsie nicht vertretbar ist, sollte alternativ eine Liquid Biopsy, d.h. die Analyse zellfreier und zirkulierender Tumor-DNS (ctDNA) aus dem peripheren Blut, durchgeführt werden (siehe Abschnitt 3.2.1) (5). Bei Nachweis aktivierender EGFR-Mutationen (Exon 19 Deletion oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation) ist laut G-BA die Behandlung mit einem EGFR-TKI (Erlotinib, Gefitinib, Afatinib) als alleinige in der klinischen Behandlungspraxis etablierte Erstlinientherapieoption angezeigt (39, 40). Dies verdeutlicht, dass EGFR-TKI die Chemotherapie im EGFR-mutationspositiven NSCLC aufgrund ihrer überlegenen Wirksamkeit als Therapiestandard in der Erstlinie abgelöst haben (40-43).

Etwa 55 bis 83% der Patienten mit einem EGFR-mutationspositiven NSCLC sprechen auf die Behandlung mit den zuvor genannten EGFR-TKI an (44-47), erfahren jedoch nach etwa 8 bis 14 Monaten eine Krankheitsprogression aufgrund einer erworbenen EGFR-TKI-Resistenz (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2) (46, 48-55). Bei ca. 50 % bis 60% dieser Patienten erfolgt ein Austausch der Aminosäure Threonin zu Methionin an der Position 790 (T790M) der Tyrosinkinasedomäne. Die zugrundeliegende genetische Mutation betrifft Exon 20 des *EGFR*-Gens (25, 27, 56, 57).

Therapieziele und therapeutischer Bedarf im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC

Die Prognose für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC liegt bei einer relativen Überlebensrate nach fünf Jahren von nur 13% im Stadium III und lediglich 4,2% im Stadium IV und ist somit insgesamt sehr schlecht zu klassifizieren (Abschnitt 3.2.1) (9). Dementsprechend besitzt die empfohlene Therapie lediglich einen palliativen Anspruch mit dem Ziel der Linderung von Symptomen und der Verlängerung der Überlebenszeit (1). Die Bedeutung eines verlängerten progressionsfreien Überlebens sowie Reduktion der oft schwerwiegenden Symptomatik für den einzelnen Patienten konnte bereits in Patientenpräferenzstudien und Interviews belegt werden (58-61). Daher ist ein Ansprechen des Tumors oder der Metastase und damit die Kontrolle des Tumorwachstums durch die jeweilige Therapieoption oberstes Ziel der Behandlung (13).

Unter der Behandlung mit einem EGFR-TKI kommt es trotz eines ersten Ansprechens nach wenigen Monaten zu einer Krankheitsprogression, die häufig durch eine Resistenzmutation (z.B. T790M-Mutation) begründet ist (45-47, 55, 62, 63). Das Hinauszögern sowie das Verhindern der Krankheitsprogression aufgrund solcher Resistenzmutationen sind somit wichtige Ziele in der Therapie des EGFR-mutationspositiven NSCLC. Die Verlängerung der Überlebenszeit durch Reduktion des Sterberisikos stellt in einer palliativen Behandlungssituation jedoch das wesentliche Behandlungsziel dar.

Aufgrund der schweren tumorassoziierten Symptomatik, die beim fortgeschrittenen NSCLC auftritt, ist eine nebenwirkungsarme Therapie aus Sicht des Patienten von hoher Bedeutung (60). Neben der Wirksamkeit gegenüber mutationspositiven EGFR-Varianten sollte die Therapie dementsprechend mit möglichst wenigen und für den Patienten tolerierbaren Nebenwirkungen verbunden sein. Mit der Erforschung neuer molekularer Marker, die eine wichtige Rolle in der Tumorentstehung und Krankheitsprogression spielen, war eine Entwicklung moderner und zielgerichteter Therapieoptionen möglich. So lösten die EGFR-TKI als spezifische Therapieoption im EGFR-mutationspositiven NSCLC die zellunspecifisch wirkende zytotoxische Chemotherapie, die mit erheblichen Nebenwirkungen einhergeht, ab (1). Zu den häufigsten Nebenwirkungen der EGFR-TKI gehören dennoch gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Erbrechen), dermatologische Veränderungen (Alopezie, Hautausschlag) und ophthalmologische Erkrankungen (Konjunktivitis) (41-43, 64, 65).

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 (66, 67). Aufgrund der frühen Metastasierungsneigung werden Hirnmetastasen im EGFR-mutationspositiven NSCLC häufig bereits bei der Erstdiagnose festgestellt. Sie sind teilweise mit stark beeinträchtigender Symptomatik (z.B. neurokognitive Defizite) verbunden (68). Die bisher in der Erstlinie zugelassenen EGFR-TKI sind jedoch nur in sehr niedrigen Konzentrationen im Zentralnervensystem (ZNS) nachweisbar, da sie die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Maße überwinden können (69, 70).

In der Gesamtschau der Therapieziele und des therapeutischen Bedarfs wird deutlich, dass für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC bereits in der Erstlinie spezifische Therapieoptionen benötigt werden, die

- zu einer Verlängerung der Überlebenszeit durch Reduktion des Sterberisikos führen,
- eine Krankheitsprogression durch Vermeidung von Resistenzmechanismen gegenüber EGFR-TKI verhindern oder hinauszögern,
- ein niedriges Nebenwirkungspotenzial aufweisen,
- die durch die Tumorlast entstandenen Symptome effektiv kontrollieren und lindern,
- eine hohe patientenindividuelle Lebensqualität gewährleisten,
- gegenüber Hirnmetastasen wirksam sind und/oder deren Entstehung hinauszögern können.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Osimertinib

Osimertinib ist der bisher einzige zugelassene EGFR-TKI der dritten Generation. Der Wirkstoff ist durch seinen hochspezifischen Wirkmechanismus (vgl. Modul 2) gegenüber aktivierenden Mutationen des EGFR - ungeachtet des Vorhandenseins oder Neuauftretens der T790M-Mutation - gekennzeichnet (71). Dieses Wirkprinzip stellt ein wesentliches Alleinstellungsmerkmal gegenüber den bisher verfügbaren EGFR-TKI der ersten und zweiten Generation dar, denn die EGFR-TKI Erlotinib, Gefitinib und Afatinib besitzen bei Vorliegen einer T790M-Mutation am mutierten Rezeptor keine Wirkung (46, 48-55).

Patienten erleiden unter Osimertinib aufgrund des hochspezifischen Wirkmechanismus im Durchschnitt erst nach rund 19 Monaten eine Krankheitsprogression (72). Unter Therapie mit den bisher verfügbaren EGFR-TKI tritt aufgrund einer erworbenen Resistenz, meist durch eine T790M-Mutation, bereits nach etwa 8 bis 14 Monaten eine Krankheitsprogression auf (46, 48-55). Die Therapie mit Osimertinib ist für den Patienten demnach mit einem stark verlängerten progressionsfreien Überleben verbunden (60, 73-75). Besonders hervorzuheben ist zudem, dass es unter Osimertinib zu einer deutlichen Reduktion des Sterberisikos sowie einer signifikanten Vermeidung schwerer Nebenwirkungen unter gleichbleibend guter Symptomkontrolle und hoher patientenindividueller Lebensqualität kommt (60, 73, 74).

Das niedrigere Nebenwirkungspotenzial von Osimertinib ist unter anderem auf dessen Wirkspezifität durch eine geringe Aktivität an der Wildtypform des EGFR und strukturähnlichen Rezeptortyrosinkinasen zurückzuführen (71).

Eine weitere Besonderheit von Osimertinib ist die hohe Effektivität bei Hirnmetastasen, da Osimertinib die Blut-Hirn-Schranke in einem für die Therapie bedeutsamen Maße überwinden kann (70, 76). Diese Effekte wurden in dieser Ausprägung bisher für keinen anderen EGFR-TKI nachgewiesen. Aufgrund der hohen Effektivität gegenüber Hirnmetastasen verzögert Osimertinib nicht nur die Progression bestehender Hirnmetastasen, sondern kann darüber hinaus auch die Entstehung neuer Tumorerkrankungen im Hirn verhindern (77). Osimertinib schließt damit eine derzeit bestehende Therapielücke bei EGFR-mutationspositiven NSCLC-Patienten.

In der Erstlinientherapie des EGFR-mutationspositiven NSCLC besitzt Osimertinib gegenüber den bisherigen TKI-Optionen folgende therapierelevante Vorteile:

- Stärkere Wirksamkeit bei Patienten mit aktivierenden Mutationen des EGFR - ungeachtet des Vorhandenseins oder Neuauftretens der T790M-Mutation
- Niedrigeres Nebenwirkungspotenzial aufgrund geringerer Bindung an die Wildtypform des EGFR
- Höhere Effektivität bei Hirnmetastasen sowie deutliche Verzögerung des Auftretens von Hirnmetastasen durch Überwinden der intakten Blut-Hirn-Schranke.

Für Patienten mit aktivierenden Mutationen des EGFR steht mit Osimertinib ein neuer Therapiestandard in der Erstlinie zur Verfügung. Dies trägt entscheidend dazu bei, den großen therapeutischen Bedarf sowie derzeit bestehende Therapielücken bei der Behandlung dieser schwerwiegenden Erkrankung zu decken.

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 2015 verstarben weltweit mehr als 1,7 Millionen Menschen an Lungenkrebs (78). In Deutschland sind im Jahr 2015 mehr als 45.000 Menschen infolge einer bösartigen Neubildung der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10 C33.0-C34.0) verstorben (79).

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz maligner Lungentumore in Deutschland wurden Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) herangezogen. Diese Datenquellen wurden bereits in den vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib anerkannt (39, 80-82). Der aktuell publizierte Bericht des RKI „Krebs in Deutschland“ basiert auf Daten aus den Jahren 2013 und 2014. Darüber hinaus wurde vom RKI der „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ mit Daten aus den Jahren 2012 und 2013 publiziert, die die Daten aus 2013 und 2014 bestätigen (83, 84). Die nachfolgenden Aussagen zur Prävalenz und Inzidenz beruhen auf Daten der Online-Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten, welches Teil des RKI ist (ZfKD, Abrufdatum: 16.04.2018). Das ZfKD wertet die Daten aus den epidemiologischen Krebsregistern der einzelnen Bundesländer übergreifend 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 2014 bei 53.835. Die meisten inzidenten Patienten wiesen Tumore der Bronchien oder der Lunge auf, sodass 53.762 (99,9%) dieser Neuerkrankten 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 3-5) (85).

Insgesamt steigt das Risiko einer Lungenkrebserkrankung im Alter an. Die Zahl der Neuerkrankungen (ICD-10 C33.0-C34.0) ist für die Altersgruppe der 65 bis 74-Jährigen mit 17.863 im Vergleich zu den anderen Altersgruppen am höchsten (85).

Tabelle 3-5: Altersspezifische Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2014

Altersgruppe in Jahren	0-19 ^a	20-44	45-54	55-64	65-74	≥75	Gesamt
Inzidenz ICD-10 C33.0-C34.0	3	636	4.864	13.101	17.863	17.368	53.835
Inzidenz C34.0	3	632	4.855	13.079	17.846	17.347	53.762
Anteil C34.0 an ICD-10 C33.0-C34.0	100%	99,4%	99,8%	99,9%	99,9%	99,9%	99,9%

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.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: ZfKD Online-Datenbank, Datenstand: 29.11.2017 (85).

Neben altersabhängigen Unterschieden existieren in Bezug auf die Neuerkrankungen auch geschlechtsspezifische Unterschiede (Tabelle 3-6). Zwei Drittel der Neuerkrankten im Jahr 2014 waren Männer (85).

Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2014

	Weiblich; Anteil an Gesamt (%)	Männlich; Anteil an Gesamt (%)	Gesamt
Inzidenz ICD-10 C33.0-C34.0	19.276; 35,8%	34.559; 64,2%	53.835
Inzidenz C34.0	19.253; 35,8%	34.509; 64,2%	53.762
Anteil C34.0 an ICD-10 C33.0-C34.0	99,9%	99,9%	99,9%

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: ZfKD Online-Datenbank, Datenstand: 29.11.2017 (85).

5-Jahres-Prävalenz

Nachfolgend wird die Prävalenz der Erkrankung als 5-Jahres-Prävalenz dargestellt. Die Angaben beziehen sich auf bösartige Neubildungen der Trachea, der Bronchien und der Lunge (ICD-10 C33.0-C34.0), da der Anteil an Neuerkrankungen durch bösartige Neubildungen der Trachea (C33.0; nicht Teil des Anwendungsgebietes) rechnerisch mit etwa 0,1% sehr gering ist (Tabelle 3-6). Durch die gemeinsame Darstellung der ICD-Codes C33.0 und C34.0 wird entsprechend keine relevante Überschätzung der Zielpopulation erwartet.

Gemäß dem RKI bezeichnet die 5-Jahres-Prävalenz die Zahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt (z.B. 31.12.2014) lebenden Personen, die innerhalb der vorangegangenen fünf Jahre (z.B. 2010 bis 2014) neu erkrankt sind (83). Die Daten zur 5-Jahres-Prävalenz insgesamt und entsprechende Altersgruppen sind in Tabelle 3-7 aufgeführt (86). 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 von 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.

Tabelle 3-7: Altersspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2014

Altersgruppe in Jahren	0-44 ^a	45-54	55-64	65-74	≥75	Gesamt
5-Jahres-Prävalenz	1.368	8.363	21.314	27.826	22.649	81.520

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.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: ZfKD Online-Datenbank, Datenstand: 29.11.2017 (86).

Für das Jahr 2014 wurde eine 5-Jahres-Prävalenz von 81.520 Patienten ermittelt. Die Altersgruppe der 65 bis 74-Jährigen war mit 27.826 Erkrankten am stärksten betroffen. Hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Unterschiede der Neuerkrankungen ist die Mehrheit (61%) der prävalenten Patienten männlich (Tabelle 3-8) (86).

Tabelle 3-8: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge im Jahr 2014

	Weiblich; Anteil an Gesamt (%)	Männlich; Anteil an Gesamt (%)	Gesamt
5-Jahres-Prävalenz	32.085; 39,36%	49.435; 60,64%	81.520

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: ZfKD Online-Datenbank, Datenstand: 29.11.2017 (86).

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 des ZfKD herangezogen. Basierend auf den derzeit verfügbaren Daten der Jahre 2010 bis 2014 werden zuerst die jeweiligen jährlichen Steigerungsraten ermittelt und anschließend der Mittelwert gebildet (siehe auch (87, 88)):

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

Mithilfe dieser Formel lassen sich für die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz mittlere Steigerungsraten von 0,23% und 0,66% (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:

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

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

mit n=Analysestichprobenumfang (Gesamtbevölkerung 12/2016 (89): 82.521.700,00),

k=Studienwert (5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2018: 83.694), $\alpha=0,05$.

Tabelle 3-9: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in den Jahren 2018 bis 2023

	Jahr	Inzidenz	5-Jahres-Prävalenz
Historische RKI-Daten	2010	53.361	79.393
	2011	53.788	80.281
	2012	53.446	80.600
	2013	54.508	81.480
	2014	53.835	81.520
Prognose^a (Spanne)	2018	54.332 (53.877-54.791)	83.694 (83.128-84.263)
	2019	54.457 (54.001-54.917)	84.246 (83.679-84.817)
	2020	54.583 (54.126-55.042)	84.802 (84.233-85.375)

	Jahr	Inzidenz	5-Jahres-Prävalenz
	2021	54.708 (54.251-55.168)	85.362 (84.791-85.936)
	2022	54.834 (54.376-55.295)	85.926 (85.352-86.502)
	2023	54.960 (54.502-55.421)	86.493 (85.917-87.071)

a: Prognose basiert auf eigener Ermittlung der mittleren jährlichen Steigerungsrate zwischen den Jahren 2010 und 2014 (Inzidenz: 0,23%; 5-Jahres-Prävalenz: 0,66%). Die prognostizierten Patientenzahlen wurden auf ganze Zahlen aufgerundet, wobei jeweils mit den nicht-gerundeten Werten weitergerechnet wurde.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: ZfKD Online-Datenbank, Datenstand: 29.11.2017 (86).

Unter der Annahme einer mittleren Steigerungsrate der Inzidenz von 0,23% ergeben sich 54.332 Neuerkrankungen für das Jahr 2018. Bis zum Jahr 2023 ist ein leichter Anstieg der Anzahl der neuerkrankten Patienten auf 54.960 zu erwarten (Tabelle 3-9).

Nach linearer Fortschreibung einer mittleren Steigerungsrate von 0,66% lässt sich für das Jahr 2018 eine 5-Jahres-Prävalenz von 83.694 Patienten und für das Jahr 2023 von 86.493 Patienten prognostizieren.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Anzahl der 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 als Monotherapie zugelassen zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR.	1.035-2.898	1.702 ^a (895-2.508)
a: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patientenzahlen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 mit aktivierenden Mutationen des EGFR keine veröffentlichten Daten vor. Daher wird die Zielpopulation im Folgenden schrittweise hergeleitet (Abbildung 3-1). Bei der Angabe von Patientenzahlen wird jeweils auf ganze Zahlen aufgerundet, wobei mit den nicht-gerundeten Werten weitergerechnet wird.

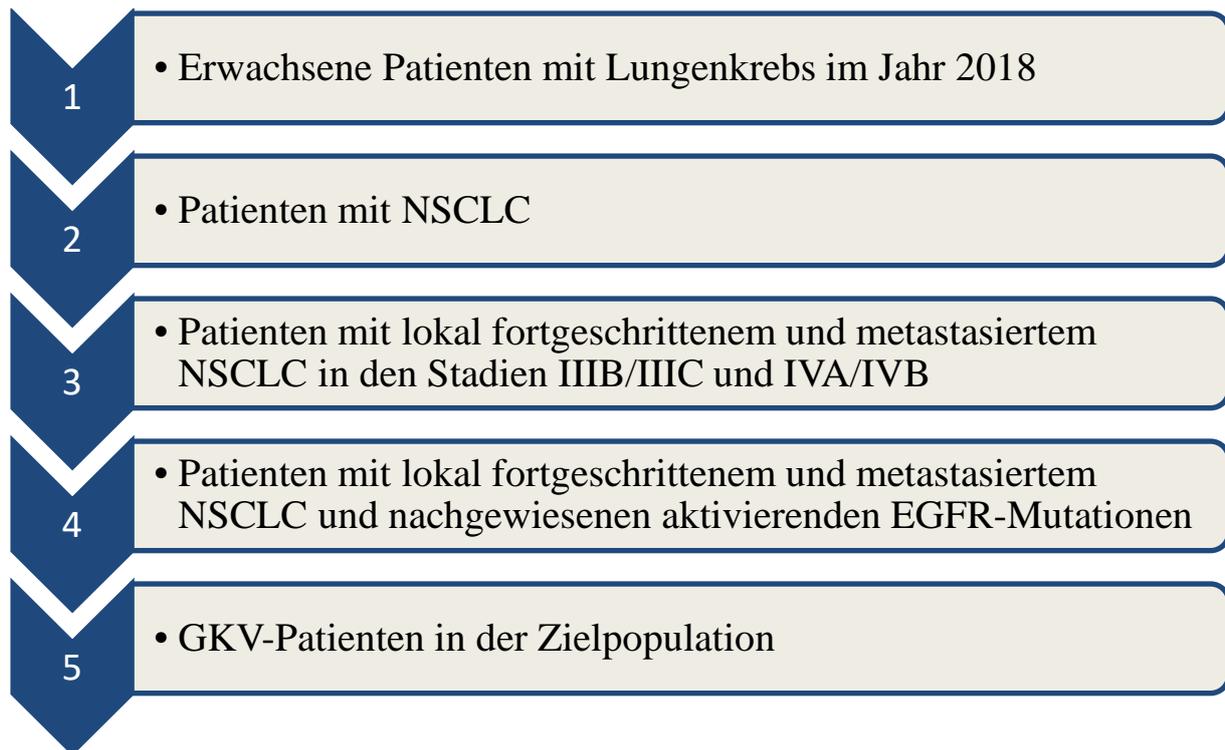


Abbildung 3-1: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation von Osimertinib in der Erstlinienbehandlung des EGFR-mutationspositiven NSCLC

1. Schritt (Erwachsene Patienten mit Lungenkrebs im Jahr 2018)

Die in Abschnitt 3.2.3 prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2018 dient als Ausgangswert für die Berechnung der Zielpopulation von Osimertinib in der Erstlinienbehandlung des EGFR-mutationspositiven NSCLC. Da prävalente Patienten der Vorjahre bereits eine zielgerichtete Therapie mit einem EGFR-TKI erhielten und für eine Erstlinientherapie nicht mehr in Frage kommen, sollte die Inzidenz als Grundlage für die Berechnung herangezogen werden. Dieses Vorgehen folgt der Vorgehensweise des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in den Nutzenbewertungen zu Crizotinib, Necitumumab und Pembrolizumab (90-92). Entsprechend ergeben sich für das Jahr 2018 **54.332** inzidente Patienten mit Lungenkrebs.

2. Schritt (Patienten mit NSCLC)

Osimertinib ist für die Behandlung des NSCLC zugelassen. Angaben zum prozentualen Anteil des NSCLC an allen Lungentumoren liefern die AdT und das Tumorregister München (TRM) (2, 9, 93). 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. Beide Datenquellen können 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) (2). Aus den Daten des TRM lässt sich ein Anteil von 81,05% ableiten (Anzahl Patienten mit NSCLC geteilt durch die Summe der Patienten mit NSCLC und SCLC) (2, 9, 93). Auf Basis der herangezogenen Quellen ergibt sich die Untergrenze von **40.749** Patienten (54.332 Patienten * 75%) sowie die Obergrenze von **44.037** Patienten (54.332 Patienten * 81,05%).

3. Schritt (Patienten mit lokal fortgeschrittenem und metastasiertem 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, die seit 2017 gültig ist, entspricht dies den Krankheitsstadien IIIB/IIIC sowie IVA/IVB. Die Differenzierung des Stadiums III in drei Unterkategorien (A, B, C) erfolgte erst 2017. Zuvor wurde das Stadium III lediglich in die Unterkategorien A und B unterteilt. Da für die aktuelle Stadieneinteilung keine epidemiologischen Daten zur Verfügung stehen, beziehen sich die nachfolgenden Angaben auf die Stadieneinteilung, die bis Dezember 2016 gültig war. Für die Herleitung dieses Schrittes wurden Daten einer deutschen Kohortenstudie, der AdT sowie des TRM herangezogen.

In der deutschen Kohortenstudie mit über 500 unselektierten Patienten wird der Anteil an NSCLC-Patienten in den Stadien IIIB und IV mit 51,8% angegeben (36). Die AdT und das TRM geben gemeinsame Zahlen für die Krankheitsstadien III und IV an. Es erfolgt keine Aufteilung in die Stadien A, B und C (2, 93). Eine explizite Angabe zum Stadium IIIB liegt entsprechend 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, kann der prozentuale Anteil der Patienten im Stadium IIIB in Bezug auf alle Patienten im Stadium III mit 41,4% bestimmt werden (36). 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) und 63,1% (TRM). Aus den berechneten Angaben ergibt sich ein Anteil von 51,8% bis 63,89% an Patienten in den Stadien IIIB, C und IV. Dies entspricht einer Spanne von **21.108** Patienten (40.749 Patienten * 51,8%) bis **28.134** Patienten (44.037 Patienten * 63,89%).

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

Zur Bestimmung des Anteils EGFR-mutationspositiver NSCLC-Patienten in den Krankheitsstadien IIIB/IIIC und IVA/IVB liegen zwei Quellen vor: Boch et al. und die sogenannte REASON-Studie. Die REASON-Studie ist eine nicht-interventionelle, multizentrische, prospektive Observationsstudie, die im Auftrag von AstraZeneca durchgeführt wurde. In dieser Registerstudie wurden Daten von 4.200 Patienten (≥ 18 Jahre) mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem NSCLC im Stadium IIIB/IV in Deutschland erhoben. Die Patienten wurden unter realen Bedingungen beobachtet und therapiert. 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 (35).

Die in beiden Studien berichtete Häufigkeit aktivierender EGFR-Mutationen bei Patienten mit NSCLC liegt zwischen 4,9% und 10,3% (35, 36). Entsprechend ergibt sich eine untere Grenze von **1.035** Patienten (21.108 Patienten * 4,9%) und eine obere Grenze von **2.898** Patienten (28.134 Patienten * 10,3%). Die häufigsten aktivierenden EGFR-Mutationen sind Exon 19 Deletionen und Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen (35). Ein geringer Prozentsatz (9,9%) der Patienten weist seltene Mutationen (Insertionen, Deletionen, Punktmutationen, Substitutionen) auf (46, 48, 94-97).

5. Schritt (GKV-Patienten in der Zielpopulation)

Die Berechnung der Anzahl an Patienten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation erfolgte auf Basis des Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung. Die Anzahl gesetzlich Versicherter wurde für Dezember 2016 mit 71,41 Mio. Versicherten angegeben (98). Gemäß dem Zensus 2011 betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland im Dezember 2016 82,52 Mio. Einwohner (89). Daraus lässt sich ein GKV-Anteil von 86,53% errechnen. In Bezug auf die Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation ergibt sich die absolute Untergrenze von **895** Patienten (1.035 Patienten * 86,53%) sowie die absolute Obergrenze von **2.508** Patienten (2.898 Patienten * 86,53%).

Die Anzahl der Patienten der GKV in der Zielpopulation beläuft sich im arithmetischen Mittel damit auf **1.702** Patienten.

In Tabelle 3-11 werden nochmals die einzelnen Herleitungsschritte zusammengefasst:

Tabelle 3-11: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation

Rechen-schritt	Population	Anteil in %	Anzahl	Quelle
1	Erwachsene Patienten mit einer ICD-10 C33-C34 Diagnose im Jahr 2018	-	54.332	Eigene Berechnung; basierend auf RKI Online-Datenbank und Destatis (85, 89)
2	Patienten mit NSCLC	75,0-81,05	40.749-44.037	Eigene Berechnung, basierend auf AdT und TRM (2, 9, 93)
3	Patienten mit lokal fortgeschrittenem und metastasiertem NSCLC in den Stadien IIIB/IIIC und IVA/IVB	51,8-63,89	21.108-28.134	Eigene Berechnung, basierend auf Boch et al. 2013, AdT und TRM (2, 36, 93)
4	Patienten mit NSCLC und nachgewiesenen aktivierenden EGFR-Mutationen	4,9-10,3	1.035-2.898	Eigene Berechnung, basierend auf Boch et al. 2013, REASON (35, 36)
5	GKV-Patienten in der Zielpopulation	86,53	1.702 ^a (895-2.508)	Eigene Berechnung, basierend auf BMG, Destatis (89, 98)
a: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patientenzahlen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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 als Monotherapie angezeigt zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR.	alle Patienten in der Zielpopulation (<i>erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR</i>)	beträchtlich	1.702 ^a (895-2.508)
a: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patientenzahlen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 4 A, 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 AWMF (1, 5). 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 (2, 9, 36, 89, 93, 98).

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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): 2017. Aufgerufen am: 18.04.2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>.
2. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. 2016.
3. 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.
4. Travis WD. Pathology of lung cancer. Clinics in chest medicine. 2011;32(4):669-92.
5. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0 - Februar 2018 - AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018.
6. 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.
7. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Staging Manual in Thoracic Oncology. 2009.
8. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. Chest. 2009;136(1):260-71.
9. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C33, C34 (Nicht-kleinzelliges BC). 2017.
10. The ASPECT Consortium. Tobacco or Health in the European Union - Past, Present and Future. 2004.
11. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clinics in chest medicine. 2011;32(4):605-44.
12. Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R, Matthiesen W, Morr H, Schoenfeld N, et al. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms. Pneumologie. 2000;54:361-71.
13. 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.
14. Larsen JE, Minna JD. Molecular biology of lung cancer: clinical implications. Clinics in chest medicine. 2011;32(4):703-40.

15. 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.
16. Soltermann A, Moch H. Klinisch relevante Biomarker des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms. *The Medical Journal*. 2009.
17. Kron A, Quaas A, Zander T. Versorgungsrealität der molekularen Diagnostik maligner Erkrankungen. *Der Onkologe*. 2017.
18. 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.
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. Chalela R, Curull V, Enriquez C, Pijuan L, Bellosillo B, Gea J. Lung adenocarcinoma: from molecular basis to genome-guided therapy and immunotherapy. *Journal of thoracic disease*. 2017;9(7):2142-58.
21. Devarakonda S, Morgensztern D, Govindan R. Genomic alterations in lung adenocarcinoma. *The Lancet Oncology*. 2015;16(7):e342-51.
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2018. 2018.
23. 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.
24. 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.
25. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *The Lancet Oncology*. 2011;12(2):175-80.
26. Pankewitz F, synlab/Oncoscreen. Das EML4-ALK Fusionsonkogen ist ein neuer prädiktiver Biomarker beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. 2011.
27. 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.
28. 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.
29. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Tafinlar[®] (Dabrafenib) [Stand: Oktober 2017]. 2017.
30. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Mekinist[®] (Trametinib) [Stand: April 2018]. 2018.
31. Chen D, Zhang LQ, Huang JF, Liu K, Chuai ZR, Yang Z, et al. BRAF mutations in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(6):e101354.

32. Zhang M, Li G, Wang Y, Wang Y, Zhao S, Haihong P, et al. PD-L1 expression in lung cancer and its correlation with driver mutations: a meta-analysis. *Scientific reports*. 2017;7(1):10255.
33. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
34. 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.
35. AstraZeneca GmbH. Non-Interventional Study (NIS) Report. REASON: An NIS Registry for the Epidemiological and Scientific evaluation of EGFR mutation status in patients with newly diagnosed locally advanced or metastatic NSCLC (Stage IIIB/IV non-small cell lung cancer). 2013.
36. 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).
37. Ostermann H, Ukena D, Radke S. Ergebnisse von bundesweiten Erhebungen zum EGFR-Mutationstest bei Patienten mit NSCLC in Deutschland. *Journal Onkologie*. 2015;3.
38. 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.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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: 2015. Aufgerufen am: 19.04.2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_TrG.pdf.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beratungsanforderung 2017-B-052: Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. 2017.
41. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation GIOTRIF® (Afatinib) [Stand: Juli 2017]. 2017.
42. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tarceva® (Erlotinib) [Stand: April 2018]. 2018.
43. AstraZeneca AB. Fachinformation IRESSA® 250 mg (Gefitinib) [Stand: April 2018]. 2018.
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, Georgoulas 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. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *The New England journal of medicine*. 2009;361(10):947-57.
49. 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.
50. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2011;12(8):735-42.
51. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(2):121-8.
52. 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.
53. Wu YL, Zhou C, Hu C-P, Feng JF, Lu S, Huang Y, et al. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15_suppl):8016.
54. Wu YL, Zhou C, Liam CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(9):1883-9.
55. 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.
56. 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.
57. Yu HA, Arcila ME, Harlan Fleischut M, Stadler Z, Ladanyi M, Berger MF, et al. Germline EGFR T790M mutation found in multiple members of a familial cohort. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2014;9(4):554-8.
58. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care*. 2015;16(6):657-70.

59. Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *Bmj*. 1998;317(7161):771-5.
60. Rydén A, Blackhall F, Kim HR, Pillai RN, Braam L, Martin ML, et al. Patient Experience of Symptoms and Side Effects when Treated with Osimertinib for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Qualitative Interview Substudy. *The Patient - Patient-Centered Outcomes Research*. 2017;10(5):593-603.
61. LeBlanc TW, Nickolich M, Rushing CN, Samsa GP, Locke SC, Abernethy AP. What bothers lung cancer patients the most? A prospective, longitudinal electronic patient-reported outcomes study in advanced non-small cell lung cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2015;23(12):3455-63.
62. 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.
63. 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.
64. Katakami N, Atagi S, Goto K, Hida T, Horai T, Inoue A, et al. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(27):3335-41.
65. 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.
66. Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. *Frontiers in oncology*. 2014;4:248.
67. 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.
68. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung cancer*. 2015;88(1):108-11.
69. Tsakonas G, De Petris L, Ekman S. Management of brain metastasized non-small cell lung cancer (NSCLC) - From local treatment to new systemic therapies. *Cancer Treat Rev*. 2017;54:122-31.
70. 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.
71. 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.

72. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;378(2):113-25.
73. Ramalingam SS, Yang JC, Lee CK, Kurata T, Kim DW, John T, et al. Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;Jco2017747576.
74. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Additional Analyses - EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 (DCO1: 12.06.2017) - A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus a Standard of Care Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-positive, Locally-advanced or Metastatic Non-small-cell Lung Cancer (FLAURA) (D5160C00007). 2018.
75. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Additional Analyses - Safety (DCO1: 12.06.2017) - A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus a Standard of Care Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-positive, Locally-advanced or Metastatic Non-small-cell Lung Cancer (FLAURA) (D5160C00007). 2018.
76. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, Ramalingam SS, Sequist LV, Su WC, et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(12):1288-96.
77. Mok T, Myung-Ju A, Han J-Y, Kang JH, Katakami N, Kim HR, et al. CNS response to osimertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC: data from a randomized Phase III trial (AURA3). *ASCO Annual Meeting 2017*. 2017.
78. Global Burden of Disease Cancer C. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA oncology*. 2017;3(4):524-48.
79. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) für das Jahr 2015: 2018. Aufgerufen am: 16.04.2018. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=25827170&p_sprache=D&p_knoten=TR3600.
80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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 (Ablauf der Befristung): 2017. Aufgerufen am: 23.04.2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4602/2017-10-19_AM-RL-XII_Osimertinib_D-282_TrG.pdf.
81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. Aufgerufen am: 23.04.2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4101/2016-12-15_AM-RL-XII_Osimertinib-Fristverkuerzung_D-219_TrG.pdf.

82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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 - Necitumumab: 2016. Aufgerufen am: 24.04.2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3974/2016-09-15_AM-RL-XII_Necitumumab_D-221_TrG.pdf.
83. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017.
84. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
85. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage zur Inzidenz C33-C34 & C34 & C33 in den Jahren 2010-2014 [Datenstand: 29.11.2017]: 2017. Aufgerufen am: 16.04.2018. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_nod_e.html.
86. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage zur 5-Jahres-Prävalenz C33-C34 in den Jahren 2010-2014 [Datenstand: 29.11.2017]: 2017. Aufgerufen am: 16.04.2018. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_nod_e.html.
87. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Osimertinib (TAGRISSO®). Modul 3 A [Stand: 15.03.2016]: 2016. Aufgerufen am: 23.04.2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1405/2016-03-15_Modul3A_Osimertinib.pdf.
88. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Osimertinib (TAGRISSO®). Modul 3 A [Stand: 28.04.2017]: 2017. Aufgerufen am: 23.04.2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1901/2017-04-28_Modul3A_Osimertinib.pdf.
89. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand zum 31.12.2016: 2018. Aufgerufen am: 23.04.2018. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
90. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 378. Crizotinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: 2016. Aufgerufen am: 23.05.2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf.
91. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 404. Necitumumab (Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: 2016. Aufgerufen am: 28.05.2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1431/2016-06-28_A16-17_Necitumumab_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a-SGB%20V.pdf.
92. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 509. Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: 2017. Aufgerufen am: 15.05.2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1804/2017-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-274.pdf.
93. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C33, C34 (Kleinzelliges BC). 2017.

94. Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, Ficker JH, Brueckl WM, Gschwendtner A, et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. *Br J Cancer*. 2013;109(7):1821-8.
95. Graham RP, Treece AL, Lindeman NI, Vasalos P, Shan M, Jennings LJ, et al. Worldwide Frequency of Commonly Detected EGFR Mutations. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2018;142(2):163-7.
96. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature reviews Cancer*. 2007;7(3):169-81.
97. Yang JC, Sequist LV, Geater SL, Tsai CM, Mok TS, Schuler M, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *The Lancet Oncology*. 2015;16(7):830-8.
98. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln; Jahreswerte 2005 - 2016. 2018.

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 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-10 bis 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osimertinib (TAGRISSO®)	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	kontinuierlich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Erlotinib (Tarceva®)	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	kontinuierlich	365	1
Gefitinib (IRESSA®)		kontinuierlich	365	1
Afatinib (GIOTRIF®)		kontinuierlich	365	1
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z.B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Da in den jeweiligen Fachinformationen keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wurde als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-4).</p>				

Für Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen kommen zusätzlich zu den genannten EGFR-TKI gegebenenfalls weitere patientenindividuelle Therapien in Frage, für welche jedoch keine Angaben zum Behandlungsmodus gemacht werden können. Es wird daher im Folgenden von der Darstellung dieser Therapien abgesehen.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Zielpopulation sowie die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch und umfassen erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR. Die Zielpopulation wurde in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

Die Gabe sowohl von Osimertinib als auch der anderen bereits zugelassenen EGFR-TKI (Erlotinib, Gefitinib, Afatinib) erfolgt einmal täglich oral in Tablettenform.

Osimertinib

Die Angaben zur Therapie mit Osimertinib wurden der Fachinformation von TAGRISSO[®] entnommen (1). Die empfohlene Tagesdosis für Osimertinib beträgt 80 mg einmal täglich. Aufgrund individueller Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte kann eine Dosisreduktion auf 40 mg einmal täglich erfolgen.

Gemäß Fachinformation kann die Behandlung bis zu einer Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden. Daher wird von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen.

Zweckmäßige Vergleichstherapien***Erlotinib***

Gemäß der Fachinformation von Tarceva[®] beträgt die empfohlene Dosis von Erlotinib einmal täglich 150 mg (3). Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, bei denen schwere Nebenwirkungen auftreten, sollte eine Dosisverringerung von Erlotinib oder eine Unterbrechung der Therapie mit Erlotinib in Betracht gezogen werden.

Eine maximale Behandlungsdauer wird nicht angegeben. Es wird daher von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen.

Gefitinib

Die Angaben zur Behandlung mit Gefitinib wurden der Fachinformation von IRESSA[®] entnommen (4). Die empfohlene Dosis von Gefitinib beträgt 250 mg einmal täglich. Patienten, die Nebenwirkungen wie Diarrhö oder Hautreaktionen schlecht tolerieren, können gemäß Fachinformation durch eine kurzzeitige Unterbrechung der Therapie (bis zu 14 Tage), mit darauffolgender Wiedereinnahme der 250 mg Dosis, behandelt werden. Patienten, die eine weitere Behandlung trotz Therapieunterbrechung nicht vertragen, sollten Gefitinib nicht mehr einnehmen.

Eine maximale Behandlungsdauer wird nicht angegeben. Es wird daher von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen.

Afatinib

Die Angaben zur Behandlung mit Afatinib wurden der Fachinformation von GIOTRIF[®] entnommen (2). Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg einmal täglich. Bei Patienten, die die Anfangsdosis von 40 mg einmal täglich im ersten Behandlungszyklus gut vertragen, kann eine Dosiserhöhung bis auf maximal 50 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden. Nach einer Dosisreduktion sollte keine Dosiserhöhung erfolgen. Die Tageshöchstdosis beträgt 50 mg. Symptomatische Nebenwirkungen lassen sich durch eine Unterbrechung der Behandlung und Dosisreduktion oder durch Absetzen von Afatinib behandeln.

Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Afatinib bis zum Fortschreiten der Erkrankung fortgesetzt werden oder bis der Patient das Arzneimittel nicht mehr verträgt. Es wird daher von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Osimertinib (TAGRISSO®)	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Erlotinib (Tarceva®)	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	kontinuierlich	365
Gefitinib (IRESSA®)		kontinuierlich	365
Afatinib (GIOTRIF®)		kontinuierlich	365
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z.B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Da in den jeweiligen Fachinformationen keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wurde als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-4).</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	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 (TAGRISSO [®])	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	365	80 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 29.200 mg (365 Tabletten); 365 DDD ^b (amtliche DDD: 80 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Erlotinib (Tarceva [®])	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	365	150 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 54.750 mg (365 Tabletten); 438 DDD ^b (amtliche DDD: 125 mg)
Gefitinib (IRESSA [®])		365	250 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 91.250 mg (365 Tabletten); 365 DDD ^b (amtliche DDD: 250 mg)
Afatinib (GIOTRIF [®])		365	40 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 14.600 mg (365 Tabletten); 365 DDD ^b (amtliche DDD: 40 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	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)
<p>a: Da in den jeweiligen Fachinformationen keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wurde als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen.</p> <p>b: Die Berechnung der DDD-Anzahl bezogen auf ein Jahr erfolgte anhand der in der Fachinformation angegebenen Dosierung und daraus resultierendem Jahresdurchschnittsverbrauch:</p> $\text{DDD} = \frac{\text{Jahresdurchschnittsverbrauch laut Fachinformation}}{\text{amtliche DDD}}$ <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-4) sowie des ATC-Index (5).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird in Tabelle 3-15 in Milligramm und Tablettenanzahl angegeben. Die Angaben zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs sowie zur Ermittlung des Verbrauchs pro Gabe wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1-4). Ergänzend dazu wird in Tabelle 3-15 die Defined Daily Dose (DDD) gemäß der amtlichen Fassung des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code (ATC)-Index im Jahre 2018 für Deutschland angegeben sowie die DDD-Anzahl pro Jahr berechnet auf der Basis des Verbrauchs gemäß Fachinformation (5).

Osimertinib

Die Angaben zur Therapie mit Osimertinib wurden der Fachinformation von TAGRISSO[®] entnommen (1). Die empfohlene Tagesdosis für Osimertinib beträgt 80 mg einmal täglich.

Gemäß Fachinformation kann die Behandlung bis zu einer Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden. Daher wird von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für eine Behandlung mit Osimertinib errechnet sich daher wie folgt:

$$1 \text{ Tablette mit } 80 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungen} = 29.200 \text{ mg}$$

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Erlotinib

Gemäß der Fachinformation von Tarceva® beträgt die empfohlene Dosis von Erlotinib einmal täglich 150 mg (3). Eine maximale Behandlungsdauer wird nicht angegeben. Es wird daher von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für eine Behandlung mit Erlotinib errechnet sich daher wie folgt:

1 Tablette mit 150 mg×365 Behandlungen=54.750 mg

Gefitinib

Die Angaben zur Behandlung mit Gefitinib wurden der Fachinformation von IRESSA® entnommen (4). Die empfohlene Dosis von Gefitinib beträgt 250 mg einmal täglich. Eine maximale Behandlungsdauer wird nicht angegeben. Es wird daher von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für eine Behandlung mit Gefitinib errechnet sich daher wie folgt:

1 Tablette mit 250 mg×365 Behandlungen=91.250 mg

Afatinib

Die Angaben zur Behandlung mit Afatinib wurden der Fachinformation von GIOTRIF® entnommen (2). Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg einmal täglich. Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Afatinib bis zum Fortschreiten der Erkrankung fortgesetzt werden oder bis der Patient das Arzneimittel nicht mehr verträgt. Es wird daher von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für eine Behandlung mit Afatinib errechnet sich daher wie folgt:

1 Tablette mit 40 mg×365 Behandlungen=14.600 mg

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-16: 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) ^a			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osimertinib (TAGRISSO®)	80 mg Tablette (30 Tabletten pro Packung)	PZN: 12743338	8.514,65	8.029,88
	40 mg Tablette (30 Tabletten pro Packung)	PZN: 12743321	8.514,65	8.029,88
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Erlotinib (Tarceva®)	25 mg Filmtablette (30 Tabletten pro Packung)	PZN: 04186993	687,97	634,69
	100 mg Filmtablette (30 Tabletten pro Packung)	PZN: 04186987	2.354,42	2.172,34
	150 mg Filmtablette (30 Tabletten pro Packung)	PZN: 04186970	2.887,67	2.663,74
Gefitinib (IRESSA®)	250 mg Filmtablette (30 Tabletten pro Packung)	PZN: 01249285	3.458,64	3.262,62

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) ^a			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Afatinib (GIOTRIF®)	20 mg Filmtablette (28 Tabletten pro Packung)	PZN: 02482440	2.514,93	2.372,81
	30 mg Filmtablette (28 Tabletten pro Packung)	PZN: 02482546	2.514,93	2.372,81
	40 mg Filmtablette (28 Tabletten pro Packung)	PZN: 02484367	2.514,93	2.372,81
	50 mg Filmtablette (28 Tabletten pro Packung)	PZN: 02484812	2.514,93	2.372,81
<p>a: Es wurden die kostengünstigsten und wirtschaftlichsten Wirkstärken und Packungsgrößen für die weitere Kostenberechnung herangezogen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Lauer-Fischer GmbH (Abrufdatum: 01.05.2018) (6).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Darstellung der Kosten in Tabelle 3-16 wurden die Angaben zur Wirkstärke, der Darreichungsform sowie der Packungsgröße der Lauer-Taxe (Abrufdatum: 01.05.2018) entnommen. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wie der Herstellerrabatt (§ 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V) und Apothekenrabatt (§ 130 SGB V) wurden ebenfalls der Lauer-Taxe entnommen und vom Apothekenabgabepreis abgezogen (Abrufdatum: 01.05.2018) (6).

Bei der Auswahl der Packungen für die weiteren Berechnungen wurden die kostengünstigsten und wirtschaftlichsten Wirkstärken und Packungsgrößen, die in Tabelle 3-16 aufgeführt sind, herangezogen.

Osimertinib

Osimertinib ist in Deutschland in den Wirkstärken 80 mg und 40 mg mit jeweils 30 Tabletten pro Packung erhältlich. Der auf Basis des Herstellerabgabepreises berechnete Apothekenabgabepreis von Osimertinib (TAGRISSO®) beträgt für beide Packungsgrößen jeweils 8.514,65 €. 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 €

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Erlotinib

Erlotinib ist in Deutschland in den Wirkstärken 25 mg, 100 mg und 150 mg mit jeweils 30 Tabletten pro Packung erhältlich. Ausgehend von einer täglichen Dosierung von 150 mg wird die entsprechende Packungsgröße der nachfolgenden Berechnung zugrunde gelegt.

Der Apothekenabgabepreis von Erlotinib (Tarceva®) für die 150 mg-Packung beträgt 2.887,67 € Hiervon wurden der Apothekenabschlag von 1,77 € der Herstellerrabatt in Höhe von 7% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer und der Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium) abgezogen. Nach Abzug dieser gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

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

Gefitinib

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

Der Apothekenabgabepreis von Gefitinib (IRESSA®) für die 250 mg-Packung beträgt 3.458,64 € Hiervon wurden der Apothekenabschlag von 1,77 € und der Herstellerrabatt in Höhe von 7% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer abgezogen. Nach Abzug dieser gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

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

Afatinib

Afatinib ist in Deutschland in den Wirkstärken 20 mg, 30 mg, 40 mg und 50 mg mit jeweils 28 Tabletten pro Packung erhältlich. Ausgehend von einer täglichen Dosierung von 40 mg wird die entsprechende Packungsgröße der nachfolgenden Berechnung zugrunde gelegt.

Der Apothekenabgabepreis von Afatinib (GIOTRIF®) für die 40 mg-Packung beträgt 2.514,93 € Hiervon wurden der Apothekenabschlag von 1,77 € und der Herstellerrabatt in Höhe von 7% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer abgezogen. Nach Abzug dieser gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

Afatinib (40 mg, 28 Tabletten): 2.514,93 € - 140,35 € - 1,77 € = 2.372,81 €

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 3-17 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osimertinib (TAGRISSO®)	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	keine		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Erlotinib (Tarceva®)	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	keine		
Gefitinib (IRESSA®)				
Afatinib (GIOTRIF®)				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-4).				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen in Tabelle 3-17 orientieren sich an den Angaben der Fachinformation des jeweiligen Wirkstoffs sowie an den Beschlusstexten des G-BA vom 10.10.2016 und 19.10.2017 zu den vorangegangenen Nutzenbewertungen von Osimertinib (1-4, 7, 8). Für die Therapie mit Osimertinib, Erlotinib, Gefitinib sowie Afatinib fallen demzufolge keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Es wurde davon abgesehen, die Kosten für regelmäßige 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 regelmäßiger Unterschied hinsichtlich dieser zusätzlichen Kosten (9).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Osimertinib (TAGRISSO®)	keine Zusatzkosten
Zweckmäßige Vergleichstherapien	
Erlotinib (Tarceva®)	keine Zusatzkosten
Gefitinib (IRESSA®)	
Afatinib (GIOTRIF®)	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-4).	

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

Aus den Angaben in den Fachinformationen zu den Wirkstoffen Osimertinib, Erlotinib, Gefitinib sowie Afatinib ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, sodass keine zusätzlichen Kosten entstehen (1-4).

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-12 (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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osimertinib (TAGRISSO®)	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR		keine Zusatzkosten	
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Erlotinib (IRESSA®)	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR		keine Zusatzkosten	
Gefitinib (GIOTRIF®)				
Afatinib (Tarceva®)				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-4).				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12) 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 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Zu bewertendes Arzneimittel			
Osimertinib (TAGRISSO®)	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	97.696,87	87.438.701,63-245.023.758,32
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Erlotinib (Tarceva®)	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR	32.408,84	29.005.908,82-81.281.362,36
Gefitinib (IRESSA®)		39.695,21	35.527.212,95-99.555.586,68
Afatinib (GIOTRIF®)		30.931,27	27.683.489,53-77.575.633,22
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Es wurden die kostengünstigsten und wirtschaftlichsten Wirkstärken und Packungsgrößen für die weitere Kostenberechnung herangezogen.</p> <p>Dargestellte Werte sind auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden nicht gerundete Zahlen herangezogen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

In der Tabelle 3-20 werden die Jahrestherapiekosten aufgeführt. Für die Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten werden die untere und obere Grenze der in Abschnitt 3.2.4 genannten Zielpopulation zugrunde gelegt. Bei der Auswahl der Packungen wurden die kostengünstigsten und wirtschaftlichsten Wirkstärken und Packungsgrößen herangezogen (Abrufdatum Lauer-Taxe: 01.05.2018) (6). Die Berechnung erfolgte mit nicht gerundeten Zahlen. Zur Übersichtlichkeit werden im folgenden Text sowie in Tabelle 3-20 gerundete Zahlen dargestellt:

Osimertinib

Die Gabe von 80 mg Osimertinib erfolgt einmal täglich. Bei einer Packungsgröße von 30 Tabletten werden gerundet 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 **87.438.701,63 € bis 245.023.758,32 €**

GKV-Gesamtkosten (Zielpopulation):

$(97.696,87 \text{ €} \times 895) \text{ bis } (97.696,87 \text{ €} \times 2.508) = 87.438.701,63 \text{ € bis } 245.023.758,32 \text{ €}$

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Erlotinib

Die Gabe von 150 mg Erlotinib erfolgt einmal täglich oral. Bei einer Packungsgröße von 30 Tabletten werden gerundet 12,2 Packungen pro Jahr für eine kontinuierliche Behandlung mit Erlotinib benötigt. Somit entstehen pro Patient jährliche Therapiekosten in Höhe von **32.408,84 €**

GKV-Kosten pro Patient: $(365/30) \times 2.663,74 \text{ €} = 32.408,84 \text{ €}$

In Bezug auf die Zielpopulation ergeben sich aus Sicht der GKV Jahrestherapiekosten von **29.005.908,82 € bis 81.281.362,36 €**

GKV-Gesamtkosten (Zielpopulation):

$(32.408,84 \text{ €} \times 895) \text{ bis } (32.408,84 \text{ €} \times 2.508) = 29.005.908,82 \text{ € bis } 81.281.362,36 \text{ €}$

Gefitinib

Die Gabe von 250 mg Gefitinib erfolgt einmal täglich oral. Bei einer Packungsgröße von 30 Tabletten werden gerundet 12,2 Packungen pro Jahr für eine kontinuierliche Behandlung mit Gefitinib benötigt. Somit entstehen pro Patient jährliche Therapiekosten in Höhe von **39.695,21 €**

GKV-Kosten pro Patient: $(365/30) \times 3.262,62 \text{ €} = 39.695,21 \text{ €}$

In Bezug auf die Zielpopulation ergeben sich aus Sicht der GKV Jahrestherapiekosten von **35.527.212,95 € bis 99.555.586,68 €**

GKV-Gesamtkosten (Zielpopulation):

$(39.695,21 \text{ €} \times 895)$ bis $(39.695,21 \text{ €} \times 2.508) = 35.527.212,95 \text{ € bis } 99.555.586,68 \text{ €}$

Afatinib

Die Gabe von 40 mg Afatinib erfolgt einmal täglich oral. Bei einer Packungsgröße von 28 Tabletten werden gerundet 13,0 Packungen pro Jahr für eine kontinuierliche Behandlung mit Afatinib benötigt. Somit entstehen pro Patient jährliche Therapiekosten in Höhe von **30.931,27 €**

GKV-Kosten pro Patient: $(365/28) \times 2.372,81 \text{ €} = 30.931,27 \text{ €}$

In Bezug auf die Zielpopulation ergeben sich aus Sicht der GKV Jahrestherapiekosten von **27.683.489,53 € bis 77.575.633,22 €**

GKV-Gesamtkosten (Zielpopulation):

$(30.931,27 \text{ €} \times 895)$ bis $(30.931,27 \text{ €} \times 2.508) = 27.683.489,53 \text{ € bis } 77.575.633,22 \text{ €}$

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

Die derzeit zur Behandlung von EGFR-mutationspositiven NSCLC-Patienten in der Erstlinientherapie eingesetzten EGFR-TKI der ersten und zweiten Generation führen zu Remissionsraten von 50 bis 75% und einem progressionsfreien Überleben von 8 bis 14 Monaten (10-19). Zu den häufigsten Nebenwirkungen einer EGFR-TKI-Therapie gehören Leber- und Gallenerkrankungen sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (z.B. Ausschlag, akneiforme Dermatitis) (2-4, 20). Patienten, die individuell unter Nebenwirkungen mit höherem Schweregrad leiden, bedürfen häufig einer zusätzlichen, mitunter kostenintensiven Therapie, um die auftretende Symptomatik zu lindern. Das NSCLC ist zudem durch eine frühe Metastasierungsneigung gekennzeichnet (21), sodass bereits ein Großteil der Patienten bei Erstdiagnose Fernmetastasen aufweist (22). Besonders häufig treten ZNS-Metastasen im fortgeschrittenen EGFR-mutationspositiven NSCLC auf (23). Die EGFR-TKI Erlotinib, Gefitinib oder Afatinib können die Blut-Hirn-Schranke jedoch nur in eingeschränktem Maße überwinden und weisen deshalb nur eine geringe Wirksamkeit gegenüber ZNS-Metastasen auf (24, 25).

Mit Osimertinib steht für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR ein hoch wirksamer EGFR-TKI zur Verfügung, der eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) bei einer deutlichen Verringerung sowohl von schweren Nebenwirkungen mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3 als auch von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, und dies unter gleichbleibend hoher Symptomkontrolle und Lebensqualität erzielt (26, 27). Diese Aspekte verdeutlichen die Überlegenheit von Osimertinib gegenüber den momentan verfügbaren Therapieoptionen. Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist zurzeit jedoch nicht möglich. Nachfolgend werden einige Aspekte mit möglichem Einfluss auf den Versorgungsanteil von Osimertinib qualitativ diskutiert.

Kontraindikation

Gemäß der Fachinformation von TAGRISSO® ist Osimertinib bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Hilfsstoffe kontraindiziert. Darüber hinaus darf Osimertinib nicht zusammen mit Johanniskraut angewendet werden (1).

Therapieabbrüche

Bislang liegen aus dem Versorgungsalltag keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter Osimertinib als Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem EGFR-mutationspositiven NSCLC vor. Im Rahmen der FLAURA-Studie brachen jedoch lediglich 13,3% der Patienten unter Osimertinib im Vergleich zu 17,7% der Patienten unter Erlotinib oder Gefitinib die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (siehe auch Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.11.1). Durch die hohe Bindungsaffinität von Osimertinib gegenüber mutationspositiven EGFR-Varianten bei niedriger Affinität gegenüber der Wildtypform sind die unter einer Behandlung auftretenden Nebenwirkungen weitestgehend schwach ausgeprägt (28). Auch unter Berücksichtigung anderer Gründe (z.B. Abbruch aufgrund von Krankheitsprogression) war die Abbruchrate in der FLAURA-Studie im Osimertinib-Arm (43,0%) deutlich geringer als im Vergleichsarm (57,8%) (29).

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzstudien haben gezeigt, dass bei der Wahl der optimalen Therapiestrategie die Kontrolle der Tumorlast sowie der Symptome im Vordergrund stehen (30-32). Das fortgeschrittene NSCLC ist für den Patienten mit einer schlechten Prognose und einer hohen Metastasierungsrate verbunden. Häufig werden bereits bei Erstdiagnose Hirnmetastasen festgestellt (21, 22). Aus diesem Grund sind bereits in der Erstlinie zielgerichtete Therapieoptionen, die u.a. eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und eine Kontrolle der erkrankungsbedingten Symptome sowie die Aufrechterhaltung der patientenindividuellen Lebensqualität ermöglichen, therapeutisch von zentraler Bedeutung. Es ist daher grundsätzlich anzunehmen, dass auch ein Großteil der Patienten eine zielgerichtete Therapieoption, wie z.B. Osimertinib bevorzugt.

Marktanteil (ambulant/stationär)

Die Therapie mit Osimertinib kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass aufgrund der Indikation 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 und umfassend 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 3.3.1 bis 3.3.6 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 aus den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel für die zVT verwendet (1-4).

Abschnitt 3.3.2

Die Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel wurden aus der Fachinformation von TAGRISSO® entnommen (1). Die Angaben zum Verbrauch der zVT entstammen den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel für die zVT (2-4).

Abschnitt 3.3.3

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zVT beruhen auf:

- Dem der Lauer-Taxe entnommenen Apothekenverkaufspreis (Abrufdatum: 01.05.2018) (6)
- Den Vorgaben der Arzneimittelpreisverordnung 2017 (33)
- Sowie den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten gemäß § 130 SGB V und § 130a SGB V (34, 35).

Abschnitt 3.3.4

Die Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden aus der Fachinformation von TAGRISSO® (1) sowie den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel für die zVT entnommen (2-4).

Abschnitt 3.3.5

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden Angaben aus der Fachinformation von TAGRISSO® und den Fachinformationen der jeweiligen zVT berücksichtigt (1-4). Darüber hinaus wurden Angaben zu Kosten (6) und zu den zu berücksichtigenden Rabatten (§ 130 SGB V und § 130a SGB V) herangezogen (34, 35). Außerdem wurde die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation zugrunde gelegt.

Abschnitt 3.3.6

Für die Angaben zu Versorgungsanteilen wurde die Fachinformation von TAGRISSO® zugrunde gelegt (1). Ferner wurden Angaben zu Therapieabbruchraten und zur Wirksamkeit von Osimertinib dem Studienbericht der FLAURA-Studie (D5160C00007) entnommen (29).

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. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40/80 mg (Osimertinib) [Stand: Juni 2018]. 2018.
2. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation GIOTRIF® (Afatinib) [Stand: Juli 2017]. 2017.
3. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tarceva® (Erlotinib) [Stand: April 2018]. 2018.
4. AstraZeneca AB. Fachinformation IRESSA® 250 mg (Gefitinib) [Stand: April 2018]. 2018.
5. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018. 2018.
6. Lauer-Fischer GmbH. Lauer Taxe online. Fürth: WEBAPO. [Abrufdatum: 01.05.2018]. 2018.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. Aufgerufen am: 24.04.2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2700/2016-09-15_AM-RL-XII_Osimertinib_D-219_BAnz.pdf.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (Ablauf der Befristung): 2017. Aufgerufen am: 23.04.2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3092/2017-10-19_AM-RL-XII_Osimertinib_D-282.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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. Aufgerufen am: 23.04.2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf.
10. 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.
11. 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.
12. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2011;12(8):735-42.
13. 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.
14. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(2):121-8.
15. 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.
16. Wu YL, Zhou C, Hu C-P, Feng JF, Lu S, Huang Y, et al. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15_suppl):8016.
17. Wu YL, Zhou C, Liang CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(9):1883-9.

18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): 2017. Aufgerufen am: 18.04.2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>.
19. 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.
20. Ding PN, Lord SJ, GebSKI V, Links M, Bray V, Gralla RJ, et al. Risk of Treatment-Related Toxicities from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: A Meta-analysis of Clinical Trials of Gefitinib, Erlotinib, and Afatinib in Advanced EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2017;12(4):633-43.
21. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017.
22. NIH National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer: 2018. Aufgerufen am: 16.05.2018. Verfügbar unter: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>.
23. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung cancer*. 2015;88(1):108-11.
24. Tsakonas G, De Petris L, Ekman S. Management of brain metastasized non-small cell lung cancer (NSCLC) - From local treatment to new systemic therapies. *Cancer Treat Rev*. 2017;54:122-31.
25. 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.
26. Mok T, Myung-Ju A, Han J-Y, Kang JH, Katakami N, Kim HR, et al. CNS response to osimertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC: data from a randomized Phase III trial (AURA3). *ASCO Annual Meeting 2017*. 2017.
27. Goss G, Tsai C-M, Shepherd F, Ahn M-J, Bazhenova L, Crinò L, et al. MA16.11 CNS Response to Osimertinib in Patients with T790M-Positive Advanced NSCLC: Pooled Data from Two Phase II Trials. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(1):S440-S1.
28. 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.
29. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Report (Edition Number 1; 20.09.2017; DCO1: 12. Juni 2017) - A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus a Standard of Care Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-positive, Locally-advanced or Metastatic Non-small-cell Lung Cancer (FLAURA) (D5160C00007). 2017.
30. 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.

31. Rydén A, Blackhall F, Kim HR, Pillai RN, Braam L, Martin ML, et al. Patient Experience of Symptoms and Side Effects when Treated with Osimertinib for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Qualitative Interview Substudy. *The Patient - Patient-Centered Outcomes Research*. 2017;10(5):593-603.
32. LeBlanc TW, Nickolich M, Rushing CN, Samsa GP, Locke SC, Abernethy AP. What bothers lung cancer patients the most? A prospective, longitudinal electronic patient-reported outcomes study in advanced non-small cell lung cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2015;23(12):3455-63.
33. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 04. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist: 2017. Aufgerufen am: 23.04.2018. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.
34. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung. § 130a SGB V Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer: 2017. Aufgerufen am: 23.04.2018. Verfügbar unter: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130a.html>.
35. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung. § 130 SGB V Rabatt: 2017. Aufgerufen am: 23.04.2018. Verfügbar unter: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130.html>.

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.

Die nachfolgenden Angaben zu den Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation wurden der Fachinformation zu Osimertinib entnommen (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® in Betracht gezogen, muss der EGFR-Mutationsstatus in Tumor- oder Plasmaproben mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden (siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 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 zwölf Stunden.

TAGRISSO® kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden.

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.

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 sind in Tabelle 3-21 aufgeführt.

Tabelle 3-21: Empfehlungen zu Dosisanpassungen von TAGRISSO®

Zielorgan	Nebenwirkung ^a	Dosisanpassung
Lunge	ILD/Pneumonitis	dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO®
Herz	QTc-Intervall über 500 ms in mindestens 2 separaten EKG	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 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
	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 CTCAE Version 4.0.
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: Fachinformation zu TAGRISSO® (1).

Besondere Patientengruppen

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt, um gezielt die Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik (PK) 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 PK 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.

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-TKI-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.

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 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ und Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

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

Wenn die Anwendung von TAGRISSO[®] zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC vorgesehen ist, ist es wichtig, dass ein positiver EGFR-Mutationsstatus festgestellt wird. Dafür muss ein validierter Test durchgeführt werden, entweder unter Verwendung von Tumor-DNS aus einer Gewebeprobe stammend oder von ctDNA, die aus einer Plasmaprobe gewonnen wurde.

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

Die Feststellung eines positiven EGFR-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 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 3,9% der 1.142 Patienten, die TAGRISSO[®] in der FLAURA- und den AURA-Studien erhielten, wurden eine ILD oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z.B. Pneumonitis) beobachtet, die bei 0,4% der Patienten tödlich verliefen. Die ILD-Inzidenz betrug bei Japanern 10,4%, bei Asiaten 1,8% und bei Patienten nicht-asiatischer Herkunft 2,8% (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 frequenzkorrigierten QT (QTc)-Intervalls

Bei Patienten, die mit TAGRISSO® behandelt werden, kommt eine Verlängerung des QTc-Intervalls vor. Eine QTc-Verlängerung kann zu einem erhöhten Risiko von ventrikulären Arrhythmien (z.B. Torsade de pointes) oder plötzlichem Tod führen. In der FLAURA- oder den AURA-Studien 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 >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 zwei separaten EKG 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 3-21 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 3,9% (35/908) 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=8) der 1.142 in den FLAURA- und 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 „Dosierung und Art der Anwendung“ (Tabelle 3-21) und Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Alter und Körpergewicht

Für ältere Patienten (>65 Jahre) oder für Patienten mit geringem Körpergewicht (<50 kg) ist das Risiko möglicherweise erhöht, ein unerwünschtes Ereignis von Grad 3 oder höher zu entwickeln. Bei diesen Patienten wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält <1 mmol Natrium (23 mg) pro 40 mg oder 80 mg Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

Starke Cytochrom P450 (CYP)3A4-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 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 (Area Under the Curve, 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 „Gegenanzeigen“ und Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Auswirkungen von Wirkstoffen zur Magensäurehemmung auf Osimertinib

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

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch TAGRISSO[®] verändert werden können

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

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)***Kontrazeption für Männer und Frauen***

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, eine Schwangerschaft während der Therapie mit TAGRISSO® 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 zwei Monate lang und Männer mindestens vier 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-mutationspositivem NSCLC***

Die unten aufgeführten Daten spiegeln die TAGRISSO®-Exposition von 1.142 Patienten mit EGFR-mutationspositivem NSCLC wider. Diese Patienten erhielten TAGRISSO® in einer Dosierung von 80 mg täglich in zwei randomisierten Phase III-Studien (FLAURA, Erstlinientherapie, und AURA3, nur Zweitlinientherapie), zwei einarmigen Studien (AURAex und AURA2, Zweitlinien- oder höhere Therapielinie) und einer Phase I-Studie (AURA1, Erstlinien- oder höhere Therapielinie) (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die meisten Nebenwirkungen wiesen einen Schweregrad von 1 oder 2 auf. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) waren Diarrhö (49%) und Ausschlag (47%). Nebenwirkungen des Grades 3 und 4 traten in beiden Studien zusammengenommen bei 9,7% bzw. 0,9% der Patienten auf. Bei 2,1% der Patienten, die einmal täglich TAGRISSO® 80 mg erhielten, wurde die Dosis aufgrund von Nebenwirkungen reduziert. 4,3% der Therapien wurden aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen.

Patienten mit einerILD in der Anamnese, 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 Anomalien 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 zwölf Wochen gemessen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind den Häufigkeitskategorien in Tabelle 3-22 zugeordnet, nach Möglichkeit basierend auf der Häufigkeit von vergleichbaren Reports unerwünschter Ereignisse, die aus einem gepoolten Datensatz von 1.142 EGFR-mutationspositiven NSCLC-Patienten stammen, die TAGRISSO® in einer Dosis von 80 mg täglich in den Studien FLAURA, AURA3, AURAex, AURA2 und AURA1 erhielten.

Die Nebenwirkungen sind nach dem Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (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 abnehmendem 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).

Tabelle 3-22: Nebenwirkungen berichtet in der FLAURA- und den AURA-Studien^a

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	ILD ^c	häufig (3,9%) ^d	1,5%
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	sehr häufig (49%)	1,2%
	Stomatitis	sehr häufig (20%)	0,2%
Augenerkrankungen	Keratitis ^e	gelegentlich (0,7%)	0,1%
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag ^f	sehr häufig (47%)	0,9%
	Trockene Haut ^g	sehr häufig (33%)	0,1%
	Paronychie ^h	sehr häufig (31%)	0,3%
	Pruritus ⁱ	sehr häufig (17%)	0,1%
Untersuchungen	QTc-Intervall- Verlängerung ^j	gelegentlich (0,9%)	
(Befunde basierend auf Tester- gebnissen, die als Veränderung des CTCAE-Grades gemeldet wurden)	verminderte Thrombozytenzahl ^k	sehr häufig (54%)	1,6%
	verminderte Leukozytenzahl ^k	sehr häufig (68%)	1,5%
	verminderte Lymphozytenzahl ^k	sehr häufig (67%)	7,2%
	verminderte Neutrophilenzahl ^k	sehr häufig (35%)	4,1%

MedDRA-SOC	MedDRA-Begriff	CIOMS-Kategorie/ Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE-Grade) ^b	Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE-Grades 3 oder höher
<p>a: Kumulative Daten aus der FLAURA-Studie und den AURA-Studien (AURA3, AURAex, AURA2 und AURA1); zusammengefasst sind nur Ereignisse bei Patienten, die mindestens eine TAGRISSO[®]-Dosis als randomisierte Behandlung erhalten haben.</p> <p>b: CTCAE Version 4.0.</p> <p>c: Einschließlich aller gemeldeten Fälle unter dem Oberbegriff: ILD, Pneumonitis.</p> <p>d: Fünf 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.</p> <p>f: Einschließlich aller unter dem Oberbegriff Hautausschlag gemeldeten UE: Ausschlag, generalisierter Ausschlag, erythematöser Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, pustulöser Ausschlag, pruritischer Ausschlag, vesikulärer Ausschlag, follikulärer Ausschlag, Erythema, Follikulitis, Akne, Dermatitis, akneiforme Dermatitis, Arzneimittelausschlag, Hauterosion.</p> <p>g: Einschließlich aller gemeldeten Fälle unter dem Oberbegriff: Trockene Haut, Hautfissuren, Xerosis, Ekzem, Xeroderma.</p> <p>h: Einschließlich aller gemeldeten Fälle unter dem Oberbegriff: Nagelbettkrankung, Nagelbettentzündung, Nagelbettinfektion, Nagelverfärbung, Nagelpigmentierung, Nagelkrankheit, Nageltoxizität, Nageldystrophie, Nagelinfektion, Nagelfurche, Onychoklasie, Onycholyse, Onychomadese, Onychomalazie, 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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Fachinformation zu TAGRISSO[®] (1).</p>			

Ergebnisse zur Sicherheit in den einarmigen Phase-2-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 der FLAURA- und den AURA-Studien betrug die ILD-Inzidenz 10,4% bei Patienten japanischer Herkunft, 1,8% bei Patienten nicht-japanischer asiatischer Herkunft und 2,8% bei nicht-asiatischen Patienten. Die mediane Zeit bis zum Eintritt einer ILD oder ILD-ähnlicher Nebenwirkungen betrug 85 Tage (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Verlängerung des QTc-Intervalls

Von den 1.142 Patienten, die in der FLAURA- und den AURA-Studien mit 80 mg TAGRISSO® behandelt wurden, kam es bei 0,9% der Patienten (n=10) zu einer QTc-Zeit über 500 ms und 3,6% der Patienten (n=41) wiesen einen QTc-Anstieg von über 60 ms gegenüber dem Ausgangswert auf. Eine pharmakokinetische/pharmakodynamische Analyse mit TAGRISSO® prognostizierte eine konzentrationsabhängige Erhöhung der QTc-Verlängerung. In der FLAURA- oder den AURA-Studien wurden keine QTc-bedingten Arrhythmien berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Gastrointestinale Effekte

Diarrhö wurde in der FLAURA- und den AURA-Studien bei 49% der Patienten berichtet, von denen 39% Grad 1-Ereignisse, 8,0% Grad 2 und 1,2% Grad 3-Ereignisse waren; Ereignisse der Grade 4 oder 5 wurden nicht berichtet. Dosisreduktion war bei 0,2% der Patienten und Unterbrechung der Dosierung war bei 1,4% der Patienten erforderlich. Ein Ereignis (0,1%) führte zum Abbruch der Therapie. In der FLAURA- und der AURA3-Studie betrug für Ereignisse des Grades 2 die mittlere Zeit bis zum Auftreten jeweils 19 bzw. 22 Tage und die mittlere Dauer jeweils 19 Tage bzw. sechs Tage.

Hämatologische Ereignisse

In der frühen Phase der Behandlung mit TAGRISSO® wurde eine Verringerung der Medianwerte von Leukozyten, Lymphozyten, Neutrophilen und Thrombozyten festgestellt, die sich mit der Zeit stabilisierten und im weiteren Verlauf oberhalb der unteren Grenze des Normwerts blieben. Die unerwünschten Ereignisse Leukopenie, Lymphopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie wurden berichtet. Der Schweregrad war in den meisten Fällen leicht bis mäßig, und die Dosierung musste nicht unterbrochen werden.

Ältere Patienten

In der FLAURA-Studie und der AURA3-Studie (n=1.142) waren 43% der Patienten 65 Jahre und älter, 13% waren 75 Jahre und älter. Im Vergleich zu jüngeren Teilnehmern (<65 Jahre) meldeten mehr Patienten ≥65 Jahren Nebenwirkungen, die zu einer Dosisanpassung (Unterbrechung oder Dosisreduktion) der Studienmedikation führten (13,4% gegenüber 7,6%). 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 (13,4% gegenüber 9,3%). 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.

Geringes Körpergewicht

Patienten mit geringem Körpergewicht (<50 kg), die TAGRISSO® 80 mg erhielten, berichteten häufiger unerwünschte Ereignisse des Grades ≥3 (52% gegenüber 35%) und QTc-Verlängerung (14% gegenüber 4%) als Patienten mit einem höheren Körpergewicht (≥50 kg).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und für die Beseitigung (Abschnitt 6.4 der Fachinformation)

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Daher ergeben sich keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Angaben zu Bedingungen für das Inverkehrbringen beruhen auf Anhang II B und Anhang II C der EPAR-Produktinformation von TAGRISSO[®], die im Rahmen der Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)-Opinion zu Type II-Variation von der European Medicines Agency (EMA) verabschiedet wurde (2).

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 sowie Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

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

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

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

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Daher ergeben sich keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen.

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.

Es liegt ein Annex IV (Schlussfolgerungen der EMA zum Antrag auf Ein-Jahres-Vermarktungsschutz) vor (2). Dieser enthält folgende Information:

Schlussfolgerungen der EMA

- **Ein-Jahres-Vermarktungsschutz**

Der CHMP hat die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten unter Berücksichtigung der Bestimmungen von Artikel 14 Absatz 11 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 überprüft und ist der Ansicht, dass, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird, das neue Anwendungsgebiet im Vergleich zu den bestehenden Therapien von signifikantem klinischem Nutzen ist.

Die folgenden Angaben zu Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wurden daher dem Anhang II D der EPAR-Produktinformation zu TAGRISSO® entnommen.

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.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, daher ergeben sich keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen.

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.

Auch mit der neu zugelassenen Indikation sind nach wie vor Routinemaßnahmen ausreichend, um die Sicherheitsbedenken zu adressieren (3):

Tabelle 3-23: Europäische Union (EU)-Risk Management Plan - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
Wichtige identifizierte Risiken		
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)	<ul style="list-style-type: none"> ILD ist als Nebenwirkung im Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführt. Die Wichtigkeit des Nachweises sowie der folgenden Therapie dieses wichtigen identifizierten Risikos wird in den Abschnitten 4.2 (<i>Dosierung und Art der Anwendung</i>) und 4.4 (<i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>) der Fachinformation angemessen adressiert. In der Gebrauchsinformation werden Patienten darauf hingewiesen, eine entsprechende relevante medizinische Vorgeschichte einer ILD und/oder relevante Symptome während der Behandlung zu berichten. 	keine
Wichtige potenzielle Risiken		
Herzinsuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> Ist in Abschnitt 4.4 (<i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>) der Fachinformation durch einen angemessenen Wortlaut adressiert: Verschreibern wird geraten, für Patienten mit kardialen Risikofaktoren oder Patienten, die während der Behandlung kardiale Symptome entwickeln, eine Überwachung in Betracht zu ziehen. In der Gebrauchsinformation werden Patienten darauf hingewiesen, eine entsprechende relevante kardiale Vorgeschichte und/oder relevante Symptome während der Behandlung zu berichten. 	keine
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion	Die Anwendung von Osimertinib bei dieser Patientenpopulation wird in den Abschnitten 4.2 (<i>Dosierung und Art der Anwendung</i>) und 5.2 (<i>Pharmakokinetische Eigenschaften</i>) der Fachinformation angemessen adressiert.	keine

Sicherheits- bedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	Die Anwendung von Osimertinib bei dieser Patientenpopulation wird in den Abschnitten 4.2 (<i>Dosierung und Art der Anwendung</i>) und 5.2 (<i>Pharmakokinetische Eigenschaften</i>) der Fachinformation angemessen adressiert.	keine
Potenzial für Wechselwirkungen zwischen Osimertinib und nicht-CYP3A4-vermittelten PXR-Substraten	In den Abschnitten 4.5 (<i>Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</i>) und 5.2 (<i>Pharmakokinetische Eigenschaften</i>) der Fachinformation ist angemessen adressiert, dass PXR-vermittelte Enzym-Interaktionen über CYP3A4 hinaus nicht untersucht wurden.	keine
Potenzial für P-gp-Inhibition	In Abschnitt 5.2 (<i>Pharmakokinetische Eigenschaften</i>) der Fachinformation ist angemessen adressiert, dass Osimertinib ein P-gp-Inhibitor ist.	keine
Anwendung bei Patienten mit ECOG PS ≥ 2	keine	keine
Anwendung bei Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen	keine	keine
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Finaler CHMP Assessment Report zu TAGRISSO® (3).		

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

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, daher ergeben sich keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen.

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.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, daher ergeben sich keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Fachinformation, die EPAR-Produktinformation und der finale CHMP Assessment Report der Type II-Variation zur Anwendungsgebietserweiterung von Osimertinib beschreiben eine qualitätsgesicherte Anwendung gemäß den Vorgaben der EMA und bildeten entsprechend die Grundlage für diesen Abschnitt.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40/80 mg (Osimertinib) [Stand: Juni 2018]. 2018.
2. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation TAGRISSO® 40/80 mg (Osimertinib). 2018.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP extension of indication variation assessment report TAGRISSO®. Procedure No. EMA/CHMP/95156/2018. 2018.