

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dacomitinib (Vizimpro[®])

PFIZER PHARMA GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 3A

*Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten
mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem
nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)
mit EGFR-aktivierenden Mutationen*

**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	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	37
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	45
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	52
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	53
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	55
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	66
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	66
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	82
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	100
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	112
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	142
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	158
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	160
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	161
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	166
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	166
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	174
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	175
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	176
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	181
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	181
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	182

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Häufigkeit von Initialsymptomen bei Lungenkarzinom.....	17
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation, Gegenüberstellung der 7. und 8. Auflage.....	20
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des NSCLC nach UICC 7 und UICC 8.....	22
Tabelle 3-4: <i>Performance Status</i> – Ausprägungen und deren Beschreibung.....	23
Tabelle 3-5: Leitlinienempfehlungen zur Erstlinienbehandlung des NSCLC mit EGFR-aktivierenden Mutationen.....	30
Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 – 34) gemäß Altersgruppen und Geschlecht aus den Jahren 2012, 2013 und 2014.....	38
Tabelle 3-7: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 – 34).....	38
Tabelle 3-8: Beobachtetes und relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach UICC im Zeitraum 1998 – 2015 (N = 13.514)	42
Tabelle 3-9: Schätzung der Entwicklung der Inzidenz des Lungenkarzinoms basierend auf Daten des Robert Koch-Instituts und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes Variante 2A G1-L1-W2015.....	43
Tabelle 3-10: Schätzung der Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms basierend auf Daten des Robert Koch-Instituts.....	44
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-12: Tabellarische Übersicht über die Herleitung der Zielpopulation.....	49
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	52
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19... 67	67
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	68
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19... 78	78
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	79
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19... 82	82

Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19.....	84
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	100
Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	101
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Darstellung der Berechnung der GKV-Kosten des Arzneimittels – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	109
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Darstellung der Berechnung der GKV-Kosten des Arzneimittels – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	110
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	113
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	114
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	124
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	125
Tabelle 3-28: Natriumchlorid als Begleitmedikation für die Kombinationstherapie mit Cisplatin	127
Tabelle 3-29: Mannitol als Begleitmedikation für die Kombinationstherapie mit Cisplatin:	127
Tabelle 3-30: Dexamethason als Begleitmedikation für Paclitaxel	128
Tabelle 3-31: Dimenhydrinat als Begleitmedikation für Paclitaxel.....	129
Tabelle 3-32: Ranitidin als Begleitmedikation für Paclitaxel	129
Tabelle 3-33: Dexamethason als Begleitmedikation für Pemetrexed	130
Tabelle 3-34: Folsäure als Begleitmedikation für Pemetrexed	131

Tabelle 3-35: Vitamin B12 als Begleitmedikation für Pemetrexed	131
Tabelle 3-36: 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) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	132
Tabelle 3-37: 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) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	133
Tabelle 3-38: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	142
Tabelle 3-39: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	143
Tabelle 3-40: Für Vizimpro empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen.....	167
Tabelle 3-41: Dosisanpassungen und Behandlung bei Nebenwirkungen von Vizimpro.....	167
Tabelle 3-42: Zusammenfassung der Sicherheitsaspekte.....	176
Tabelle 3-43: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	177
Tabelle 3-44: Geplante und laufende Wirksamkeitsstudien nach Zulassung, welche Bedingungen für die Zulassung oder andere spezifischen Verpflichtungen (<i>Specific Obligations</i>) sind	178
Tabelle 3-45: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	178

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus für das NSCLC.....	19
Abbildung 2: Relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach Diagnosezeitraum.....	24
Abbildung 3: Relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach UICC	25
Abbildung 4: NSCLC nach Histologie und Mutationen	26
Abbildung 5: Therapie des nicht-kleinzelligen Nicht-Plattenepithelkarzinoms im Stadium IV/ IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio).....	27
Abbildung 6: Therapie des nicht-kleinzelligen Nicht-Plattenepithelkarzinoms mit EGFR aktivierenden Mutationen im Stadium IV/ IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio) ...	28
Abbildung 7: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2014/ 2015	39
Abbildung 8: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33 – 34) in Deutschland, 2013 – 2014.....	40
Abbildung 9: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2014/ 2015	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AHS	<i>Alberta Health Services</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCO	<i>American Society for Clinical Oncology</i>
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (<i>Area under the curve</i>)
AUC _{0–96h}	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von 0–96 Stunden
AUC _{inf}	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis unendlich
BCRP	Brustkrebsresistenzprotein (<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>)
beob.	beobachtet
BRAF	Isoform B Rat Fibrosarcoma (RAF-Familie der Serin-/Threoninkinasen; Isoform B der <i>Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i>)
BSC	<i>Best-Supportive-Care</i>
CCO	<i>Cancer Care Ontario</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
C _{max}	Maximale Konzentration
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CR	Komplette Remission
CrCl	Kreatinin-Clearance
CT	Computertomographie
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
del19	Exon-19-Deletion
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Abkürzung	Bedeutung
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EURD	<i>European Union reference dates</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H ₂	Histamin 2
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i>
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IU	<i>International Unit</i>
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister
KRAS	<i>V-KI-RAS2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Onkogen Homolog</i>
L858R	Leucin in Kodon 858
M	(Fern-)Metastasen
N	Lymphknoten(-status)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIS	Nicht-interventionelle Studie
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
OCT	Organischer Kationentransporter
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Objektive Ansprechrate (<i>Objective response rate</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall survival</i>)
PD-L1	<i>Programmed Cell Death Ligand 1</i>

Abkürzung	Bedeutung
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression Free Survival</i>)
PPI	Protonenpumpenhemmern (<i>Proton pump inhibitors</i>)
PR	Partielle Remission
PS	<i>Performance Status</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	<i>Rat Sarcoma</i> (Protoonkogen)
rel.	Relativ
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risiko-Management-Plan (<i>Risk Management Plan</i>)
ROS	<i>Reactive Oxygen Species Tyrosinkinase</i>
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Small Cell Lung Cancer</i>)
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Programm</i>
SEOM	<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
T	Tumor(-ausdehnung)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TRM	Tumorregister München
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
V-KI-RAS2	<i>Kirsten Rat Sarcoma Viral Onkogen Homolog</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>
WidO	Wissenschaftliches Institut der AOK
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 das Anwendungsgebiet von Dacomitinib („*Vizimpro als Monotherapie wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, epidermal growth factor receptor, EGFR).*“) (1), leitet die PFIZER PHARMA GmbH unter Berücksichtigung der aktuell verfügbaren Evidenz die gegenwärtig zugelassenen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren Erlotinib, Gefitinib oder Afatinib als adäquate Behandlungsoption ab. (2)

Diese Einschätzung stimmt mit der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) im Beratungsgespräch am 08. November 2017 sowie der finalen Niederschrift zur Beratung (Beratungsanforderung: 2017-B-191) überein. (3)

Aus den verfügbaren Behandlungsoptionen wählt die PFIZER PHARMA GmbH Gefitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Darlegung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus.

Mit Beschlussfassung und Veröffentlichung der Tragenden Gründe zu Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; Vorgangsnummer: 2018-07-15-D-369) vom 17.01.2019 ergab sich eine seitens des G-BA festgelegte Änderung der ZVT. Diese berücksichtigt eine Differenzierung nach den verschiedenen EGFR-Mutationstypen. So bezog sich der G-BA für die EGFR-Mutation L858R und del19 auf die bereits festgelegte ZVT (Erlotinib, Gefitinib oder Afatinib) und leitet für alle anderen EGFR aktivierenden Mutationen als L858R und del19 eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit der aktivierenden EGFR-Mutation ab. (4)

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV wurde seitens der PFIZER PHARMA GmbH in Anspruch genommen und fand am 08. November 2017 mit der Vorgangsnummer 2017-B-191 in der Geschäftsstelle des G-BA statt.

Hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kam der G-BA zu folgendem Ergebnis, welches er mit Schreiben vom 08. Februar 2018 an die PFIZER PHARMA GmbH in der finalen Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch übermittelte: (3)

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dacomitinib zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR-aktivierenden Mutationen ist:

- *Afatinib oder Erlotinib oder Gefitinib*

Allerdings legte der G-BA im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Osimertinib (Vorgangsnummer: 2018-07-15-D-369) eine differenzierte ZVT unter Berücksichtigung des Vorliegens unterschiedlicher aktivierender EGFR-Mutationstypen fest. Die angepasste ZVT lautet wie folgt: (4)

a) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19:

- *Afatinib oder Erlotinib oder Gefitinib*

b) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del 19 (außer de novo T790M): eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von:

- *Afatinib, Gefitinib, Erlotinib,*
 - *Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)*
 - *Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)*
 - *Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel*
- und*
- *Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).*

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.

Im vorliegenden Dossier kam es nach erfolgter ZVT-Bestimmung im Zuge des Beratungsgesprächs am 08. November 2017 (Beratungsanforderung: 2017-B-191) durch Veröffentlichung der Tragenden Gründe zu Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; Vorgangsnummer: 2018-07-15-D-369) vom 17.01.2019, zu einer Änderung der ZVT. Eine gesonderte Recherche seitens der PFIZER PHARMA GmbH fand nicht statt. (3, 4)

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Pfizer Europe MA EEIG. Vizimpro 15 mg, 30 mg, 45 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 04.2019. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 15.04.2019]. 2019.
2. Pfizer Pharma GmbH. Anlage I zum 5. Kapitel – Anforderungsformular für eine Beratung (Dacomitinib). Stand: 25.08.2017. 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-191. Dacomitinib. Stand: 08.02.2018. 2018.
4. 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 (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 17.01.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf [Zugriff: 29.01.2019]. 2019.

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.

Einführung

Bei Patienten mit Lungenkarzinomen wird histologisch, aufgrund der unterschiedlichen therapeutischen Konsequenzen, zunächst zwischen kleinzelligem (*Small Cell Lung Cancer*, SCLC; 10 %–15 %) und nicht-kleinzelligem (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC; 80 %–85 %) Lungenkarzinom unterschieden. Das NSCLC wird in die histologischen Subentitäten Adenokarzinome (30–50 %), Plattenepithelkarzinome (30 %), großzellige Karzinome (10 %) und weitere Subtypen (10 %) gruppiert. (1, 2)

Nachfolgend wird das Krankheitsbild anhand epidemiologischer und klinischer Merkmale sowie Diagnose und Therapie beschrieben. Dabei wird, primär basierend auf der aktuellen deutschen S3-Leitlinie, die Bedeutung der onkogenen Treibermutationen als konstitutiv für spezifische, therapeutisch abzugrenzende Patientenpopulationen des NSCLCs dargestellt. (1, 3)

Häufigkeit

Krebsneuerkrankungen der Lunge lagen in Deutschland im Jahr 2014 mit 34.500 Neuerkrankungen bei Männern an 2. Stelle und mit 19.300 bei Frauen an 3. Stelle aller Krebsneuerkrankungen. Das mittlere Erkrankungsalter war mit 70 Jahren bei Männern und 69 Jahren bei Frauen nahezu gleich, die höchste Neuerkrankungsrate zeigte sich bei Männern in der Altersgruppe von 80–84 Jahren und bei Frauen zwischen 70–74 Jahren. Im Jahr 2014 verstarben 29.560 Männer und 15.524 Frauen an einem Lungenkarzinom. Mit rund 24 % ist die Lunge damit die Tumorlokalisation mit den häufigsten Krebssterbefällen bei Männern und die zweithäufigste (15 %) bei Frauen. Die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms wird über die Jahre 2010 bis 2014 mit 49.900 Männern und 32.100 Frauen angegeben. Für 2018 sind nach Prognose des Robert Koch-Instituts (RKI) in Deutschland 33.700 Neuerkrankungen der Lunge bei Männern und 22.000 bei Frauen zu erwarten. (4)

Risikofaktoren

Als Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Lungenkarzinoms gilt Tabakrauch. Etwa neun von zehn Erkrankungen bei Männern und sechs von zehn Erkrankungen bei Frauen können auf aktives Rauchen zurückgeführt werden. (4) Aus einer Untersuchung über 6 europäische Länder zeigt sich gegenüber lebenslangen Nichtrauchern, für Raucher bzw. Raucherinnen ein 24-fach bzw. 8,7-fach erhöhtes Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken. (5)

Neben dem Tabakkonsum werden weitere Risikofaktoren genannt: So könnten z. B. bei etwa 10 % der Patienten Kanzerogene im beruflichen (Arsen, Chromate, Asbest) oder häuslichen Umfeld (Asbest, Radon) ursächlich für die Lungenkrebsentstehung sein. (6) Ein Einfluss z. B. der allgemeinen Luftverunreinigung durch partikulären Feinstaub wird ebenso angenommen wie ein Einfluss genetischer Faktoren. (4)

Klinische Symptomatik

Insgesamt zeigen über 90 % der Patienten mit Lungenkarzinom bei Diagnose initiale Krankheitssymptome. Im Frühstadium ist das Lungenkarzinom aufgrund der respiratorischen Reserven der Lungen und der geringen Schmerzinnervation (fehlende Schmerzempfindlichkeit des Lungengewebes) in der Regel noch asymptomatisch bzw. durch unspezifische Symptome wie z. B. Husten, Gewichtsverlust oder Luftnot gekennzeichnet; Husten und Luftnot sind auch bei chronischem Nikotinabusus weit verbreitet. (7, 3) In späteren Stadien werden, neben den weiter bestehenden Initialsymptomen, meist Dyspnoe oder Brustschmerzen genannt. (8, 9) Die krankheitsspezifischen Symptome im Zusammenhang mit dem Lungenkarzinom stellen für die betroffenen Patienten eine hohe Belastung und Einschränkung in ihrer Lebensführung dar. (10, 11) Die Symptome Dyspnoe und Schmerzen werden von Patienten als besonders intensiv und belastend bewertet. (12)

Tabelle 3-1: Häufigkeit von Initialsymptomen bei Lungenkarzinom

Symptom bzw. klinisches Zeichen	Häufigkeit
Husten	8 – 75 %
Gewichtsverlust	0 – 68 %
Luftnot	3 – 60 %
Brustschmerzen	20 – 49 %
Hämoptysen	6 – 35 %
Knochenschmerzen	6 – 25 %
Fingerendteilveränderung (<i>Clubbing</i>)	0 – 20 %
Fieber	0 – 20 %
Schwächegefühl	0 – 10 %
Quelle: (3)	

Das Auftreten einer Dyspnoe ist unmittelbar mit der Angst vor dem Erstickungstod verbunden und meist multikausal begründet. Neben der unmittelbaren tumorbedingten Atemwegsobstruktion bzw. der Tumorgröße tragen auch indirekt mit dem Lungenkarzinom verbundene Auslöser, wie z. B. Kachexie oder Anämie zum Auftreten einer Atemnot bei. Behandlungsbedingte Toxizitäten oder bestehende weitere Erkrankungen, wie z. B. Asthma oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) können ebenfalls für das Auftreten oder die Verschlechterung einer Dyspnoe verantwortlich sein. (12, 3)

Lungenkrebsbedingte Schmerzen hängen von der Lage des Primärtumors, seiner loko-regionären Ausdehnung und der Metastasierung ab. Beispielsweise können infolge Skelett- und Hirnmetastasen Kopf-, Rücken- oder abdominale Schmerzen auftreten. Grundsätzlich muss die Ursache der Schmerzen nicht (unmittelbar) auf den Tumor zurückzuführen sein: Schmerzen können auch sekundär zum peripheren Wachstum des Primärtumors auftreten – so kann z. B. eine Tumordinvasion in die Pleura bzw. Brustwand zu Thorax- oder Brustwand Schmerzen führen – oder tumorunabhängig von koexistierenden Krankheiten (z. B. Osteoarthritis) abgeleitet sein. In einigen Fällen tritt ein viszeraler Schmerz auf, der, unabhängig von der lokalen Invasion des Tumors, infolge mechanischer Reize (z. B. Druck) durch die mit dem Tumorwachstum einhergehende Raumforderung entsteht und sich als unspezifischer Brustschmerz im Bereich des tumorseitigen Thorax manifestiert. (13, 12, 3)

Im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium der Erkrankung nimmt die Prävalenz von Symptomen weiter zu. Rund 74 % der Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium berichten über Schmerzen, bei 7 % der Patienten werden diese als unerträglich empfunden. (13) Die beim Lungenkarzinom besonders häufig auftretenden Knochen- und Hirnmetastasen können sich in Knochenschmerzen, Frakturen oder neurologischen Auffälligkeiten äußern. (14) In diesem Stadium ist die Lebensqualität der meisten Patienten durch die schwerwiegenden Krankheitssymptome bereits erheblich beeinträchtigt. (15) Neben

individuell auf den Patienten abgestimmten supportiven Maßnahmen zur Verbesserung oder zumindest Erhaltung der Lebensqualität, ist das primäre Ziel einer Tumorthherapie im Stadium IIIB/ IV daher neben der Verlängerung der Überlebenszeit stets die Reduktion tumorbedingter Symptome und die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität. (3)

Diagnostik und Diagnosesicherung

In der deutschen S3-Leitlinie werden folgende Maßnahmen als Basisdiagnostik angegeben:

- Anamnese und klinische Untersuchung
- Laboruntersuchungen
- Röntgenaufnahme und Spiral-CT des Thorax
- Bronchoskopie
- Sonographie des Abdomens (3)

Die klinische Präsentation des Patienten, d. h. das Vorliegen einer entsprechenden Symptomatik, seine Familienanamnese, seine Rauchgewohnheiten und ein auffälliger Befund aus einer Röntgenaufnahme des Thorax sind die wesentlichen Größen, die den Anfangsverdacht auf ein Lungenkarzinom begründen. Dabei rechtfertigt ein negativer Befund aus der Thoraxübersicht keinen Ausschluss eines Lungenkarzinoms; besteht ein negativer Befund trotz klinischer Symptomatik, soll eine weitergehende Diagnostik erfolgen. Wichtigste radiologische Maßnahme in der weiteren Abklärung ist eine Computertomographie (CT) des Thorax mit Kontrastmittel mit anschließender Bronchoskopie zur histologischen Probengewinnung. (9, 2, 3)

Das folgende Flussdiagramm zeigt den vorgeschlagenen Diagnosealgorithmus für das NSCLC entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie „Lungenkarzinom“. (3)

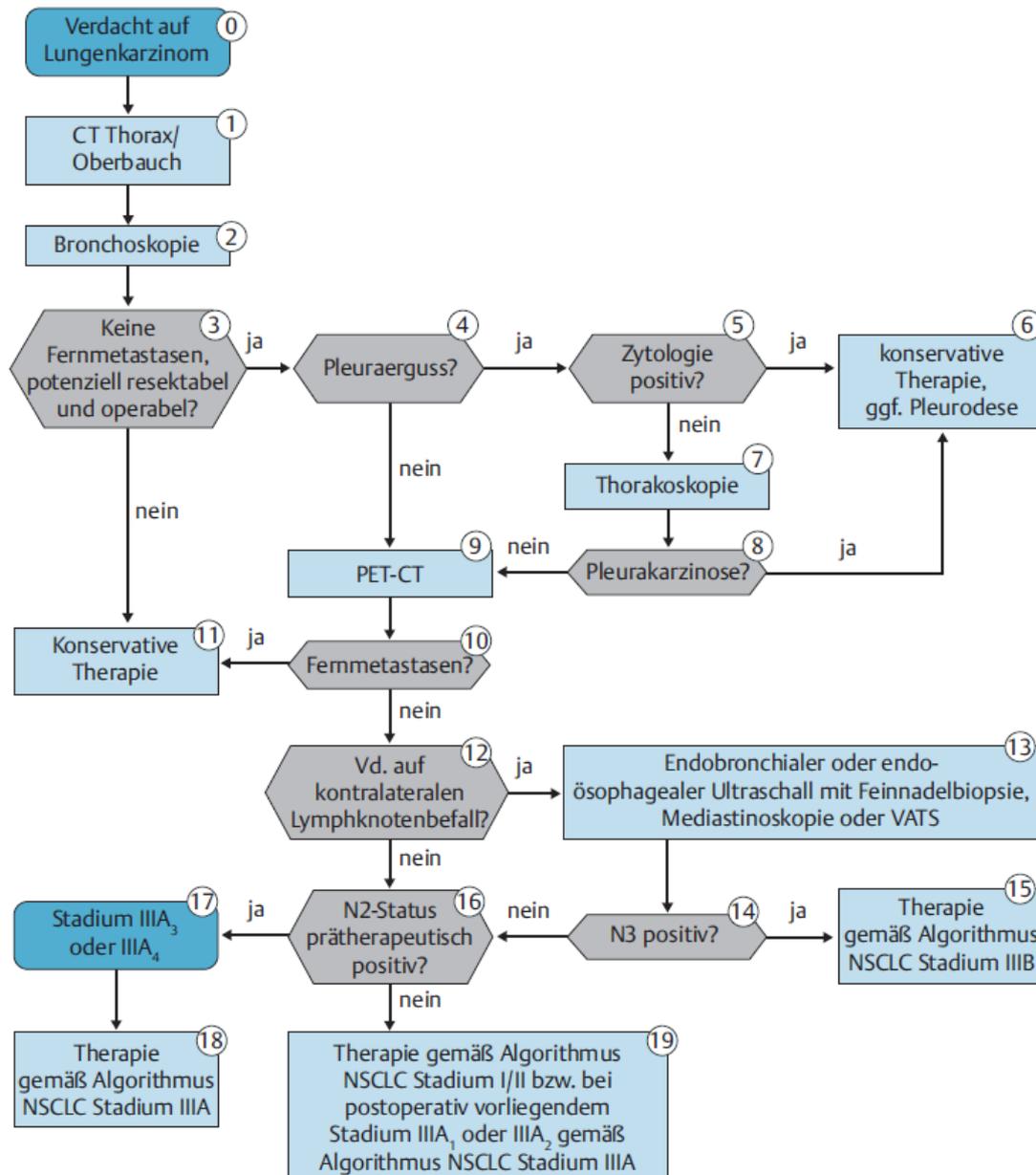


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus für das NSCLC

* IIIA1-4 entsprechend Robinson-Klassifikation

Quelle: (16)

Stadieneinteilung der Erkrankung – TNM-Klassifikation

Zur Systematisierung der Patienten bei Erstdiagnose sowie zur Einleitung der entsprechenden Therapie – und damit auch zur Qualitätssicherung im Sinne der Orientierungsfunktion für die Behandler und der Leitlinienkonformität der Therapie – erfolgt ein sog. *Staging*. Die aktuelle S3-Leitlinie sieht die Option eines Verzichts auf ein systematisches *Staging* lediglich für

Patienten vor, welche z. B. aufgrund ihrer Erkrankung (z. B. schlechter Allgemeinzustand) nur noch supportiv-palliativ behandelt werden. (3)

Die für das *Staging* verwendete TNM-Klassifikation des *American Joint Committee on Cancer (AJCC)/ Union for International Cancer Control (UICC) Systems* liegt in der 8. Auflage vor und gliedert die Krankheitsstadien anhand der Tumorausdehnung (T), des Vorhandenseins von Lymphknotenmetastasen (engl. „nodes“; N) und des Vorhandenseins von (Fern-)Metastasen (M). Ergänzend wird der 8. Auflage in Tabelle 3-2 und die ebenso noch gebräuchliche Version 7 gegenübergestellt.

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation, Gegenüberstellung der 7. und 8. Auflage

TNM Klassifikation 7. Auflage		TNM Klassifikation 8. Auflage	
Tx	Beurteilung Primärtumor nicht möglich oder Tumorzellen im Sputum/ Bronchialaspirat ohne Darstellung in der Bildgebung/ Bronchoskopie		
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors		
Tis	Carcinoma in situ	Tis	Carcinoma in situ
T1	größter Durchmesser \leq 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt	T1	größter Durchmesser \leq 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
		T1a (mi)	Minimal invasives Adenokarzinom (Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster \leq 3 cm in der größten Ausdehnung mit einem soliden Anteil $<$ 5 mm Durchmesser)
T1a	größter Durchmesser \leq 2 cm	T1a	größter Durchmesser \leq 1 cm
T1b	größter Durchmesser $>$ 2 cm aber \leq 3 cm	T1b	größter Durchmesser $>$ 1 cm aber \leq 2 cm
		T1c	größter Durchmesser $>$ 2 cm aber \leq 3 cm
T2	größter Durchmesser $>$ 3 cm aber \leq 7 cm oder Beteiligung des Hauptbronchus \geq 2cm distal der Hauptcarina Invasion der Pleura visceralis Atelektase/obstruktive Pneumonie eines Segments	T2	größter Durchmesser $>$ 3 cm aber \leq 5 cm oder Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina Infiltration der viszeralen Pleura tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
T2a	größter Durchmesser $>$ 3 cm aber \leq 5 cm	T2a	größter Durchmesser $>$ 3 cm aber \leq 4 cm
T2b	größter Durchmesser $>$ 5 cm aber \leq 7 cm	T2b	größter Durchmesser $>$ 4 cm aber \leq 5 cm
T3	größter Durchmesser $>$ 7 cm oder	T3	größter Durchmesser $>$ 5 cm aber \leq 7 cm oder Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale

TNM Klassifikation 7. Auflage		TNM Klassifikation 8. Auflage	
	separate(r) Tumorknoten im gleichen Lappen Atelektase/obstruktive Pneumonie einer Lunge direkte Invasion von: Thoraxwand (incl. Sulcus superior), Zwerchfell, N. phrenicus, Pleura mediastinalis, Perikard Hauptbronchus bis zur Hauptcarina (ohne Infiltration derselben)		Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus oder parietales Perikard zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
T4	separate(r) Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lappen oder Invasion folgender Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Hauptcarina, N. laryngeus recurrens, Ösophagus und Wirbelkörper	T4	größter Durchmesser > 7 cm oder mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N	Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
	N0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen	N0 keine Lymphknotenmetastase(n)
	N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und intrapulmonalen Lymphknoten, inklusive Beteiligung bei direkter Invasion	N1 Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten	N2 Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateralen Skalenus-Lymphknoten oder supraklavikulären Lymphknoten	N3 Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M	Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.	
	M0	keine Fernmetastasen	M0 keine Fernmetastase(n)
	M1	Fernmetastasen	M1 Fernmetastase(n)
	M1a	separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen Pleuraknoten maligner Pleuraerguss maligner Perikarderguss	M1a separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen oder Pleura mit knotigem Befall oder maligner Pleuraerguss oder maligner Perikarderguss
	M1b	extrathorakale Metastase(n)	M1b eine solitäre Fernmetastase(n) in einem solitären extrathorakalen Organ
			M1c mehrere Fernmetastasen (> 1) in einem oder mehreren Organen
Quellen: (17, 18, 3)			
Hinweis: Leere Zellen bedeuten, dass dieses Stadium in der jeweiligen Auflage nicht definiert ist.			

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des NSCLC nach UICC 7 und UICC 8

Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 7				Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8			
Stadium	T	N	M	Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a/b	N0	M0	IA1	T1a(mi) T1a	N0 N0	M0 M0
				IA2	T1b	N0	M0
				IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0	IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a/b	N1	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T2a	N1	M0				
	T2b	N0	M0				
IIB	T2b T3	N1	M0	IIB	1a-c T2a T2b T3	N1	M0
		N0	M0			N1	M0
		N0	M0			N0	M0
IIIA	T1a/b T2a/b T3 T4	N2	M0	IIIA	T1a-c T2a-b T3 T4 T4	N2	M0
		N2	M0			N2	M0
		N1/2	M0			N1	M0
		N0/1	M0			N0	M0
		N0/1	M0			N1	M0
IIIB	T4 jedes T	N2	M0	IIIB	T1a-b T2 a-b T3 T4	N3	M0
		N3	M0			N3	M0
						N2	M0
						N2	M0
				IIIC	T3 T4	N3 N3	M0 M0
IV	jedes T jedes T	jedes N	M1a	IVA	jedes T jedes T	jedes N	M1a
		jedes N	M1b			jedes N	M1b
				IVB	jedes T	jedes N	M1c

Quelle: (19, 20)

Hinweis: Leere Zellen bedeuten, dass dieses Stadium in der jeweiligen Auflage nicht definiert ist.

Abkürzungen: UICC: *Union for International Cancer Control*; T: Tumor; N: Lymphknoten; M: Metastase

Ein wichtiger Faktor sowohl für die Auswahl der Therapie als auch für die Prognose des Krankheitsverlaufs ist der *Performance Status* (PS). Dabei handelt es sich um eine Skala von 0 bis 5, welche den Allgemeinzustand und die Leistungsfähigkeit des Patienten widerspiegelt. Die geeignete Therapie wird in der Regel in Abhängigkeit vom PS des Patienten ausgewählt. (21)

Tabelle 3-4: *Performance Status* – Ausprägungen und deren Beschreibung

ECOG/ WHO-Performance Status	Grad
Normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität	0
Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig	1
Arbeitsunfähig, meist selbstständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50 % bettlägerig	2
Weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, mehr als 50 % bettlägerig	3
100 % bettlägerig, völlig pflegebedürftig	4
Tod	5
Quelle: (22)	
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; WHO: World Health Organisation	

Krankheitsverlauf und stadienspezifisches Überleben beim NSCLC

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten für das Lungenkarzinom allgemein betragen 2014 über alle Stadien und histologischen Subtypen hinweg im Mittel 15 % bei Männern und 20 % bei Frauen. (4) Spezifisch für das NSCLC liegen die Überlebensraten je nach Diagnosezeitraum bei 23,7 % (Diagnose 1988–1997), bei 18,7 % (Diagnose 1998–2006) und 21,5 % (Diagnose 2007–2015). (23)

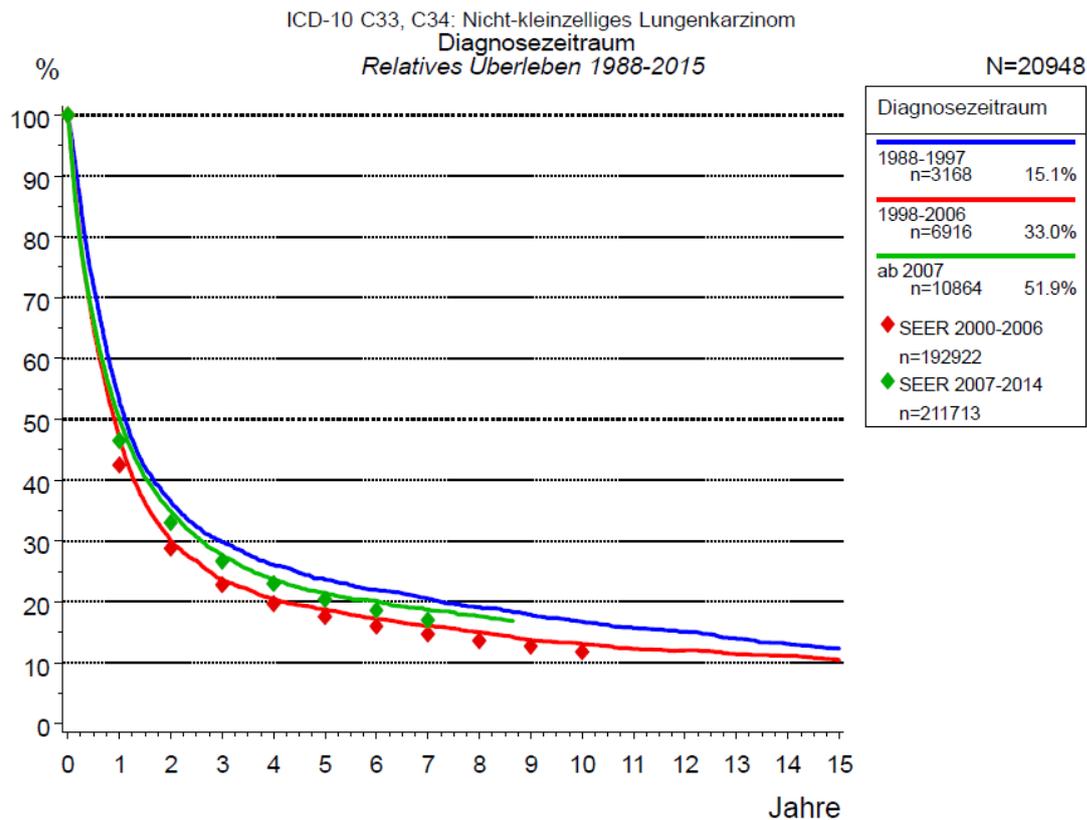


Abbildung 2: Relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach Diagnosezeitraum

Abkürzung: ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; n: Anzahl; SEER: *Surveillance, Epidemiology, and End Results Programm*
Quelle: (23)

In den fortgeschrittenen Stadien (gemäß UICC) des NSCLC liegen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten bei 14,2 % im UICC-Stadium III bzw. bei 4,5 % im Stadium UICC-Stadium IV. Das mediane Überleben für Patienten mit NSCLC im Stadium IV beträgt weniger als ein Jahr. (23) Dies ist bedeutsam, da sich bei der Erstdiagnose die meisten Patienten bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden. (24)

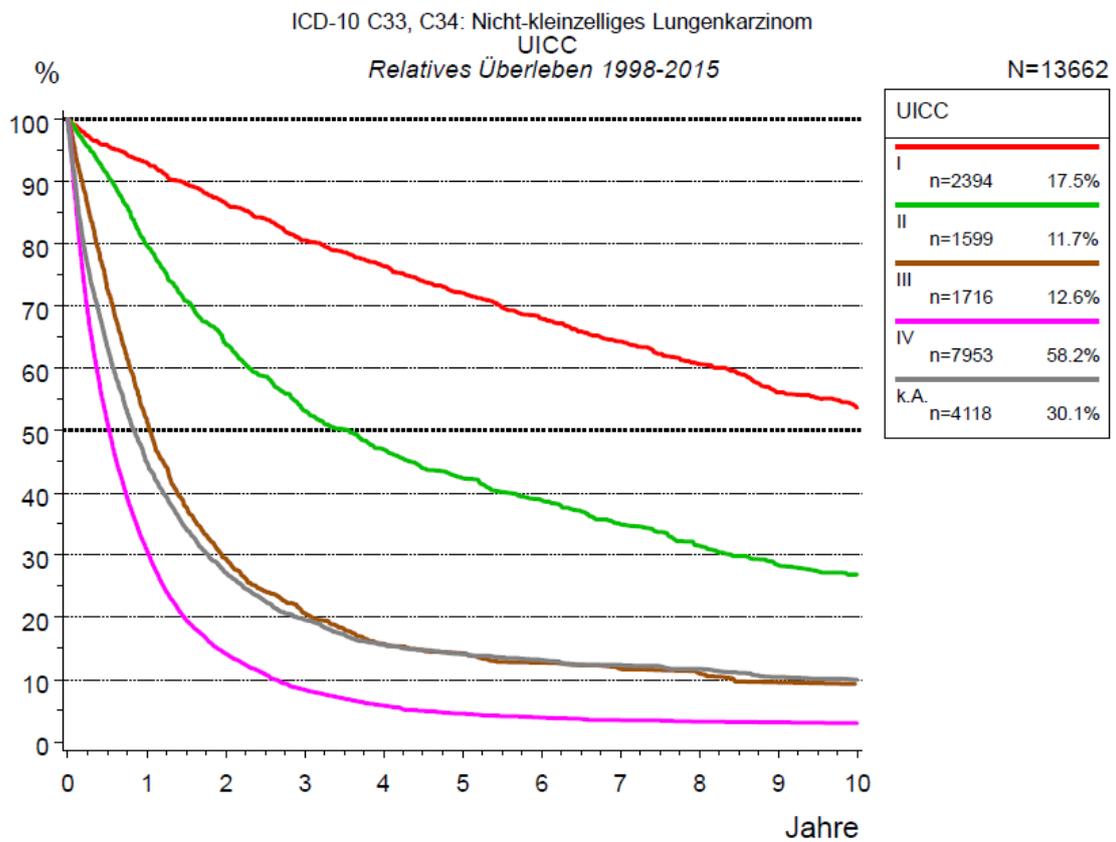


Abbildung 3: Relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach UICC

Abkürzung: ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; n: Anzahl; UICC: Union for International Cancer Control

Quelle: (23)

Molekularpathologische Klassifikation des Lungenkarzinoms

Neben der histologischen bzw. zytologischen Einordnung und dem *Staging* hat die molekularpathologische Klassifikation des Tumorgewebes mittlerweile hohe Bedeutung, da eine Vielzahl onkogener Treibermutationen identifiziert wurde, die im Falle der Therapierbarkeit prognostisch relevant sind. Zudem stehen sie aufgrund ihres Einflusses auf die Signaltransduktion in gesunden Zellen kausal mit deren Transformation in Tumorzellen in Zusammenhang. (25) Treibermutationen, denen eine Kausalität bzw. ein maßgeblicher Einfluss bzgl. der Entwicklung eines NSCLC zugeordnet wird, sind hauptsächlich bei Adeno- und Plattenepithelkarzinomen zu finden. (26)

Die drei häufigsten identifizierten/ bekannten Mutationen beim Adenokarzinom finden sich in den Genen KRAS (*V-KI-RAS2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Onkogen Homolog*), EGFR sowie ALK (anaplastische Lymphomkinase).

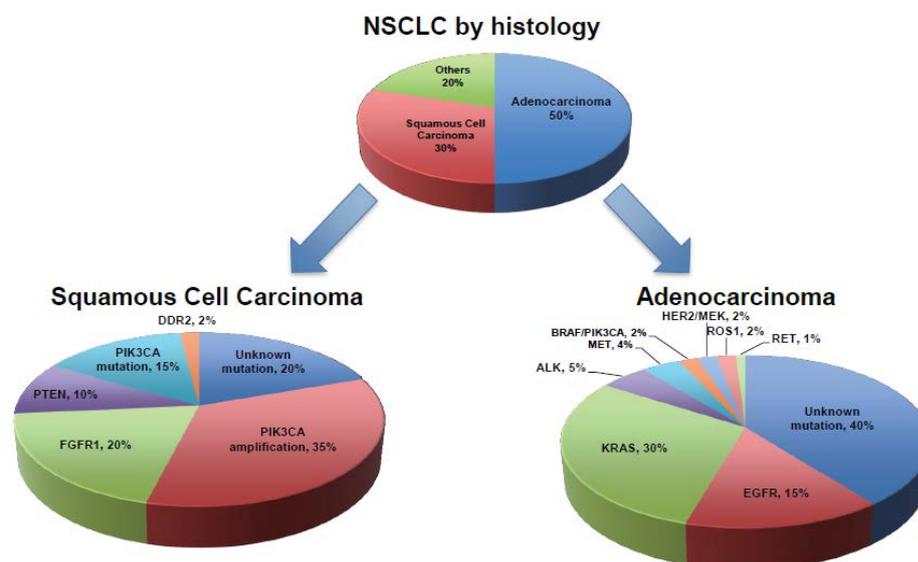


Abbildung 4: NSCLC nach Histologie und Mutationen
Quelle: (27)

Die therapeutische Relevanz der Treibermutationen zeigt sich im Behandlungsalgorithmus der aktuellen S3-Leitlinie „Lungenkarzinom“, die entsprechenden Testungen explizit als therapeutisches Entscheidungskriterium bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen beinhaltet (siehe Abbildung 5). (3) So wird in der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen, alle nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome mit nicht-plattenepithelialer Histologie vor der Erstlinienbehandlung hinsichtlich EGFR-Mutationen (Exonen 18-21), ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen sowie BRAF V600-Mutationen zu testen, soweit keine kurative Therapie mehr möglich ist. Diese Empfehlung gilt auch für Plattenepithelkarzinome bei Personen, die nie geraucht haben bzw. bei Personen mit geringem Tabakkonsum. Zusammenfassend sind die genannten Treibermutationen, die entsprechend der Leitlinie die Mindestanforderung für eine molekularpathologische Untersuchung darstellen, als spezifische Population des NSCLC anzusehen.

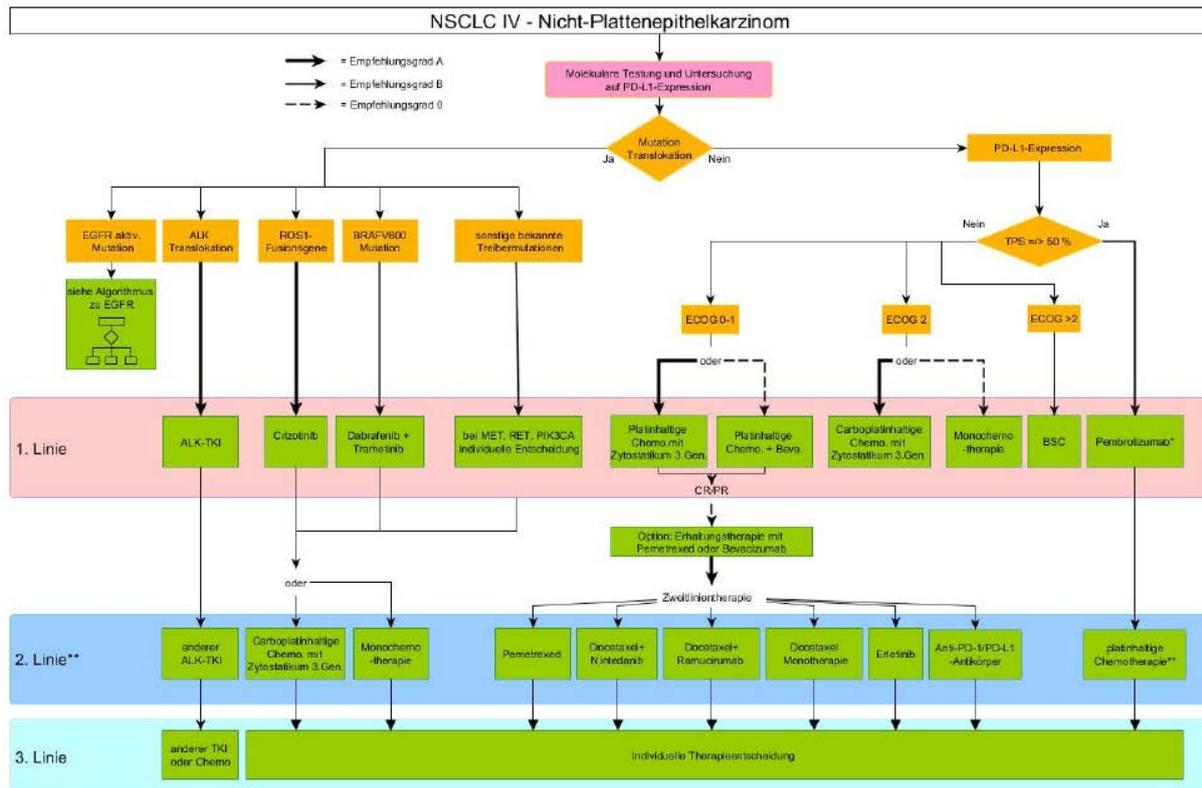


Abbildung 5: Therapie des nicht-kleinzelligen Nicht-Plattenepithelkarzinoms im Stadium IV/ IIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)

* Die Systemtherapie nach Erstlinienbehandlung mit Pembrolizumab erfolgt nach den Kriterien der Erstlinien-Chemotherapie.

** Grundsätzlich gilt, dass bei Nachweis einer therapierbaren molekularen Veränderung auch im Falle eines Tumorprogresses unter Berücksichtigung von Resistenzmechanismen eine zielgerichtete Systemtherapie zu präferieren ist. Für die aufgeführten Optionen der Zweitlinientherapie und deren möglicher Präferenzierung sind die Ausführungen im Leitlinientext zu berücksichtigen.

BSC: *Best Supportive Care*; CR: *Complete Remission*; PR: *Partielle Remission*

Quelle: (3)

EGFR-Mutationen

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Dacomitinib lautet „*Vizimpro als Monotherapie wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, epidermal growth factor receptor, EGFR).*“ (28)

Wie in Modul 2 beschrieben, können Fehlregulierungen des EGFR Signalweges (z. B. durch Überexpression) Tumorprozesse (z. B. Proliferation, Angiogenese) fördern. Durch die Inaktivierung der Signalwege werden die tumorfördernden Prozesse unterbunden und letztendlich ein Überleben der Zelle verhindert. EGFR-Mutationen treten bei ungefähr 15 %

der Adenokarzinome auf. Überdurchschnittlich häufig betroffen sind Frauen, Asiaten und Nichtraucher. (29)

Eine spezifische Zulassung bei aktivierenden EGFR-Mutationen besitzen die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib. (30) Die Detektion einer EGFR-Mutation hat, wie in Abbildung 5 dargestellt, unmittelbar therapeutische Relevanz.

Darüber hinaus ist nicht nur die EGFR-Mutation als solche ein therapeutisches Entscheidungskriterium. Wie in Abbildung 6 dargestellt, sind als weitere Kriterien auch die spezifische Deletion sowie der *Performance Status* der Patienten entscheidungsrelevant.

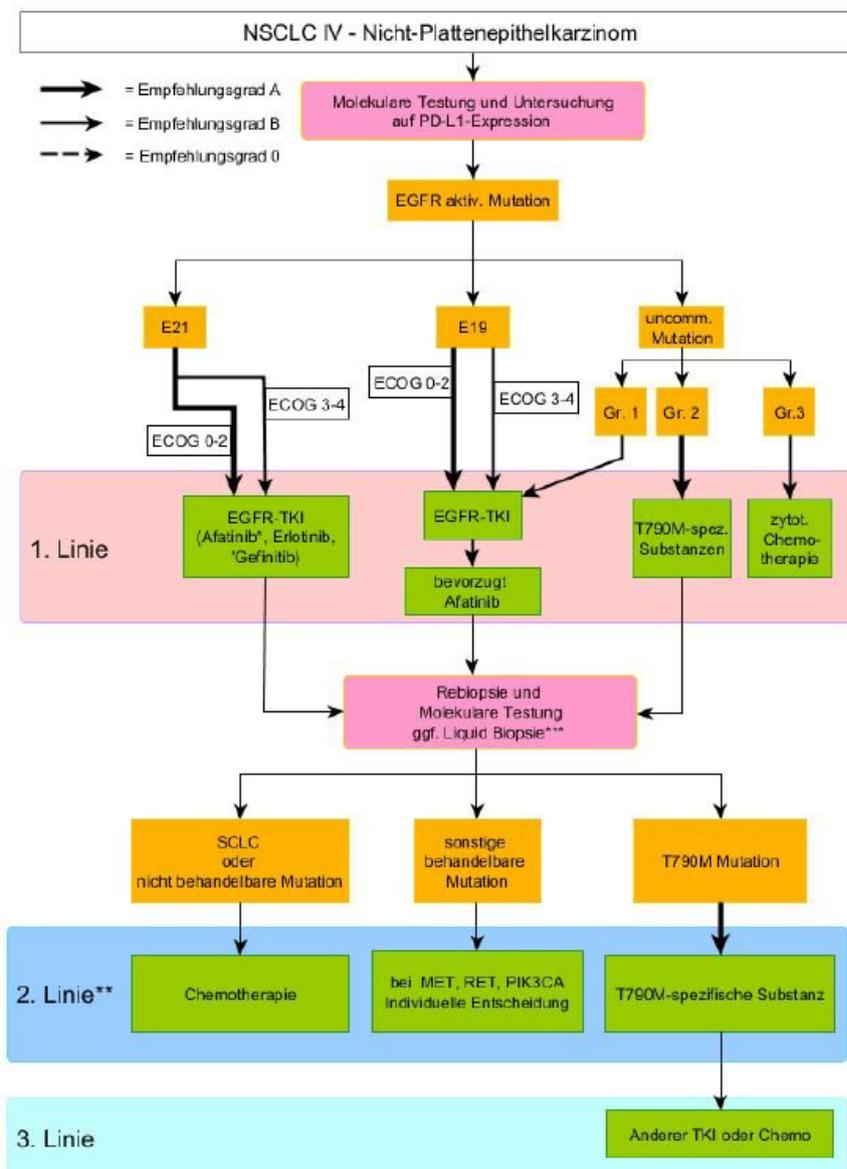


Abbildung 6: Therapie des nicht-kleinzelligen Nicht-Plattenepithelkarzinoms mit EGFR aktivierenden Mutationen im Stadium IV/ IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)
 Quelle: (3)

Zugelassene Therapien im Anwendungsgebiet des NSCLC mit EGFR-aktivierenden Mutationen

Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC sollte eine systemische Therapie angeboten werden. (31) Eine Zulassung zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit EGFR-aktivierenden Mutationen in der Erstlinie besitzen unspezifische Chemotherapien (z. B. Platin-haltige Verbindungen, Taxane, oder Pyrimidin-Analoga) sowie zielgerichtete Substanzen (TKI oder Antikörper). Der seit dem 15. Februar 2016 zugelassene monoklonale Antikörper Necitumumab, welcher zielgerichtet den EGFR-Signalweg blockiert, wird seit dem 01. Februar 2017 aufgrund fehlender Einigung bezüglich des Erstattungsbetrages nicht mehr in Deutschland vertrieben. (32) Dabei ist zu beachten, dass die Zielpopulation in einigen Anwendungsgebieten zwar eingeschlossen, aber nicht explizit genannt ist.

Empfehlungen der Leitlinien zur Erstlinienbehandlung des NSCLC mit EGFR-aktivierenden Mutationen

Basierend auf dem Zulassungsstatus der derzeit verfügbaren zielgerichteten Behandlungsoptionen sowie der Wirkung an verschiedenen molekularen *Targets*, wie z. B. EGFR, ALK oder ROS1, ist eine Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus vor der therapeutischen Entscheidungsfindung von maßgeblicher Bedeutung. Dies spiegelt sich ebenso in den nationalen und internationalen Leitlinien zum NSCLC, wie z. B. der deutschen S3-Leitlinie oder der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), wider. (33-36, 19, 37, 38, 31, 3)

Allerdings zeigt sich anhand von Registerdaten, dass zwischen den Handlungsempfehlungen der Leitlinien und der klinischen Praxis noch eine Lücke klafft. In Deutschland erfasst das CRISP-Register, eine nationale, klinische Plattform zur Dokumentation repräsentativer Daten für das fortgeschrittene und metastasierte NSCLC, die molekulare Testung, die Abfolge von Therapiesequenzen und anderen Therapiemodalitäten sowie die Konsequenz der Behandlung zum Beispiel hinsichtlich der Lebensqualität. Von allen 823 eingeschlossenen NSCLC-Patienten im CRISP-Register wurden insgesamt 517 Patienten (62,8 %) vor dem Beginn der Erstlinienbehandlung und vor der Initiierung nachfolgender Behandlungen auf eine EGFR-Mutation getestet. Schließlich blieb eine Testung bei mehr als einem Drittel (37,2 %) der Patienten aus. Vergleicht man hingegen die Testrate anderer Biomarker (ROS1: 45,6 %; PD-L1: 33,3 %), so zeigt sich, dass eine Testung auf eine EGFR-Mutation prozentual häufiger durchgeführt wird. (39)

Die Empfehlungen der nationalen als auch die internationalen klinischen Leitlinien zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit NSCLC und EGFR-aktivierenden Mutationen sind in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Leitlinienempfehlungen zur Erstlinienbehandlung des NSCLC mit EGFR-aktivierenden Mutationen

Leitlinie	Empfehlungen
<i>American College of Chest Physicians (ACCP) (35)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib • Gefitinib
<i>Alberta Health Services (AHS) (33)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib
<i>American Society for Clinical Oncology (ASCO) (37)</i>	Patienten mit <i>Performance Status</i> 0–2: <ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib • Afatinib • Gefitinib
<i>Cancer Care Ontario (CCO) (40)</i>	Patienten mit <i>Performance Status</i> 0–2: <ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib • Afatinib • Gefitinib
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO) (19)	<ul style="list-style-type: none"> • Osimertinib • Erlotinib • Afatinib • Gefitinib
Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) (3)	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ECOG 0–2: ein EGFR-TKI <ul style="list-style-type: none"> ◦ Mutation in Exon 19: bevorzugt Afatinib • Patienten mit ECOG 3–4: ein EGFR-TKI
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) (20)	Patienten mit <i>Performance Status</i> 0-1: <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib • Erlotinib (+ Bevacizumab) • Afatinib
<i>European Society for Medical Oncology (ESMO) – 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer (34)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ein EGFR-TKI
<i>European Society for Medical Oncology (ESMO) – Clinical Practice Guidelines (31)</i>	Patienten mit <i>Performance-Status</i> 0–4: <ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib • Afatinib • Gefitinib • Dacomitinib • Osimertinib • Gefitinib/ Carboplatin/ Pemetrexed

Leitlinie	Empfehlungen
<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (36)</i>	Patienten mit <i>Performance Status</i> 0–4: <ul style="list-style-type: none"> • Osimertinib (bevorzugt) • Erlotinib • Afatinib • Gefitinib • Dacomitinib Bei Diagnose einer EGFR-Mutation während der Erstlinientherapie mit einer Chemotherapie wird diese unterbrochen und die Behandlung mit einem oben genannten TKI fortgesetzt.
<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (41-43)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib • Afatinib • Gefitinib
<i>Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) (38)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib (± Bevacizumab) • Afatinib • Gefitinib • Dacomitinib • Osimertinib
Abkürzungen: ACCP: <i>American College of Chest Physicians</i> ; AHS: <i>Alberta Health Services</i> ; ASCO: <i>American Society for Clinical Oncology</i> ; CCO: <i>Cancer Care Ontario</i> ; DGHO: <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie</i> ; DGP: <i>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin</i> ; DKG: <i>Deutsche Krebsgesellschaft</i> ; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; EGFR: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> ; ESMO: <i>European Society for Medical Oncology</i> ; NCCN: <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; NICE: <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> ; SEOM: <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> ; TKI: <i>Tyrosinkinase-Inhibitor</i>	

Zusammenfassend empfehlen die nationalen sowie auch internationalen Leitlinien zur Erstlinienbehandlung mit EGFR-Mutation übereinstimmend eine Behandlung mit TKIs der ersten (Erlotinib oder Gefitinib), zweiten (Afatinib) oder dritten (Osimertinib) Generation. (33-35, 40, 36, 19, 37, 38, 41-43, 31, 3) In den Leitlinien der ESMO (*Clinical Practice Guidelines*), SEOM und NCCN wird außerdem sogar bereits Dacomitinib zur Erstlinienbehandlung des NSCLC mit EGFR-aktivierenden Mutationen empfohlen. (36, 38, 31) Das Fehlen einzelner TKIs in den älteren Leitlinien ist damit zu erklären, dass zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Leitlinien diese TKIs noch nicht bzw. erst kürzlich zugelassen wurden.

Die bereits vor Einführung der zielgerichteten TKI verfügbaren Chemotherapien weisen zur palliativen Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC meist lediglich eine geringfügige Verlängerung der Überlebenszeit auf. Zudem besitzen diese eine eher unspezifische Wirksamkeit. Folglich werden beim fortgeschrittenen NSCLC mit Treibermutation die gängigen Chemotherapieregime nicht mehr zur Erstlinienbehandlung empfohlen und kommen erst in späteren Therapielinien in Betracht. (19)

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.

Das Anwendungsgebiet von Dacomitinib bezieht sich auf die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR-aktivierenden Mutationen. (28)

Zum Zeitpunkt der Diagnose weisen die meisten Patienten mit NSCLC bereits ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium (Stadium III oder IV) auf (44), was durch die schleichende Entwicklung der Erkrankung sowie die unspezifischen Symptome im frühen Krankheitsstadium bedingt ist. (45) Trotz des Fortschrittes und des Paradigmenwechsels in den letzten Jahren hin zu personalisierten Therapien mittels molekularer und klinischer Biomarker, ist eine Heilung des NSCLC in diesem Therapiestadium weiterhin nicht in Sicht, sodass es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine palliative Therapiesituation handelt. (46)

EGFR-aktivierende Mutationen nehmen in Abhängigkeit der Ethnizität, des Geschlechtes, des histologischen Subtyps sowie einer möglichen Raucherhistorie einen Anteil von ungefähr 5–50 % aller NSCLC-Fälle ein. So treten EGFR-Mutationen häufiger bei Frauen, Nichtrauchern, asiatischen Patienten und bei Tumoren mit Adenokarzinom-Histologie auf. (47-50) Die häufigsten EGFR-aktivierenden Mutationen stellen dabei die Deletion in Exon 19 (Del19) sowie die Substitution in Exon 21 (L858R-Substitution) dar. Diese machen in Abhängigkeit der zugrunde liegenden Quelle zwischen 83–85 % aller EGFR-Mutationen aus. (51, 52)

Der palliative Charakter spiegelt sich vor allem in den niedrigen Überlebensraten bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen wider. So konnte anhand einer Studie von Lin et al. aus dem Jahr 2016 gezeigt werden, dass bei Patienten mit EGFR-Mutationen, welche mit einem TKI der ersten Generation (Erlotinib oder Gefitinib) zwischen 2002 und 2009 im Dana-Farber Cancer Institute behandelt wurden, die Überlebensrate nach fünf Jahren gerade noch 14,6 % betrug. (53) Vergleicht man die 5-Jahres-Überlebensrate des EGFR mit der des NSCLC im Allgemeinen anhand der Daten des Tumorregisters München (Stadium III: 14,2 %; Stadium IV: 4,5 %) bzw. den Auswertungen der US SEER Datenbank aus dem Jahr 2007 bis 2013 (Stadium IV: 5,2 %), so liegt diese geringfügig höher. (54, 23) Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Studie von Lin et al. zum einen 22,6 % an Patienten mit Stadium I-III umfasst und zum anderen die Patienten bereits ausschließlich mit zielgerichteten Therapien behandelt wurden, welche im Vergleich zu den herkömmlichen Chemotherapien eine Krankheitsprogression hinauszögern. (53) Unabhängig davon ist die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit EGFR-Mutationen mit circa 15 % sehr niedrig, sodass ein hoher Bedarf an überlebensverlängernden Therapieoptionen besteht.

Unter Berücksichtigung der zuvor kurz skizzierten Behandlungssituation sowie der Schwere und des palliativen Charakters der Erkrankung, besteht der hohe therapeutische Bedarf bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und EGFR-aktivierenden Mutationen hinsichtlich einer:

- Verlängerung des Gesamtüberlebens
- Hinauszögerung der Krankheitsprogression und dem damit einhergehenden späteren Bedarf einer Chemotherapie
- Symptomkontrolle und Erhalt der Lebensqualität

Die verschiedenen Aspekte werden nachfolgend unter Berücksichtigung der derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen beschrieben.

Mortalität

Verlängerung der Überlebensdauer

Bisher konnte keiner der verfügbaren TKIs der ersten und zweiten Generation auf Basis der gesamten Studienpopulation bei Patienten mit EGFR-Mutation (del19 und L858R-Substitution) im Vergleich zu einer Chemotherapie einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zeigen. Allerdings wies die überwiegende Anzahl an Studien einen numerischen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens (*Overall survival*; OS) für den TKI im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Chemotherapie auf. (55-63)

Der EGFR-TKI der zweiten Generation, Afatinib, wurde in der Phase-IIb-Studie LUX-Lung 7 mit dem EGFR-TKI der ersten Generation, Gefitinib, verglichen. Das mediane Gesamtüberleben betrug 27,9 Monate (Afatinib) bzw. 24,5 Monate (Gefitinib) und war somit vergleichbar zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR = 0,86 (95 %-KI [0,66; 1,12]); p = 0,2580). (64)

Darüber hinaus zeigen aktuelle Beobachtungs- bzw. retrospektive Studien aus Deutschland, Frankreich oder China, dass die Überlebensraten bei Patienten mit NSCLC und EGFR-aktivierender Mutation, die mit den derzeit verfügbaren TKIs oder Chemotherapien behandelt werden, immer noch niedrig sind. In diesen Studien lag das mediane Gesamtüberleben bei Patienten, die mit TKIs behandelt wurden, zwischen 16,9 und 17,9 Monaten im Vergleich zu 13,1 bis 15,4 Monaten bei Patienten, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden. (65-68)

Zusammenfassend zeigt die derzeitige Versorgungssituation, dass das Gesamtüberleben bisher immer noch nicht mit den zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten ausreichend verlängert werden kann. Folglich existiert weiterhin ein großer Bedarf an zielgerichteten Behandlungsoptionen, die eine Überlebensverlängerung gegen ein breites Spektrum an Mutationssubtypen erwirken können.

Morbidität

Hinauszögerung einer Krankheitsprogression sowie Symptomkontrolle

Bei Betrachtung des Progressionsfreien Überlebens (PFS) konnte auf Basis der TKI-Studien zur Erstlinienbehandlung bei EGFR-aktivierenden Mutationen im Vergleich zu Chemotherapien eine Verbesserung gezeigt werden. Während das mediane progressionsfreie Überleben in den Chemotherapie-Behandlungsgruppen bei Patienten mit EGFR-Mutation zwischen 4,6 Monaten und 6,9 Monaten lag, betrug dieses bei TKI-Behandlung (Afatinib, Erlotinib und Gefitinib) zwischen 8,4 und 13,7 Monaten. (69-72, 59, 73-75, 61, 76, 77, 63) Osimertinib zeigte darüber hinaus in der FLAURA-Studie gegenüber der Standardtherapie (Gefitinib oder Erlotinib) ein PFS von 16,5 gegenüber 11,0 Monaten. (78) Der EGFR-TKI der zweiten Generation, Afatinib, wies in der LUX-Lung 7 Studie ein verbessertes medianes PFS sowie *Objective response rate* (ORR) im Vergleich zu Gefitinib auf. (73, 64)

Die meisten Patienten erfahren eine Krankheitsprogression nach der Erstlinienbehandlung. Eine Krankheitsprogression ist auch verbunden mit der Entwicklung einer Resistenz gegenüber EGFR-TKIs. (79) Im Falle des Eintretens einer T790M-Mutation, ist die empfohlene Zweitlinientherapie Osimertinib. Für Patienten ohne T790M-Mutation kann ein weiterer TKI oder eine Chemotherapie infrage kommen. (80, 81, 52, 82) Bei Patienten, die Osimertinib als Erstlinienbehandlung erhalten haben, sind die nachfolgenden, zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten auf eine Chemotherapie beschränkt. Zudem wird derzeit vermutet, dass eine Erstlinienexposition mit einem TKI der dritten Generation nicht den Erwerb einer *de novo* Resistenz gegenüber diesem verzögert. Vielmehr besitzen die Zellen mit einer erworbenen Resistenz gegenüber dem TKI der dritten Generation (Osimertinib) eine Kreuzresistenz gegenüber allen anderen TKIs (erste Generation: Gefitinib und Erlotinib; zweite Generation: Afatinib und Dacomitinib). Dies könnte bei Bestätigung bedeutende klinische Implikationen zur Folge haben, da nach Therapie mit einem TKI der dritten Generation keine zielgerichteten Behandlungsoptionen mehr zur Verfügung stehen. (83)

Hinsichtlich der krankheitsbezogenen Symptomatik konnte unter den TKIs eine Verbesserung bei Patienten mit EGFR-aktivierender Mutation gegenüber den Chemotherapien gezeigt werden. (84) Innerhalb der TKIs zeigte sich für den allgemeinen Gesundheitszustand kein Unterschied zwischen Afatinib und Gefitinib in der LUX Lung 7-Studie. (73) Eine vergleichbare Symptomatik ergab sich zudem in den Auswertungen zur FLAURA-Studie für Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib und Gefitinib. (85)

Insgesamt besteht weiterhin der Bedarf an neuen Therapieoptionen, die zum einen zu einer verbesserten Symptomkontrolle führen sowie auch eine Krankheitsprogression soweit wie möglich hinauszögern können. Unter Berücksichtigung der Resistenzentwicklung ist dies von besonderer Bedeutung, um den Patienten so lange wie möglich eine zielgerichtete Behandlung anbieten zu können.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Erhaltung der Lebensqualität

Da sich die Patienten im vorliegenden Indikationsgebiet in einer palliativen Therapiesituation befinden, besteht über den Beobachtungszeitraum fast ausschließlich die Möglichkeit einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ziel muss folglich der Erhalt der Lebensqualität über einen möglichst langen Zeitraum sein.

Nebenwirkungen

Verminderung der Therapienebenwirkungen

Das Verträglichkeitsprofil von Chemotherapie-Schemata wird generell schlechter toleriert im Vergleich zu dem der TKIs. Die Rate an unerwünschten Ereignissen Grad ≥ 3 betrug in der Chemotherapie-Behandlungsgruppe der EGFR-TKI-Zulassungsstudien zur Erstlinienbehandlung zwischen 48 % und 67 %. Zwischen 12 % und 23 % der Patienten mit Chemotherapie brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. (59, 75, 61) Chemotherapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse tragen somit wesentlich zur Belastung für Patienten mit fortgeschrittenem EGFR-Mutation-positivem NSCLC bei. Folglich ist die Verzögerung der Einleitung einer Chemotherapie – bedingt durch neue Therapieoptionen, die eine Krankheitsprogression hinauszögern, ein wichtiges Ziel, das beim Vergleich der Behandlungsoptionen zu berücksichtigen ist.

Die Sicherheitsprofile für Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib stimmen mit dem Klassenprofil der EGFR-TKIs überein. EGFR-TKIs sind mit einer höheren Rate an behandlungsbedingten Symptomen wie Ausschlag und Diarrhoe assoziiert als eine Chemotherapie, aber weisen im Gegensatz eine geringere Rate an Neutropenien auf. (59, 75, 61)

Schlussfolgerung

Insgesamt besteht bei Patienten mit EGFR-aktivierenden Mutationen ein großer Bedarf an neuen Therapieoptionen, die sowohl das Gesamtüberleben verlängern als auch eine Krankheitsprogression signifikant hinauszögern, um damit einhergehend die Symptomatik der Patienten zu reduzieren, die Lebensqualität der Patienten zu erhalten sowie durch Hinauszögerung der Krankheitsprogression die Initiierung einer potentiellen nachfolgenden Chemotherapie in der Behandlungsabfolge weiter nach hinten zu verschieben. Eine sorgfältig geplante Behandlungsstrategie bei der Diagnose kann den Patienten einen möglichst langen Erhalt einer zielgerichteten Therapie ermöglichen.

Mit Dacomitinib steht aufgrund der irreversiblen und simultanen Inhibition mehrerer ErbB-Tyrosinkinasen ein wirksamerer TKI verglichen mit den TKIs der ersten Generation zur Erstlinienbehandlung zur Verfügung. In der Zulassungsstudie ARCHER 1050 weist Dacomitinib eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens um 7,3 Monate (Median) bei Patienten mit den EGFR-Mutationen del19 und L858R im Vergleich zu einem der derzeitigen therapeutischen Standards Gefitinib, TKI der ersten Generation, auf. Neben den positiven Ergebnissen zum Gesamtüberleben konnte unter Dacomitinib ebenfalls eine Hinauszögerung der Krankheitsprogression beobachtet werden. (86, 87)

Dacomitinib besitzt ein typisches Nebenwirkungsprofil der EGFR-TKI (55, 80, 56, 60), das mit Dosismodifikationen und unterstützenden Therapien behandelt werden kann. (87) Dies bestätigt sich in den gesonderten Auswertung von Mok et al. zu den unerwünschten Ereignissen nach Dosisreduktion, in denen sich sowohl eine Senkung der Inzidenz als auch des Schweregrades der unerwünschten Ereignisse nach Dosisreduktion ergab, einschließlich einer CTCAE Grad ≥ 3 Diarrhö (11,3 % vor vs. 4,0 % nach Dosisreduktion), Dermatitis akneiformis (15,3 % vor vs. 6,7 % nach Dosisreduktion), Stomatitis (3,3 % vor vs. 2,7 % nach Dosisreduktion) und Paronychie (7,3 % vor vs. 4,7 % nach Dosisreduktion). (88)

Die Erstlinienbehandlung mit Dacomitinib hat klare und klinisch bedeutsame Wirksamkeitsvorteile gezeigt, die eine Verlängerung der zielgerichteten Therapie über mehrere Therapielinien ermöglicht. Die Verbesserung des Progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens bietet den Patienten unter der Behandlung mit Dacomitinib im Vergleich zu den derzeitigen TKIs der ersten oder zweiten Generation einen längeren Zeitraum der Krankheitskontrolle vor Initiierung einer Chemotherapie.

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.

Das Anwendungsgebiet von Dacomitinib lautet wie folgt:

„Vizimpro als Monotherapie wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, epidermal growth factor receptor, EGFR).“ (28)

Das Anwendungsgebiet umfasst somit Patienten mit nicht-vorbehandeltem fortgeschrittenem NSCLC und EGFR-aktivierenden Mutationen im Stadium IIIB und IV (nach UICC), die nicht mehr kurativ behandelt werden können.

Für Deutschland liegen bundesweite epidemiologische Daten spezifisch zum nicht-vorbehandelten, fortgeschrittenen NSCLC und EGFR-aktivierenden Mutationen nicht vor, daher beziehen sich die allgemeinen Darstellungen zur Prävalenz, Inzidenz, und Mortalität zunächst auf das Lungenkarzinom in der Gesamtheit, bevor später auf die detaillierte Zielpopulation eingegangen wird.

In der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, *German Modification* (ICD-10-GM), wird das Lungenkarzinom unter der Kategorie C33-34 („Bösartige Neubildung der Trachea“; „Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“) kodiert.

Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Aktuelle Daten zur bundesweiten 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland liegen vom Robert Koch-Institut bis zum Jahr 2014 vor, eine Prognose für die Zukunft wird dort nicht angegeben. (89, 4) Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet hier die Zahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt lebenden Personen, die innerhalb der 5 zurückliegenden Jahre neu an einem Lungenkarzinom erkrankten. Im Jahr 2014 betrug diese Prävalenz bei Männern $n = 49.435$ und bei Frauen $n = 32.085$, für beide Geschlechter zusammen $n = 81.520$ (siehe auch Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 – 34) gemäß Altersgruppen und Geschlecht aus den Jahren 2012, 2013 und 2014

Altersgruppen	2012		2013		2014	
	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich
0 – 44	853	704	797	666	763	605
45 – 54	4.087	4.545	4.102	4.433	4.059	4.304
55 – 64	8.162	12.051	8.634	12.385	8.896	12.418
65 – 74	9.704	18.658	9.972	18.157	10.238	17.588
75 +	7.606	14.230	7.913	14.421	8.129	14.520
5-Jahres-Prävalenz	30.412	50.188	31.418	50.062	32.085	49.435
5-Jahres-Prävalenz Gesamt	80.600		81.480		81.520	
Quelle: (89)						

Die Altersgruppen der 65- bis 74-Jährigen weisen sowohl bei Männern als auch bei Frauen die höchsten 5-Jahres-Prävalenzen auf. Während man bei Frauen zwischen 2012 und 2014 eine Zunahme der 5-Jahres-Prävalenz beobachten kann, nimmt diese im gleichen Zeitraum bei den Männern geringfügig ab (siehe Tabelle 3-6).

Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Nach der neuesten Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKIs aus dem Jahr 2017 ist das Lungenkarzinom bei Männern die zweithäufigste und bei Frauen die dritthäufigste Krebsneuerkrankung. (4)

Im Jahr 2014 lag die Zahl der Neuerkrankungen für Männer bei 34.560 und für Frauen bei 19.280, für beide Geschlechter zusammen bei 53.840 (siehe Tabelle 3-7). (4)

Tabelle 3-7: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 – 34)

	2013		2014		Prognose für 2018	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich
Lungenkarzinom ICD-10 C33-34	35.310	19.200	34.560	19.280	33.700	22.000
Gesamt	54.510		53.840		55.700	
Quelle: (4)						

Wird die Zahl der Neuerkrankungen über die letzten Jahre altersstandardisiert betrachtet, so ist seit Ende der 1990er Jahre eine abnehmende Tendenz bei Männern und eine ansteigende Tendenz bei Frauen zu verzeichnen. Dies lässt sich auf die bereits länger zurückliegenden unterschiedlichen Entwicklungen der Rauchgewohnheiten der beiden Geschlechter zurückführen (siehe Abbildung 7). Laut RKI wird sich diese Entwicklung in der Zukunft fortsetzen.

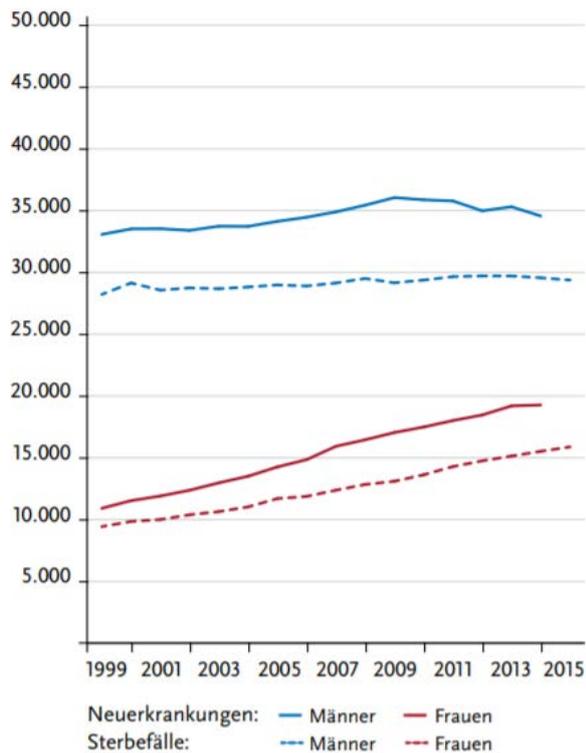


Abbildung 7: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2014/ 2015

Quelle: (4)

Das mittlere Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms lag 2014 bei 70 Jahren für Männer und bei 69 Jahren für Frauen. Insgesamt steigt das Lungenkrebsrisiko mit zunehmendem Alter an. Die Altersgruppe der 80- bis 84-jährigen Männer ist am stärksten von bösartigen Neubildungen der Trachea, den Bronchien oder der Lunge betroffen. Bei Frauen sind es die Altersgruppen 65 – 69 Jahre und 70 – 74 Jahre. Die altersspezifischen Neuerkrankungsraten sind in Abbildung 8 dargestellt.

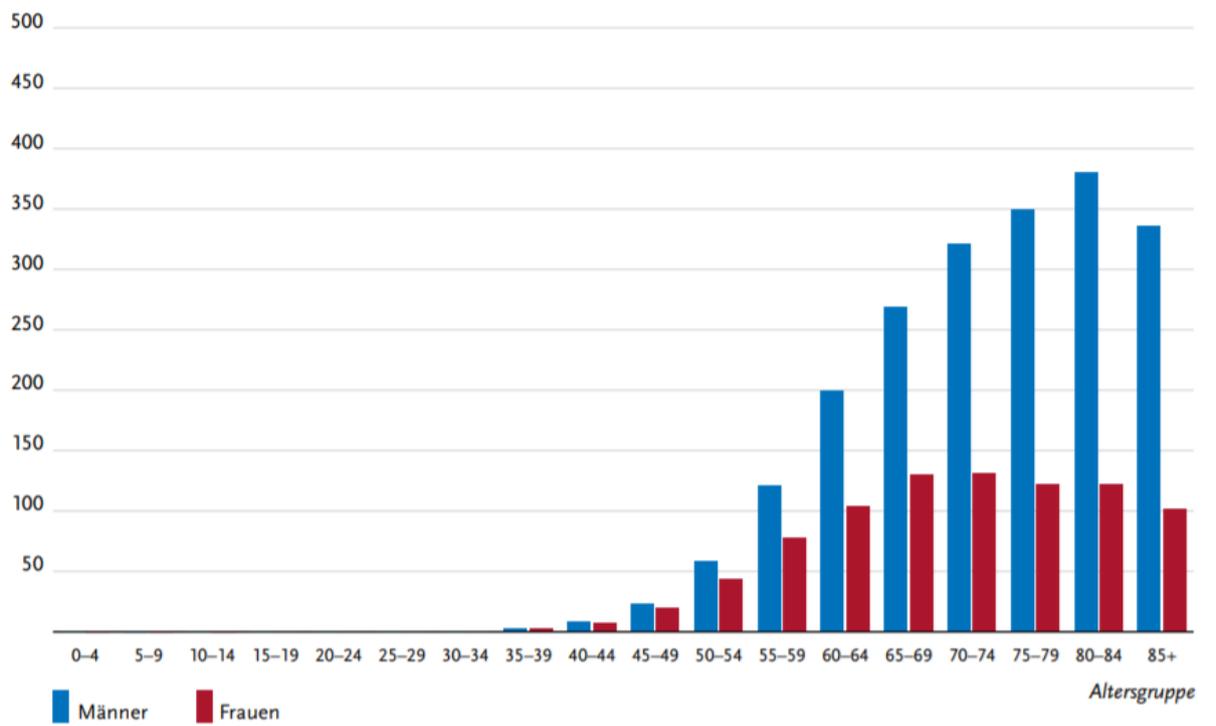


Abbildung 8: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33 – 34) in Deutschland, 2013 – 2014

Quelle: (4)

Mortalität beim Lungenkarzinom

Im Jahr 2015 verstarben 45.259 Personen an einem Lungenkarzinom (29.378 Männer und 15.881 Frauen; ICD-10 C33 – 34). (90) Wie in Abbildung 9 dargestellt, steigen die Mortalitätsraten für Frauen in Deutschland an. Die Mortalitätsraten der Männer sind in den letzten Dekaden leicht rückläufig. (4)

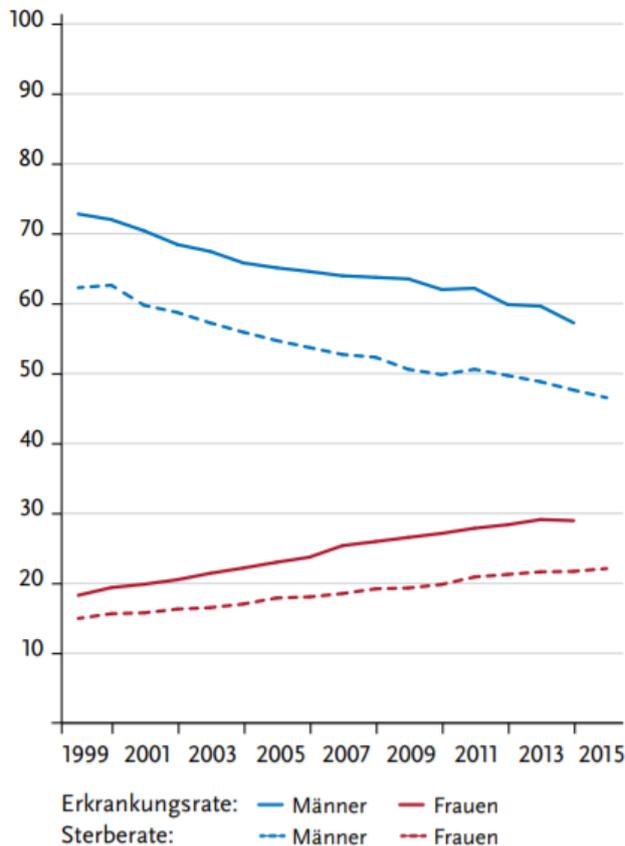


Abbildung 9: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2014/ 2015

Quelle: (4)

Das Überleben der Patienten ist abhängig vom Stadium, in dem die Erkrankung diagnostiziert wird. Basierend auf einer Auswertung des Tumorregisters München (TRM) beträgt das relative Überleben von Patienten mit Lungenkarzinom im Stadium III bzw. IV nach einem Jahr nur 51 % bzw. 29 %. (91) Beim relativen Überleben wird die beobachtete Rate durch die erwartete Überlebensrate einer nicht krebserkrankten Population dividiert. Somit wird nur NSCLC-bedingtes Versterben berücksichtigt. Für Patienten mit NSCLC im Stadium III bzw. IV beträgt das relative Überleben nach einem Jahr nur 51 % bzw. 31 % (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Beobachtetes und relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach UICC im Zeitraum 1998 – 2015 (N = 13.514)

UICC										
Jahre	I (n = 2.394)		II (n = 1.599)		III (n = 1.716)		IV (n = 7.953)		k. A. (n = 4.118)	
	Beob. %	Rel. %	Beob. %	Rel. %	Beob. %	Beob. %	Rel. %	Beob. %	Rel. %	Beob. %
0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
1	91,2	93,0	78,3	79,8	50,5	51,7	30,1	30,8	43,5	44,9
2	83,2	86,5	61,4	63,9	28,2	29,4	13,6	14,1	25,5	27,1
3	75,8	80,6	50,1	53,1	19,4	20,7	7,9	8,4	17,9	19,6
4	70,4	76,4	43,5	47,0	14,5	15,7	5,4	5,8	13,8	15,6
5	64,8	72,0	38,3	42,4	12,9	14,2	4,2	4,5	12,2	14,1
6	59,8	68,0	34,3	38,8	11,3	12,7	3,5	3,9	11,0	13,1
7	55,2	64,3	30,1	34,9	10,1	11,7	3,1	3,5	10,1	12,3
8	50,8	60,7	26,7	31,5	9,4	11,0	2,8	3,2	9,3	11,7
9	45,8	56,1	23,4	28,4	8,0	9,6	2,6	3,1	8,1	10,4
10	42,8	53,7	21,6	26,9	7,4	9,3	2,5	3,0	7,6	9,9

Quelle: (23)
Abkürzungen: beob.: beobachtetes Überleben; rel.: relatives Überleben; UICC: *Union Internationale Contre le Cancer*

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.

Eine Prognose, inwieweit sich die Inzidenz des Lungenkarzinoms innerhalb der nächsten Jahre verändern wird, wurde basierend auf der Methodik aufgebaut, welche bereits im Nutzenbewertungsdossier zu Ceritinib verwendet wurde. (92) Die Vorausberechnung basiert somit auf publizierten Daten des Robert Koch-Instituts. (4) Die Schätzung für die Jahre 2019 – 2024 erfolgt dabei anhand der durch das Institut angegebenen rohen Erkrankungsdaten für die Jahre 2013, 2014 und der Prognose für 2018 sowie der aktuellen Bevölkerungsvorausberechnungen des Statistischen Bundesamtes (Variante G1-L1-W2015: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung). (93)

Die unterschiedliche Entwicklung der Inzidenzen zwischen Männern und Frauen lässt sich auf die bereits länger zurückliegenden Entwicklungen der Rauchgewohnheiten der beiden Geschlechter zurückführen (siehe Abbildung 7). Laut RKI wird sich diese Entwicklung in der Zukunft noch fortsetzen. (4)

Für Männer wurde daher eine konstante Inzidenzrate von 83,7 pro 100.000 für die Jahre 2019 bis 2024 angenommen. (4) Für Frauen wurde von einer weiteren Steigerung der Inzidenzrate ausgegangen, wobei die berichtete Steigerung von 2013 auf 2018 linear auf die Jahre 2019 – 2024 extrapoliert wurde.

Tabelle 3-9: Schätzung der Entwicklung der Inzidenz des Lungenkarzinoms basierend auf Daten des Robert Koch-Instituts und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes Variante 2A G1-L1-W2015.

Jahr	Geschlecht	Bevölkerung (in 1.000)	Erkrankungsrate (pro 100.000)	Neuerkrankungen
2019	Männlich	41.326	83,7	34.591
	Weiblich	42.073	54,16	22.787
	Insgesamt	83.399	-	57.377
2020	Männlich	41.378	83,7	34.635
	Weiblich	42.072	55,42	23.317
	Insgesamt	83.450	-	57.952
2021	Männlich	41.395	83,7	34.648
	Weiblich	42.048	56,68	23.833
	Insgesamt	83.442	-	58.481
2022	Männlich	41.404	83,7	34.658
	Weiblich	42.019	57,94	24.346
	Insgesamt	83.423	-	59.005
2023	Männlich	41.407	83,7	34.658
	Weiblich	41.986	59,2	24.856
	Insgesamt	83.393	-	59.514
2024	Männlich	41.404	83,7	34.658
	Weiblich	41.948	60,46	25.362
	Insgesamt	83.352	-	60.020

Die Berechnung der Inzidenzfortschreibung basierend auf den Zahlen des Robert Koch-Instituts sowie der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes erfolgte auf den nicht gerundeten Werten, welche erst im letzten Berechnungsschritt „Insgesamt“ jeweils gerundet wurden.

Die Angabe aus Tabelle 3-9 stellen eine Prognose nur für das Lungenkarzinom dar und sind mit Unsicherheit behaftet, da unklar ist inwieweit sich die Prognose aufgrund unterschiedlichen Alters und Raucherstatus auch auf die hier relevante NSCLC-Population mit aktivierenden EGFR-Mutationen übertragen lässt.

Basierend auf einer Steigerung der Inzidenz des Lungenkarzinoms insgesamt und unter Annahme einer in etwa gleichbleibenden Sterblichkeit wird angenommen, dass es ebenfalls zu einem Anstieg der Prävalenz des Lungenkarzinoms kommt.

In Tabelle 3-6 werden die vom RKI berichteten geschlechterspezifischen 5-Jahres-Prävalenzen, aus den Jahren 2012 bis 2014 dargestellt. Auf Basis dieser Angaben wurde die Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz bis 2024 mit gleicher Methodik wie sie auch im Nutzendossier zu Ceritinib verwendet wurde (92), nämlich unter der Annahme einer konstanten linearen Steigerung bei Frauen und einer gleichbleibenden Prävalenz bei Männern, berechnet (Tabelle 3-10). Demographische Bevölkerungsentwicklungen wurden bei dieser Schätzung nicht berücksichtigt

Tabelle 3-10: Schätzung der Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms basierend auf Daten des Robert Koch-Instituts

Jahr	Männer	Frauen	Insgesamt
2014	<i>49.435</i>	<i>32.085</i>	<i>81.520</i>
2018	49.435	34.753	84.188
2019	49.435	35.420	84.855
2020	49.435	36.087	85.522
2021	49.435	36.754	86.189
2022	49.435	37.421	86.856
2023	49.435	38.088	87.523
2024	49.435	38.755	88.190

Kursiv sind die Zahlen vom RKI.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Dacominitib (Vizimpro®) Aktivierende EGFR-Mutationen L858R oder del19	787 – 2.090	684 – 1.817
Dacominitib (Vizimpro®) Andere aktivierende EGFR- Mutationen als L858R oder del19	112 – 299	98 – 260

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Dacomitinib lautet „Vizimpro als Monotherapie wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, epidermal growth factor receptor, EGFR).“ (28) Gemäß dieser Zulassungsindikation basierte die Herleitung der Zielpopulation auf den verfügbaren epidemiologischen Daten und beinhaltete die nachfolgenden Teilschritte:

- (1) Berechnung der Inzidenz des Lungenkarzinoms
- (2) Berechnung des Anteils an NSCLC-Patienten
- (3) Berechnung des Anteils an NSCLC-Patienten im Stadium IIIB oder IV
- (4) Berechnung des Anteils an Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR-aktivierenden Mutationen
- (5) Berechnung des Anteils an Patienten, die eine Erstlinienbehandlung erhalten
- (6) Berechnung des Anteils an Patienten, die eine Erstlinienbehandlung erhalten, unter Berücksichtigung des EGFR-Mutationsstatus:
 - Patientenpopulation a): Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19
 - Patientenpopulation b): Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19
- (7) Berechnung des jeweiligen GKV-Anteils in Patientenpopulation a) und Patientenpopulation b)

(Ad 1) In den Nutzenbewertungsdossiers wird bei Wirkstoffen, die für eine Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC zugelassen sind, für die Bestimmung der Patientenzahlen regelhaft ein inzidenzbasiertes epidemiologisches Modell angewendet. (94-97) Im zugrundeliegenden Dossier stellt die Inzidenz für das Jahr 2019 den Ausgangswert des Modells dar. Basierend auf der oben dargestellten Prognose (siehe Tabelle 3-9) beträgt die Anzahl an Patienten, die im Jahr 2019 neu an einem Lungenkarzinom erkranken **57.377**.

(Ad 2) Der Anteil aller Patienten mit Lungenkarzinom, welcher zum histologischen Subtyp des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms gehört, wurde mittels einer Registerauswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) zusammen mit dem Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK) bestimmt. Die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. beruht auf den Informationen aus 33 klinischen Registern von zehn Bundesländern. Hier wurden insgesamt im Zeitraum von 2002 bis 2011 über 180.000 Datensätze allein von Lungenkarzinom-Patienten zusammengeführt. Damit besitzt diese Quelle eine hohe Repräsentativität und Verlässlichkeit. In einem Vortrag auf dem Deutschen Krebskongress 2014 wurden aggregierte Daten zum Lungenkarzinom aus der zuvor genannten Registerauswertung präsentiert, die nachfolgend in die Herleitung der Zielpopulation einfließen sollen. So betrug der Anteil an Patienten mit NSCLC bezogen auf die Gesamtanzahl aller Fälle eines Lungenkarzinoms 82,03 %. (98) Darüber hinaus gibt eine deutsche Registeranalyse mit 2.315 Lungenkarzinom-Patienten aus den Jahren 2009 – 2014 einen NSCLC-Anteil von 80,3 % an. (99, 100) Beide Quellen wurden

zuvor in anderen Nutzenbewertungsdossiers thematisiert und auch bereits vom G-BA akzeptiert. (101, 102)

Unter Zugrundelegung des Anteils an NSCLC am Lungenkarzinom (80,3 % bis 82,03 %) ergeben sich somit **46.074 – 47.066** NSCLC-Patienten.

(Ad 3) Der Anteil der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB oder IV lässt sich ebenfalls aus der Auswertung der Krebsregister ADT/ KoQK ableiten. (98) Hier findet sich ein Anteil von 58,76 % (8,5 % mit Stadium IIIB und 50,27 % mit Stadium IV). In einer deutschen Kohorten-Studie von Boch et al. mit über 500 unselektierten NSCLC-Patienten wird der gemeinsame Anteil an Patienten in den Stadien IIIB und IV mit 51,8 % angegeben. (103) Beide Quellen wurden ebenfalls schon vom G-BA für die Ableitung der Patientenzahlen in verschiedenen Nutzenbewertungsdossiers verwendet. (96, 97)

Folglich befinden sich **23.866 – 27.656** NSCLC-Patienten (51,8 % bis 58,76 %) in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.

(Ad 4) Der Anteil an Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen war bereits Bestandteil vorheriger Nutzenbewertungsverfahren. (104) Innerhalb dieser Verfahren werden zwei Quellen herangezogen, aus der sich eine Spanne von 4,9 % bis 10,3 % ergibt. Zum einen wird die deutsche Registeranalyse von Boch et al. 2013 mit 552 auswertbaren NSCLC-Patienten aus den Jahren 2009 – 2010 thematisiert (Anteil mit EGFR-Mutation: 4,9 %) (103), zum anderen die REASON-Studie (NCT00997230), eine nicht-interventionelle Studie (NIS), die im Auftrag von AstraZeneca durchgeführt wurde. Insgesamt wurden im Rahmen dieser Studie Daten von circa 4.200 Patienten mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem NSCLC im Stadium IIIB/ IV in Deutschland erhoben, von welchen 10,3 % eine positive EGFR Nachweis aufwiesen. (66) Inzwischen konnte eine weitere Publikation zu einer Beobachtungsstudie aus Frankreich (NCT01700582) identifiziert werden, in der Ergebnisse zur Mutationstestung von 17.664 fortgeschrittenen NSCLC-Patienten aus den Jahren 2012–2013 beschrieben werden. Der Anteil an Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen wird dort mit 11,0 % beziffert. (105) Da die Quelle aus Frankreich weitaus mehr Patienten beinhaltet, sowie dazu öffentlich zugängliche Informationen vorliegen, wird als Obergrenze diese Quelle statt der REASON-Studie verwendet.

Somit ergeben sich unter Berücksichtigung eines EGFR-Anteils in Höhe von 4,9 % bis 11,0 % insgesamt **1.169 – 3.042** Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC und einer aktivierenden EGFR-Mutation.

(Ad 5) Nicht alle Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden EGFR-Mutationen erhalten eine Erstlinienbehandlung. Die Annahme, dass alle Patienten eine Therapie erhalten, würde die Zielpopulation deutlich überschätzen. Eine deutsche Registeranalyse mit 1.858 Patienten aus den Jahren 2009 – 2014 zeigt, dass 78,5 % der NSCLC-Patienten eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten. (99) Eine weitere Datenquelle ist die EPICLIN-Lung Studie. Dabei handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie, welche 3.508 NSCLC-Patienten aus acht europäischen Ländern

betrachtet. Darunter befanden sich auch 513 Patienten aus zehn Zentren in Deutschland. Von den 211 deutschen Patienten im Stadium IV erhielten in der EPICLIN-LUNG Studie 76,9 % eine Erstlinienbehandlung. (106) Weitere identifizierte Auswertungen sind weniger aussagekräftig (monozentrische Auswertungen, ältere Erhebungen, niedrigere Patientenzahlen) und werden deshalb für die Bestimmung der Zielpopulation von Dacomitinib nicht berücksichtigt. Die oberen beiden Analysen wurden bereits in vorherigen Nutzendossiers thematisiert und vom G-BA anerkannt. (99)

Somit ergeben sich **899 – 2.388** Patienten (76,9 % bis 78,5 %) mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden EGFR-Mutationen, welche eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten.

(Ad 6) Gemäß der Tragenden Gründe zu Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; Vorgangsnummer: 2018-07-15-D-369) vom 17.01.2019 ist es aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften verschiedener aktivierender EGFR-Mutationen, wie z. B. der Sensibilität gegenüber TKI, notwendig, die Patientenpopulation nach Mutationstypen zu unterscheiden: (107)

- Patientenpopulation a): Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19
- Patientenpopulation b): Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19

Gahr et al. beschreibt in seiner Publikation aus dem Jahr 2013, dass bei 83 % der Patienten entweder eine L858R oder del19 aktivierende EGFR-Mutation (hier: Patientenpopulation a)) festgestellt wurde. (51, 107) Im Umkehrschluss weisen somit 17 % der Patienten alle anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als eine L858R- oder del19-Mutation bei der vom G-BA im Osimertinib Beschluss herangezogenen Quelle auf. (107) Allerdings bezieht sich Pfizer hinsichtlich der Anteile der Patienten, welche entweder eine L858R oder del19 aktivierende EGFR-Mutation aufweisen, auf den CHMP *Assessment Report* der EMA. In diesem wird für die Patientenpopulation a) ein Anteil in Höhe von 85 %–90 % ausgewiesen (108), welcher sich ebenfalls in einem jüngeren Review aus dem Jahr 2015 wiederfindet. (109) Dies entspricht für die Patientenpopulation b) einem Anteil von 10 %–15 %. Für die Berechnung der Zielpopulation wird nachfolgend der Mittelwert von 12,5 %, anstatt der Spanne, herangezogen. Eine Nichtberücksichtigung des Anteils an Patienten mit einer de novo T790M-Mutation – analog zum Osimertinib Verfahren – wird nicht vorgenommen, da eine Bewertung von Dacomitinib für diesen Mutationstyp nicht vorliegt. Im Umkehrschluss weisen somit 87,5 % der Patienten eine L858R oder del19 aktivierende EGFR-Mutation auf (Patientenpopulation a)).

Somit ergeben sich **787 – 2.090** Patienten (87,5 %) mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19 (Patientenpopulation a)) sowie **112 – 299** Patienten (12,5 %) mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und

anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19 (Patientenpopulation b)), welche jeweils eine Erstlinienbehandlung erhalten.

(Ad 7) Für die Berechnung der Anzahl an Patienten der jeweiligen Patientenpopulation a) bzw. b) in der GKV, die für eine Behandlung mit Dacomitinib in Frage kommen, wurde der aktuellste Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten aus dem Jahr 2017 durch die Bevölkerungsprognose des gleichen Jahres (aktualisierte 13. Koordinierte Vorausberechnung, Variante 2-A G1-L1-W2015) geteilt (72.228.741 GKV-Versicherte / 83.073.000 Einwohner in der Bundesrepublik). (110, 93) Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von 86,9 %, dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2017 angenommen wird.

Die prognostizierte Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2019 für die Behandlung mit Dacomitinib infrage kommen, beträgt somit in der Population

- Patientenpopulation a): Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19:

684 – 1.817 Patienten

und in der

- Patientenpopulation b): Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19:

98 – 260 Patienten

Der Rechenweg zu Herleitung der Zielpopulation ist im Einzelnen noch einmal detailliert in der nachfolgenden Tabelle 3-12 dargestellt.

Tabelle 3-12: Tabellarische Übersicht über die Herleitung der Zielpopulation

Schritt	Quelle	Beschreibung	Anzahl bzw. Anteil	Berechnung
Inzidenz des Lungenkarzinoms				
(1)	(4, 93)	Prognose der neuerkrankten Patienten mit Lungenkarzinom in Deutschland im Jahr 2019	57.377	siehe Tabelle 3-9
Herleitung des Anteils an NSCLC-Patienten				
(2a)	(99, 100)	Untere Spanne des Anteils an NSCLC an allen Lungenkarzinom-Fällen (deutsche Registeranalyse aus den Jahren 2009–2014)	80,3 %	

Schritt	Quelle	Beschreibung	Anzahl bzw. Anteil	Berechnung
(2b)	(98)	Obere Spanne des Anteils an NSCLC an allen Lungenkarzinom-Fällen (Register der ADT/ KoQK von 33 klinischen Registern von zehn Bundesländern – Zeitraum von 2002 bis 2011)	82,03 %	
(2c)		Patienten mit NSCLC	46.074 – 47.066	(1) multipliziert mit (2a) bzw. (2b)
Herleitung des Anteils an NSCLC-Patienten im Stadium IIIB oder IV				
(3a)	(103)	Untere Spanne des Anteil an NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/ IV (Kohorten-Studie aus den Jahren 2009–2010)	51,8 %	
(3b)	(98)	Obere Spanne des Anteil an NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/ IV (Register der ADT/ KoQK von 33 klinischen Registern von zehn Bundesländern – Zeitraum von 2002 bis 2011)	58,76 %	
(3c)		NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/ IV	23.866 – 27.656	(2c) multipliziert mit (3a) bzw. (3b)
Herleitung des Anteils an Patienten mit fortgeschrittenem/ metastasiertem NSCLC und EGFR-aktivierenden Mutationen				
(4a)	(103)	Untere Spanne des Anteils an NSCLC-Patienten mit einer EGFR-Mutation (Kohorten-Studie aus den Jahren 2009–2010)	4,9 %	
(4b)	(105)	Obere Spanne des Anteils an NSCLC-Patienten mit einer EGFR-Mutation (Beobachtungsstudie aus Frankreich aus den Jahren 2012–2013)	11,0 %	
(4c)		Patienten mit einem fortgeschrittenem/ metastasiertem NSCLC und einer EGFR-aktivierenden Mutation	1.169 – 3.042	(3c) multipliziert mit (4a) bzw. (4b)
Herleitung des Anteils an Patienten mit fortgeschrittenem/ metastasiertem NSCLC und EGFR-aktivierenden Mutationen, die für eine Erstlinienbehandlung infrage kommen				
(5a)	(106)	Untere Spanne des Anteils an Patienten, die für eine Erstlinienbehandlung infrage kommen (EPICLIN-Lung Studie)	76,9 %	
(5b)	(99)	Obere Spanne des Anteils an Patienten, die für eine Erstlinienbehandlung infrage kommen (deutsche Registeranalyse aus den Jahren 2009–2014)	78,5 %	
(5c)		NSCLC-Patienten mit fortgeschrittenem/ metastasiertem NSCLC und EGFR-aktivierenden Mutationen, die für eine Erstlinienbehandlung infrage kommen	899 – 2.388	(4c) multipliziert mit (5a) bzw. (5b)

Schritt	Quelle	Beschreibung	Anzahl bzw. Anteil	Berechnung
Herleitung des Anteils an Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten, unter Berücksichtigung des EGFR-Mutationsstatus				
(6a)	(51, 107)	Anteil an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	87,5 %	
(6b)	(51, 107)	Anteil an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	12,5 %	
(6c)		Patientenpopulation a): Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	787 – 2.090	(5c) multipliziert mit (6a)
(6d)		Patientenpopulation b): Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	112 – 299	(5c) multipliziert mit (6b)
Herleitung des Anteil an Patienten der beiden Patientenpopulationen in der GKV-Population				
(7a)	(110)	Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten aus dem Jahr 2017	72.228.741	
(7b)	(93)	Aktualisierte 13. Koordinierte Vorausberechnung, Variante 2-A G1-L1-W2015 des Statistischen Bundesamtes	83.073.000	
(7c)		Anteil der GKV-Versicherten in Deutschland	86,9 %	(7a) dividiert durch (7b)
(7d)		Patientenpopulation a): Erwachsene GKV-versicherte Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del 19	684 – 1.817	(6c) multipliziert mit (7c)
(7e)		Patientenpopulation b): Erwachsene GKV-versicherte Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	98 – 260	(6d) multipliziert mit (7c)
<p>Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte ohne Rundung der Werte beim jeweiligen Herleitungsschritt, sondern erst nach Berechnung der GKV-Population.</p> <p>Abkürzungen: ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KoQK: Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)</p>				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Dacominitib (Vizimpro®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19, die eine Erstlinientherapie erhalten	gering	684 – 1.817
Dacominitib (Vizimpro®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19, die eine Erstlinientherapie erhalten	nicht belegt	98 – 260

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis einer epidemiologischen Herleitung wurden 782 – 2.076 GKV-Versicherte erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR-aktivierenden Mutationen in der Erstlinie ermittelt, die für eine Behandlung mit Dacomitinib infrage kommen (siehe obige Schritte zur Herleitung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4). Dabei entfallen 684 – 1.817 GKV-Versicherte Patienten auf die Patientenpopulation a) mit Vorliegen der aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19. Die übrigen 98 – 260 GKV-Versicherte Patienten weisen eine andere aktivierende EGFR-Mutation als L858R oder del19 (Patientenpopulation b)) auf.

Die Patientenpopulation a) (Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19EGFR-Mutationen, die eine Erstlinientherapie erhalten) entspricht der Patientengruppe mit dem in Modul 4A – Abschnitt 4.4.3 angegebenen Ausmaß des Zusatznutzens. Für die Patientenpopulation b) gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt.

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.

Im Vordergrund der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 stand die Recherche nach validen Quellen mit aktuellem Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1)

Die Darstellung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation basiert unter anderem auf Quellen des RKIs, der deutschen S3-Leitlinie, Auswertungen des Tumorregisters München sowie der Pfizer bekannten Literatur zur Pathophysiologie, Symptomatik und Erkrankung. Die bereits verfügbaren Quellen wurden mittels einer strukturierten Recherche hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen überprüft.

Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung (Abschnitt 3.2.2)

Die Beschreibung des therapeutischen Bedarfes stützt sich auf nationale und internationale Leitlinien sowie auf die Fachinformationen der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel. Darüber hinaus wurde auf relevante Primärliteratur, welche im Rahmen einer strukturierten Recherche bzw. Freihandsuche identifiziert wurde, zurückgegriffen.

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland sowie Herleitung der Zielpopulation (Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5)

Für die Erhebung der epidemiologischen Daten erfolgte eine Suche auf den Seiten der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V., der Krebsregister der Länder, der Deutschen Krebsgesellschaft und des Deutschen Krebsforschungszentrums, des Robert Koch-Instituts, des Tumorregisters München sowie mittels Schlagwörter in der Datenbank MEDLINE. Des Weiteren wurden die verschiedenen Nutzenbewertungsdossiers beim NSCLC und deren tragenden Gründe zum G-BA Beschluss berücksichtigt. Der Anteil der in der GKV versicherten Patienten wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen.

Darüber hinaus wurden die folgenden öffentlichen Quellen herangezogen:

- Statistisches Bundesamt (www.destatis.de)
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de)

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. Karger PharmaForum. Therapie des NSCLC unter geronto-onkologischen Aspekten: Auch ältere Patienten können von einer modernen Zweifachkombination profitieren [online]. URL: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000334042>. 2011.
2. Prasse, A., Waller, C., Passlick, B., Müller-Quernheim, J. Lungenkrebs aus Sicht der Inneren Medizin und Chirurgie. *Der Radiologe* 2010; 50(8): 662-668.
3. Ukena, D., Schönfeld, N. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 1.0 – Februar 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL [online]. Stand: 02.2018. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf [Zugriff: 15.05.2018]. 2018.
4. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/2014 [online]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html [Zugriff: 20.08.2018]. 2017.
5. Simonato, L., Agudo, A., Ahrens, W., Benhamou, E., Benhamou, S. et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: An update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *International Journal of Cancer* 2001; 91(6): 876-887.
6. Huber, R. M., Nowak, D. Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung [online]. URL: https://www.tumorzentrum-muenchen.de/fileadmin/Downloads/Patientenseite/Experten_Service/Risikofaktoren_aus_Manual_Lunge_2014.pdf [Zugriff: 07.08.2018]. 2014.
7. Kvale, P. A. Chronic Cough Due to Lung Tumors: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2006; 129(1, Supplement): 147S-153S.
8. Behr, J., von Wulffen, W., Essler, M., Gallenberger, S., Huber, R. et al. Diagnostik des Lungenkarzinoms. *MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums* 2014: 18-23.
9. Huber, R. M. Lungenkarzinom. *Der Internist* 2006; 47(6): 611-622.
10. Choi, S., Ryu, E. Effects of symptom clusters and depression on the quality of life in patients with advanced lung cancer. *European journal of cancer care* 2018; 27(1).
11. Cleeland, C. S. Symptom Burden: Multiple Symptoms and Their Impact as Patient-Reported Outcomes. *JNCI Monographs* 2007; 2007(37): 16-21.
12. Houlihan, N. G., Inzeo, D., Joyce, M., Tyson, L. B. Symptom management of lung cancer. *Clinical journal of oncology nursing* 2004; 8(6): 645.

13. Di Maio, M., Gridelli, C., Gallo, C., Manzione, L., Brancaccio, L. et al. Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer. *British Journal Of Cancer* 2004; 90: 2288-2296.
14. Spiro, S. G., Gould, M. K., Colice, G. L. 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-160s.
15. Cella, D. Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer. *Seminars in oncology* 2004; 31(6 Suppl 11): 16-20.
16. Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., Branscheid, D., Flentje, M. et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie* 2010; 64(S 02): e1-e164.
17. Detterbeck, F. C., Boffa, D. J., Tanoue, L. T. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009; 136(1): 260-71.
18. Reinmuth, N., Gröschel, A., Schumann, C., Sebastian, M., Wiewrodt, R. et al. Therapieempfehlung für das metastasierte nicht-kleinzellige Lungenkarzinom. *Pneumologie* 2016; 70(9): 567-78.
19. Griesinger, F., Eberhardt, W., Früh, M., Gautschi, O., Hilbe, W. et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): Onkopedia Leitlinie [online]. Stand: 11.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html> [Zugriff: 15.05.2018]. 2018.
20. Reinmuth, N., Gröschel, A., Schumann, C., Sebastian, M., Wiewrodt, R. et al. Aktualisierte Therapieempfehlung metastasiertes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom. *Pneumologie* 2018; 72(02): 138-154.
21. Reck, M., Popat, S., Reinmuth, N., De Ruyscher, D., Kerr, K. M. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014; 25(suppl_3): iii27-iii39.
22. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology* 1982; 5(6): 649-656.
23. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC. Survival [online]. Stand: 04.01.2018. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf [Zugriff: 07.08.2018]. 2018.
24. Barlag, H., Blum, T. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. Stand: 24.02.2016. URL: https://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/6.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz/LungeBarlagBlum_Fachvortrag_20160223_Final_korr.pdf [Zugriff: 07.08.2018]. 2016.

25. Rubbert-Roth, A., Zander, T., Kneitz, C., Baerwald, C., Wirtz, H. et al. Lungenkarzinom und rheumatoide Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2016; 75(1): 47-53.
26. Li, T., Kung, H.-J., Mack, P. C., Gandara, D. R. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31(8): 1039-1049.
27. Chan, B. A., Hughes, B. G. M. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4(1): 36-54.
28. Pfizer Europe MA EEIG. Vizimpro 15 mg, 30 mg, 45 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 04.2019. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 15.04.2019]. 2019.
29. Mitsudomi, T., Kosaka, T., Yatabe, Y. Biological and clinical implications of EGFR mutations in lung cancer. *International Journal of Clinical Oncology* 2006; 11(3): 190-198.
30. American Cancer Society. Targeted Therapy Drugs for Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/treating/targeted-therapies.html> [Zugriff: 23.01.2019]. 2018.
31. Planchard, D., Popat, S., Kerr, K., Novello, S., Smit, E. F. 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* 2018; 29(Supplement_4): iv192-iv237.
32. oncotrends. Lilly Deutschland stellt Vertrieb von Portrazza® (Necitumumab) ein. [online]. Stand: 24.01.2017. URL: <https://www.oncotrends.de/lilly-deutschland-stellt-vertrieb-von-portrazza-necitumumab-ein-425578/> [Zugriff: 23.01.2019]. 2017.
33. Alberta Health Services (AHS). Non-Small Cell Lung Cancer Stage IV. Clinical Practice Guideline LU-004 version 6 [online]. Stand: 11.2013. URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf> [Zugriff: 15.05.2018]. 2013.
34. Besse, B., Adjei, A., Baas, P., Meldgaard, P., Nicolson, M. et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Annals of Oncology* 2014; 25(8): 1475-1484.
35. Detterbeck, F. C., Lewis, S. Z., Diekemper, R., Addrizzo-Harris, D. J., Alberts, W. M. Executive Summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5 Suppl): 7s-37s.
36. Ettinger, D. S., Wood, D. E., Aisner, D. L., Akerley, W., Bauman, J. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2019 - November 21, 2018 [online]. Stand: 21.11.2018. URL: <http://www.nccn.org/professionals/> [Zugriff: 18.12.2018]. 2018.

37. Hanna, N., Johnson, D., Temin, S., Jr, S. B., Brahmer, J. et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(30): 3484-3515.
38. Majem, M., Juan, O., Insa, A., Reguart, N., Trigo, J. M. et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 2018.
39. Griesinger, F., Hipper, A., Fleitz, A., Sahlmann, J. CRISP. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients. AIO-TRK-0315. Interim analysis 2017. Database cut 30.06.2017. 2017.
40. Ellis, P. M., Vella, E. T., Ung, Y. C. Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 11.2016. URL: <https://archive.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077> [Zugriff: 08.08.2018]. 2016.
41. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer [TA192] [online]. Stand: 28.07.2010. URL: www.nice.org.uk/guidance/ta192 [Zugriff: 10.08.2018]. 2010.
42. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer [TA258] [online]. Stand: 27.06.2012. URL: www.nice.org.uk/guidance/ta258 [Zugriff: 10.08.2018]. 2012.
43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [TA310] [online]. Stand: 23.04.2014. URL: www.nice.org.uk/guidance/ta310 [Zugriff: 10.08.2018]. 2014.
44. Wei, S., Tian, J., Song, X., Wu, B., Liu, L. Causes of death and competing risk analysis of the associated factors for non-small cell lung cancer using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2018; 144(1): 145-155.
45. American Cancer Society. Early Detection, Diagnosis, and Staging. Can Non-Small Cell Lung Cancer Be Found Early? [online]. Stand: 30.05.2018. URL: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/detection.html> [Zugriff: 23.01.2019]. 2018.
46. Zappa, C., Mousa, S. A. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res* 2016; 5(3): 288-300.
47. Brambilla, E., Gazdar, A. Pathogenesis of lung cancer signalling pathways: roadmap for therapies. *The European respiratory journal* 2009; 33(6): 1485-97.

48. Dearden, S., Stevens, J., Wu, Y. L., Blowers, D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2013; 24(9): 2371-6.
49. Midha, A., Dearden, S., McCormack, R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *American journal of cancer research* 2015; 5(9): 2892-911.
50. Zhang, Y. L., Yuan, J. Q., Wang, K. F., Fu, X. H., Han, X. R. et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7(48): 78985-78993.
51. Gahr, S., Stoehr, R., Geissinger, E., Ficker, J. H., Brueckl, W. M. 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.
52. Stewart, E. L., Tan, S. Z., Liu, G., Tsao, M. S. Known and putative mechanisms of resistance to EGFR targeted therapies in NSCLC patients with EGFR mutations-a review. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4(1): 67-81.
53. Lin, J. J., Cardarella, S., Lydon, C. A., Dahlberg, S. E., Jackman, D. M. et al. Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2016; 11(4): 556-65.
54. Howlader, N., Noone, A. M., Krapcho, M., Miller, A. S., Bishop, K. et al. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site. 15. Lung and Bronchus [online]. Stand: 04.2017. URL: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf [Zugriff: 08.08.2018]. 2017.
55. AstraZeneca GmbH. IRESSA® 250 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 04.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2018.
56. Boehringer Ingelheim International GmbH. GIOTRIF® Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 06.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2018.
57. Fukuoka, M., Wu, Y.-L., Thongprasert, S., Sunpaweravong, P., Leong, S.-S. et al. Biomarker Analyses and Final Overall Survival Results From a Phase III, Randomized, Open-Label, First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Asia (IPASS). *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(21): 2866-2874.
58. Inoue, A., Kobayashi, K., Maemondo, M., Sugawara, S., Oizumi, S. et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Annals of Oncology* 2013; 24(1): 54-59.

59. Mok, T. S., Wu, Y. L., Thongprasert, S., Yang, C. H., Chu, D. T. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *The New England journal of medicine* 2009; 361(10): 947-57.
60. Roche Pharma AG. Tarceva®: Fachinformation [online]. Stand: 11.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2018.
61. Sequist, L. V., Yang, J. C., Yamamoto, N., O'Byrne, K., Hirsh, V. et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31(27): 3327-34.
62. Soria, J. C., Ohe, Y., Vansteenkiste, J., Reungwetwattana, T., Chewaskulyong, B. et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 2018; 378(2): 113-125.
63. Zhou, C., Wu, Y. L., Chen, G., Feng, J., Liu, X. Q. 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.
64. Paz-Ares, L., Tan, E. H., O'Byrne, K., Zhang, L., Hirsh, V. et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2017; 28(2): 270-277.
65. Leduc, C., Merlio, J. P., Besse, B., Blons, H., Debieuvre, D. et al. Clinical and molecular characteristics of non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutation: results of the nationwide French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) program. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2017; 28(11): 2715-2724.
66. Schuette, W., Schirmacher, P., Eberhardt, W. E. E., Dietel, M., Zirrgiebel, U. et al. Treatment decisions, clinical outcomes, and pharmacoeconomics in the treatment of patients with EGFR mutated stage III/IV NSCLC in Germany: an observational study. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 135.
67. Shi, Q., Guan, M., Wang, Y., Xu, C., Tang, L. et al. Survival analysis of patients with advanced non-small cell lung cancer receiving tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment: A multi-center retrospective study. *Thoracic cancer* 2018; 9(2): 278-283.
68. Zhuo, M., Zheng, Q., Zhao, J., Wu, M., An, T. et al. Survival difference between EGFR Del19 and L858R mutant advanced non-small cell lung cancer patients receiving gefitinib: a propensity score matching analysis. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu* 2017; 29(6): 553-560.
69. Costa, C., Molina, M. A., Drozdowskyj, A., Gimenez-Capitan, A., Bertran-Alamillo, J. et al. The impact of EGFR T790M mutations and BIM mRNA expression on outcome in patients with EGFR-mutant NSCLC treated with erlotinib or chemotherapy in the randomized phase III EURTAC trial. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2014; 20(7): 2001-10.

70. Han, B., Jin, B., Chu, T., Niu, Y., Dong, Y. et al. Combination of chemotherapy and gefitinib as first-line treatment for patients with advanced lung adenocarcinoma and sensitive EGFR mutations: A randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2017; 141(6): 1249-1256.
71. Maemondo, M., Inoue, A., Kobayashi, K., Sugawara, S., Oizumi, S. 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.
72. Mitsudomi, T., Morita, S., Yatabe, Y., Negoro, S., Okamoto, I. 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.
73. Park, K., Tan, E.-H., O'Byrne, K., Zhang, L., Boyer, M. et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17(5): 577-589.
74. Patil, V. M., Noronha, V., Joshi, A., Choughule, A. B., Bhattacharjee, A. et al. Phase III study of gefitinib or pemetrexed with carboplatin in EGFR-mutated advanced lung adenocarcinoma. *ESMO open* 2017; 2(1): e000168.
75. Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., Vergnenegre, A., Massuti, B. 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.
76. Wu, Y. L., Zhou, C., Hu, C. P., Feng, J., Lu, S. et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 2014; 15(2): 213-22.
77. Wu, Y. L., Zhou, C., Liang, C. K., Wu, G., Liu, X. 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* 2015; 26(9): 1883-9.
78. Cho, B. C., Chewaskulyong, B., Lee, K. H., Dechaphunkul, A., Sriuranpong, V. et al. Osimertinib versus Standard of Care EGFR TKI as First-Line Treatment in Patients with EGFRm Advanced NSCLC: FLAURA Asian Subset. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2018; 14(1): 99-106.
79. Yu, H. A., Arcila, M. E., Rekhtman, N., Sima, C. S., Zakowski, M. F. et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2013; 19(8): 2240-7.

80. AstraZeneca GmbH. TAGRISSO® 40 mg Filmtabletten TAGRISSO® 80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 08.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2018.
81. Cabanero, M., Sangha, R., Sheffield, B. S., Sukhai, M., Pakkal, M. et al. Management of EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: practical implications from a clinical and pathology perspective. *Current oncology (Toronto, Ont.)* 2017; 24(2): 111-119.
82. Wang, S., Cang, S., Liu, D. Third-generation inhibitors targeting EGFR T790M mutation in advanced non-small cell lung cancer. *Journal of hematology & oncology* 2016; 9: 34.
83. Sun, J. M., Park, K. Can we define the optimal sequence of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant nonsmall cell lung cancer? *Current opinion in oncology* 2017; 29(2): 89-96.
84. Yang, J. C.-H., Hirsh, V., Schuler, M., Yamamoto, N., O'Byrne, K. J. et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31(27): 3342-50.
85. Leighl, N., Karaseva, N., Nakagawa, K., Cho, B. C., Gray, J. E. et al. 139PD Patient-reported outcomes from FLAURA: Osimertinib versus standard of care (SoC) epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology* 2018; 13(4): S81-S82.
86. Mok, T., Cheng, Y., Zhou, X. Dacomitinib (daco) versus gefitinib (gef) for first-line treatment of advanced NSCLC (ARCHER 1050): Final overall survival (OS) analysis. *J Clin Oncol* 2018; 36(suppl; abstr 9004).
87. Wu, Y.-L., Cheng, Y., Zhou, X., Lee, K. H., Nakagawa, K. et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18(11): 1454-1466.
88. Mok, T., Nakagawa, K., Rosell, R., Lee, K., Corral, J. et al. MA26.11 Effects of Dose Modifications on the Safety and Efficacy of Dacomitinib for EGFR Mutation-Positive NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 2018; 13(10): S454.
89. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Lunge (C33-C34). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. [online]. Stand: 11.2017. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390 [Zugriff: 06.08.2018]. 2017.
90. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (G-BE). Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung [online]. Stand: 01.2017. URL: <http://www.gbe-bund.de/> [Zugriff: 20.03.2017]. 2017.

91. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C33, C34: Lungentumor. Survival [online]. URL: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC3334G-ICD-10-C33-C34-Lungentumor-Survival.pdf> [Zugriff: 21.08.2018]. 2018.
92. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3A. Ceritinib (Zykadia®). Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) [online]. Stand: 18.07.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2005/2017-07-18_Modul3A_Ceritinib.pdf [Zugriff: 29.11.2018]. 2017.
93. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Aktualisierte Rechnung auf Basis 2015 [online]. Stand: 27.03.2017. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060_Aktualisiert_5124207179005.xlsx?blob=publicationFile [Zugriff: 22.10.2018]. 2017.
94. 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 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 16.06.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-RL-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf [Zugriff: 17.09.2018]. 2016.
95. 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 [online]. Stand: 15.09.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3974/2016-09-15_AM-RL-XII_Necitumumab_D-221_TrG.pdf [Zugriff: 14.05.2018]. 2016.
96. 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 - Alectinib neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 21.06.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21_AM-RL-XII_Alectinib_D-326_TrG.pdf [Zugriff: 23.09.2018]. 2018.
97. 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 – Ceritinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 01.02.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4790/2018-02-01_AM-RL-XII_Ceritinib_nAWG_D-296_TrG.pdf [Zugriff: 29.11.2018]. 2018.

98. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. Stand: 21.02.2014. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf [Zugriff: 29.11.2018]. 2014.
99. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3A. Nintedanib (Vargatef®). Kombinationstherapie mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie [online]. Stand: 19.12.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19_Modul3A_Nintedanib.pdf [Zugriff: 29.11.2018]. 2014.
100. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3A. Ramucirumab (Cyramza®). Kombinationstherapie mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie [online]. Stand: 23.02.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1381/2016-02-23_Modul3A_Ramucirumab.pdf [Zugriff: 29.11.2018]. 2016.
101. 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 - Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 01.09.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_TrG.pdf [Zugriff: 14.05.2018]. 2016.
102. 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 – Atezolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 16.03.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4876/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-313_TrG.pdf [Zugriff: 24.09.2018]. 2018.
103. Boch, C., Kollmeier, J., Roth, A., Stephan-Falkenau, S., Misch, D. 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).
104. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3A. Osimertinib (TAGRISSO®). Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR [online]. Stand: 28.04.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1901/2017-04-28_Modul3A_Osimertinib.pdf [Zugriff: 29.11.2018]. 2017.
105. Barlesi, F., Mazières, J., Merlio, J.-P., Debieuvre, D., Mosser, J. et al. Routine molecular profiling of cancer: results of a one-year nationwide program of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Lancet* 2016; 287(10026): 1415-1426.

106. Carrato, A., Vergnenègre, A., Thomas, M., McBride, K., Medina, J. et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Current Medical Research and Opinion* 2014; 30(3): 447-461.
107. 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 (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 17.01.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf [Zugriff: 29.01.2019]. 2019.
108. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report - Vizimpro. EMA/CHMP/904931/2019. Stand: 31.01.2019. 2019.
109. Reguart, N., Remon, J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine kinase inhibitors. *Future oncology* (London, England) 2015; 11(8): 1245-57.
110. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2017 [online]. Stand: 20.03.2018. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017_2.pdf [Zugriff: 29.11.2018]. 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, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dacomitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	kontinuierlich 1 x 45 mg pro Tag	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Afatinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	kontinuierlich 1 x 40 mg pro Tag	365	365
Erlotinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	kontinuierlich 1 x 150 mg pro Tag	365	365
Gefitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	kontinuierlich 1 x 250 mg pro Tag	365	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>Abkürzungen: del19: Exon-19-Deletion; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>); L858R: Leucin in Kodon 858; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)</p>				

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dacomitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	kontinuierlich 1 x 45 mg pro Tag	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Afatinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	kontinuierlich 1 x 40 mg pro Tag	365	365
Erlotinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	kontinuierlich 1 x 150 mg pro Tag	365	365
Gefitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	kontinuierlich 1 x 250 mg pro Tag	365	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Gemcitabin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	In Zyklen: 1.000 mg/m ²	13 Zyklen à 28 Tage	3 Tage je Zyklus
Vinorelbin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	In Zyklen: 25 – 30 mg/m ²	52 Zyklen à 7 Tage	1 Tag je Zyklus
Cisplatin + Docetaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	In Zyklen: <u>Cisplatin:</u> 75 – 100 mg/m ² <u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ²	17 Zyklen à 21 Tage	<u>Cisplatin:</u> 1 Tag je Zyklus <u>Docetaxel:</u> 1 Tag je Zyklus
Cisplatin + Gemcitabin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	In Zyklen: <u>Cisplatin:</u> 75 – 100 mg/m ² <u>Gemcitabin:</u> 1.250 mg/m ²	17 Zyklen à 21 Tage	<u>Cisplatin:</u> 1 Tag je Zyklus <u>Gemcitabin:</u> 2 Tage je Zyklus
Cisplatin + Paclitaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	In Zyklen: <u>Cisplatin:</u> 75 – 100 mg/m ² <u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m ²	17 Zyklen à 21 Tage	<u>Cisplatin:</u> 1 Tag je Zyklus <u>Paclitaxel:</u> 1 Tag je Zyklus
Cisplatin + Pemetrexed	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	In Zyklen: <u>Cisplatin:</u> 75 – 100 mg/m ² <u>Pemetrexed:</u> 500 mg/m ²	17 Zyklen à 21 Tage	<u>Cisplatin:</u> 1 Tag je Zyklus <u>Pemetrexed:</u> 1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Cisplatin + Vinorelbin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	In Zyklen: <u>Cisplatin:</u> 75 – 100 mg/m ² <u>Vinorelbin:</u> 25 – 30 mg/m ²	17 Zyklen à 21 Tage	<u>Cisplatin:</u> 1 Tag je Zyklus <u>Vinorelbin:</u> 2 Tage je Zyklus
Carboplatin + Docetaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	In Zyklen: <u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² <u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ²	17 Zyklen à 21 Tage	<u>Carboplatin:</u> 1 Tag je Zyklus <u>Docetaxel:</u> 1 Tag je Zyklus
Carboplatin + Gemcitabin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	In Zyklen: <u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² <u>Gemcitabin:</u> 1.250 mg/m ²	17 Zyklen à 21 Tage	<u>Carboplatin:</u> 1 Tag je Zyklus <u>Gemcitabin:</u> 2 Tage je Zyklus
Carboplatin + Paclitaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	In Zyklen: <u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² <u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m ²	17 Zyklen à 21 Tage	<u>Carboplatin:</u> 1 Tag je Zyklus <u>Paclitaxel:</u> 1 Tag je Zyklus
Carboplatin + Pemetrexed	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	In Zyklen: <u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² <u>Pemetrexed:</u> 500 mg/m ²	17 Zyklen à 21 Tage	<u>Carboplatin:</u> 1 Tag je Zyklus <u>Pemetrexed:</u> 1 Tag je Zyklus
Carboplatin + Vinorelbin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	In Zyklen: <u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² <u>Vinorelbin:</u> 25 – 30 mg/m ²	17 Zyklen à 21 Tage	<u>Carboplatin:</u> 1 Tag je Zyklus <u>Vinorelbin:</u> 2 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	In Zyklen: <u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² <u>nab-Paclitaxel:</u> 100 mg/m ²	17 Zyklen à 21 Tage	<u>Carboplatin:</u> 1 Tag je Zyklus <u>nab-Paclitaxel:</u> 3 Tage je Zyklus
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: del19: Exon-19-Deletion; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>); L858R: Leucin in Kodon 858; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)</p>				

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

Die Behandlungsmodi für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien werden basierend auf den jeweiligen Fachinformationen (spezifischer Abschnitt für NSCLC) und der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung dargestellt. (1-13)

Da in den Fachinformationen jeweils keine Angaben zur maximalen Anzahl der Behandlungszyklen gemacht werden, wurde die Behandlungsdauer jeweils rechnerisch auf ein Jahr normiert.

Nachfolgend wird das zu bewertende Arzneimittel sowie die zweckmäßige Vergleichstherapie der beiden Patientenpopulationen hinsichtlich der verfügbaren Wirkstärken charakterisiert.

Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer der einzelnen WirkstoffeErwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19*Zu bewertendes Arzneimittel (Dacomitinib)*

Gemäß der Fachinformation von *Dacomitinib* wird das zu bewertende Arzneimittel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR-aktivierenden Mutationen einmal täglich in oraler Form in einer Wirkstärke von 45 mg bis zur Krankheitsprogression bzw. dem Auftreten von unzumutbaren Toxizitäten verabreicht. Da sich die Therapiedauer patientenindividuell unterscheidet und die Fachinformation von *Dacomitinib* keine maximale Behandlungsdauer vorgibt, wird – wie zuvor beschrieben – von einer ganzjährigen Therapie gemäß Verfahrensordnung in den jeweiligen Berechnungen ausgegangen. Sofern eine Dosisanpassung notwendig ist, wird bei erster Dosisreduktion eine tägliche Gabe von 30 mg sowie bei zweiter Dosisreduktion eine tägliche Gabe von 15 mg empfohlen. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird eine patientenindividuelle Dosisanpassung nicht berücksichtigt und demnach von 45 mg pro Tag ausgegangen. (9)

Bei Zugrundelegung von 365 Tagen pro Kalenderjahr mit einer kontinuierlichen Einmalgabe pro Tag ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage pro Jahr.

*Zweckmäßige Vergleichstherapie (Afatinib oder Erlotinib oder Gefitinib)*Afatinib

In der Fachinformation von *Afatinib* wird der Wirkstoff als Monotherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/ oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen in einer Wirkstärke von 40 mg (Tablette) einmal täglich empfohlen. Die Behandlung soll bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zur Unverträglichkeit fortgeführt werden. Da sich die Therapiedauer patientenindividuell unterscheidet, wird von einer ganzjährigen Therapie gemäß Verfahrensordnung in den jeweiligen Berechnungen ausgegangen. (3) Bei *Afatinib* wird die grundsätzlich empfohlene tägliche Dosierung von 40 mg und keine patientenindividuelle Dosisanpassung für die nachfolgende Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

Bei Zugrundelegung von 365 Tagen pro Kalenderjahr mit einer kontinuierlichen Einmalgabe pro Tag ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage pro Jahr.

Erlotinib

Für *Erlotinib* ist in der Fachinformation zur *First-Line*-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen die tägliche Einmalgabe von 150 mg in Tablettenform angegeben. (11) Bei Erlotinib wird die grundsätzlich empfohlene tägliche Dosierung von 150 mg und keine patientenindividuelle Dosisanpassung für die nachfolgende Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

Bei Zugrundelegung von 365 Tagen pro Kalenderjahr mit einer kontinuierlichen Einmalgabe pro Tag ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage pro Jahr.

Gefitinib

Gemäß Fachinformation wird *Gefitinib* als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen der EGFR-Tyrosinkinase in oraler Form mit einer Dosierung von 250 mg einmal täglich empfohlen. (2) Bei Gefitinib wird die grundsätzlich empfohlene tägliche Dosierung von 250 mg und keine patientenindividuelle Dosisanpassung für die nachfolgende Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

Bei Zugrundelegung von 365 Tagen pro Kalenderjahr mit einer kontinuierlichen Einmalgabe pro Tag ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage pro Jahr.

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19*Zu bewertendes Arzneimittel (Dacomitinib)*

Gemäß der Fachinformation von *Dacomitinib* wird das zu bewertende Arzneimittel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR-aktivierenden Mutationen einmal täglich in oraler Form in einer Wirkstärke von 45 mg bis zur Krankheitsprogression bzw. dem Auftreten von unzumutbaren Toxizitäten verabreicht. Da sich die Therapiedauer patientenindividuell unterscheidet und die Fachinformation von *Dacomitinib* keine maximale Behandlungsdauer vorgibt, wird – wie zuvor beschrieben – von einer ganzjährigen Therapie gemäß Verfahrensordnung in den jeweiligen Berechnungen ausgegangen. Sofern eine Dosisanpassung notwendig ist, wird bei erster Dosisreduktion eine tägliche Gabe von 30 mg sowie bei zweiter Dosisreduktion eine tägliche Gabe von 15 mg empfohlen. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird eine patientenindividuelle Dosisanpassung nicht berücksichtigt und demnach von 45 mg pro Tag ausgegangen. (9)

Bei Zugrundelegung von 365 Tagen pro Kalenderjahr mit einer kontinuierlichen Einmalgabe pro Tag ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Gemcitabin, Vinorelbin, Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum [Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin], Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum [Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin], Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel)

Afatinib

In der Fachinformation von *Afatinib* wird der Wirkstoff als Monotherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen in einer Wirkstärke von 40 mg (Tablette) einmal täglich empfohlen. Die Behandlung soll bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zur Unverträglichkeit fortgeführt werden. Da sich die Therapiedauer patientenindividuell unterscheidet, wird von einer ganzjährigen Therapie gemäß Verfahrensordnung in den jeweiligen Berechnungen ausgegangen. (3) Bei *Afatinib* wird die grundsätzlich empfohlene tägliche Dosierung von 40 mg und keine patientenindividuelle Dosisanpassung für die nachfolgende Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

Bei Zugrundelegung von 365 Tagen pro Kalenderjahr mit einer kontinuierlichen Einmalgabe pro Tag ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage pro Jahr.

Erlotinib

Für *Erlotinib* ist in der Fachinformation zur *First-Line*-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen die tägliche Einmalgabe von 150 mg in Tablettenform angegeben. (11) Bei Erlotinib wird die grundsätzlich empfohlene tägliche Dosierung von 150 mg und keine patientenindividuelle Dosisanpassung für die nachfolgende Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

Bei Zugrundelegung von 365 Tagen pro Kalenderjahr mit einer kontinuierlichen Einmalgabe pro Tag ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage pro Jahr.

Gefitinib

Gemäß Fachinformation wird *Gefitinib* als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen der EGFR-Tyrosinkinase in oraler Form mit einer Dosierung von 250 mg einmal täglich empfohlen. (2) Bei Gefitinib wird die grundsätzlich empfohlene tägliche Dosierung von 250 mg und keine patientenindividuelle Dosisanpassung für die nachfolgende Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

Bei Zugrundelegung von 365 Tagen pro Kalenderjahr mit einer kontinuierlichen Einmalgabe pro Tag ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage pro Jahr.

Gemcitabin

In der Fachinformation für *Gemcitabin* wird eine Dosierung von 1.000 mg/m² pro Gabe an Tag 1, 8 und 15 eines vierwöchigen Zyklus empfohlen. Bei einer Zyklusdauer von 28 Tagen und einer dreimaligen Gabe pro Zyklus ergeben sich 13 Behandlungszyklen, entsprechend 39 Behandlungstagen pro Jahr. (5)

Vinorelbin

In der Fachinformation für *Vinorelbin* wird eine Dosierung von 25 – 30 mg/m² in einem einwöchigen Zyklus empfohlen. Bei einer Zyklusdauer von 7 Tagen ergeben sich 52 Behandlungszyklen, entsprechend 52 Behandlungstagen pro Jahr. (10)

Cisplatin

Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib erfolgt die Gabe von *Cisplatin* in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum mit einer Cisplatin-Dosis von 75 – 100 mg/m². Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 17 Behandlungstagen pro Jahr. (14, 12)

Docetaxel (+Cisplatin)

Gemäß der Fachinformation für *Docetaxel* wird eine Dosierung von 75 mg/m² in einem dreiwöchigen Zyklus empfohlen. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 17 Behandlungstagen pro Jahr. (1)

Gemcitabin (+Cisplatin)

In der Fachinformation für *Gemcitabin* wird eine Dosierung von 1.250 mg/m² pro Gabe an Tag 1 und 8 eines vierwöchigen Zyklus empfohlen. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 34 Behandlungstagen pro Jahr. (5)

Paclitaxel (+Cisplatin)

In der Fachinformation für *Paclitaxel* wird eine Dosierung von 175 mg/m² in einem dreiwöchigen Zyklus empfohlen. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 17 Behandlungstagen pro Jahr. (13)

Pemetrexed (+Cisplatin)

Gemäß der Fachinformation für *Pemetrexed* wird eine Dosierung von 500 mg/m² in einem dreiwöchigen Zyklus empfohlen. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 17 Behandlungstagen pro Jahr. (8)

Vinorelbin (+Cisplatin)

Gemäß der Fachinformation für *Vinorelbin* wird eine Dosierung von 25 – 30 mg/m² pro Gabe an Tag 1 und 5 oder an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus empfohlen. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen mit insgesamt 34 Behandlungstagen für Vinorelbin pro Jahr. (10)

Carboplatin

Die Kombinationstherapie aus *Carboplatin* und einem Drittgenerationszytostatikum stellt eine Off-Label-Therapie für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie dar und es finden sich in den jeweiligen Fachinformationen keine Angaben zu den Dosierungen. (6)

Die Dosierung für Carboplatin wurde für das vorliegende Dossier der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA entnommen und beträgt unabhängig vom Drittgenerationszytostatikum 500 mg/m² in einem dreiwöchentlichen Zyklus. (6)

Docetaxel (+Carboplatin)

In der Fachinformation für *Docetaxel* wird eine Dosierung von 75 mg/m² in einem dreiwöchigen Zyklus empfohlen. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 17 Behandlungstagen pro Jahr. (1)

Gemcitabin (+Carboplatin)

In der Fachinformation für *Gemcitabin* wird eine Dosierung von 1.250 mg/m² pro Gabe an Tag 1 und 8 eines vierwöchigen Zyklus empfohlen. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 34 Behandlungstagen pro Jahr. (5)

Paclitaxel (+Carboplatin)

In der Fachinformation für *Paclitaxel* wird eine Dosierung von 175 mg/m² in einem dreiwöchigen Zyklus empfohlen. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 17 Behandlungstagen pro Jahr. (13)

Pemetrexed (+Carboplatin)

Gemäß der Fachinformation für *Pemetrexed* wird eine Dosierung von 500 mg/m² in einem dreiwöchigen Zyklus empfohlen. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 17 Behandlungstagen pro Jahr. (8)

Vinorelbin (+Carboplatin)

In der Fachinformation für *Vinorelbin* werden 25 – 30 mg/m² pro Gabe an Tag 1 und 5 oder an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus empfohlen. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 34 Behandlungstagen für Vinorelbin pro Jahr. (10)

nab-Paclitaxel (+Carboplatin)

In der Fachinformation für *nab-Paclitaxel* wird eine Dosierung von 100 mg/m² pro Gabe an Tag 1, 8 und 15 in einem dreiwöchigen Zyklus empfohlen. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 51 Behandlungstagen pro Jahr. (4)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dacomitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Afatinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	kontinuierlich	365
Erlotinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	kontinuierlich	365
Gefitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	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>Abkürzungen: del19: Exon-19-Deletion; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>); L858R: Leucin in Kodon 858; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)</p>			

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dacomitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Afatinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	kontinuierlich	365
Erlotinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	kontinuierlich	365
Gefitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	kontinuierlich	365
Gemcitabin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	In Zyklen: Dreimal pro 28-Tage-Zyklus	39
Vinorelbin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	In Zyklen: Einmal pro 7-Tage-Zyklus	52
Cisplatin + Docetaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<u>Cisplatin:</u> In Zyklen: Einmal pro Zyklus <u>Docetaxel:</u> In Zyklen: Einmal pro Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17 <u>Docetaxel:</u> 17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Cisplatin + Gemcitabin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<u>Cisplatin:</u> In Zyklen: Einmal pro Zyklus <u>Gemcitabin:</u> In Zyklen: Zweimal pro Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17 <u>Gemcitabin:</u> 34
Cisplatin + Paclitaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<u>Cisplatin:</u> In Zyklen: Einmal pro Zyklus <u>Paclitaxel:</u> In Zyklen: Einmal pro Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17 <u>Paclitaxel:</u> 17
Cisplatin + Pemetrexed	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<u>Cisplatin:</u> In Zyklen: Einmal pro Zyklus <u>Pemetrexed:</u> In Zyklen: Einmal pro Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17 <u>Pemetrexed:</u> 17
Cisplatin + Vinorelbin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<u>Cisplatin:</u> In Zyklen: Einmal pro Zyklus <u>Vinorelbin:</u> In Zyklen: Zweimal pro Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17 <u>Vinorelbin:</u> 34
Carboplatin + Docetaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<u>Carboplatin:</u> In Zyklen: Einmal pro Zyklus <u>Docetaxel:</u> In Zyklen: Einmal pro Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17 <u>Docetaxel:</u> 17
Carboplatin + Gemcitabin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<u>Carboplatin:</u> In Zyklen: Einmal pro Zyklus <u>Gemcitabin:</u> In Zyklen: Zweimal pro Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17 <u>Gemcitabin:</u> 34
Carboplatin + Paclitaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<u>Carboplatin:</u> In Zyklen: Einmal pro Zyklus <u>Paclitaxel:</u> In Zyklen: Einmal pro Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17 <u>Paclitaxel:</u> 17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Carboplatin + Pemetrexed	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<u>Carboplatin:</u> In Zyklen: Einmal pro Zyklus <u>Pemetrexed:</u> In Zyklen: Einmal pro Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17 <u>Pemetrexed:</u> 17
Carboplatin + Vinorelbin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<u>Carboplatin:</u> In Zyklen: Einmal pro Zyklus <u>Vinorelbin:</u> In Zyklen: Zweimal pro Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17 <u>Vinorelbin:</u> 34
Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<u>Carboplatin:</u> In Zyklen: Einmal pro Zyklus <u>nab-Paclitaxel:</u> In Zyklen: Dreimal pro Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17 <u>nab-Paclitaxel:</u> 51
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: del19: Exon-19-Deletion; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>); L858R: Leucin in Kodon 858; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 zugrundeliegende 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 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dacomitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	365	1 x 45 mg	365 x DDD (45 mg): 365 x 45 mg = 16.425 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Afatinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	365	1 x 40 mg (amtliche DDD: 40 mg)	365 x DDD (40 mg): 365 x 40 mg = 14.600 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Erlotinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	365	1 x 150 mg (amtliche DDD: 0,125 g [nicht indikations-spezifisch])	365 x 150 mg = 54.750 mg (entspricht 438 DDD [54,75 g / 0,125 g = 438 DDD])
Gefitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	365	1 x 250 mg (amtliche DDD: 0,25 g)	365 x DDD (0,25 g): 365 x 0,25 g = 91,25 g = 91.250 mg
Abkürzungen: DDD: <i>Defined Daily Dose</i> (definierte Tagesdosis); del19: Exon-19-Deletion; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>); L858R: Leucin in Kodon 858; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)				

Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dacomitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	365	1 x 45 mg	365 x DDD (45 mg): 365 x 45 mg = 16.425 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Afatinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	365	1 x 40 mg (amtliche DDD: 40 mg)	365 x DDD (40 mg): 365 x 40 mg = 14.600 mg
Erlotinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	365	1 x 150 mg (amtliche DDD: 0,125 g [nicht indikations- spezifisch])	365 x 150 mg = 54.750 mg (entspricht 438 DDD [54,75 g / 0,125 g = 438 DDD])
Gefitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	365	1 x 250 mg (amtliche DDD: 0,25 g)	365 x DDD (0,25 g): 365 x 0,25 g = 91,25 g = 91.250 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Gemcitabin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	39	1.000 mg/m ² x 1,90 m ² = 1.900 mg; entsprechend 2 Durchstechflaschen mit je 1.000 mg	3 x 1.900 mg/Zyklus bei 13 Zyklen = 74.100 mg; entsprechend 78 Durchstechflaschen mit je 1.000 mg
Vinorelbin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	52	25 – 30 mg/m ² x 1,90 m ² = 47,5 mg – 57 mg; entsprechend 1 Durchstechflasche mit 50 mg bis 1 Durchstechflasche mit 50 mg und 1 Durchstechflasche mit 10 mg	1 x 47,5 mg bis 1 x 57 mg/Zyklus bei 52 Zyklen = 2.470 – 2.964 mg; entsprechend 52 Durchstechflaschen mit je 50 mg bis 52 Durchstechflaschen mit je 50 mg + 52 Durchstechflaschen mit je 10 mg
Cisplatin + Docetaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<u>Cisplatin:</u> 17	<u>Cisplatin:</u> 75 – 100 mg/m ² x 1,90 m ² = 142,5 – 190 mg; entsprechend 1 Durchstechflasche mit 100 mg + 1 Durchstechflasche mit 50 mg bzw. 2 Durchstechflaschen mit 100 mg	<u>Cisplatin:</u> 1 x 142,5 mg bis 1 x 190 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 2.422,5 mg bis 3.230 mg; entsprechend 17 Durchstechflaschen mit je 100 mg + 17 Durchstechflaschen mit je 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit je 100 mg
		<u>Docetaxel:</u> 17	<u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² x 1,90 m ² = 142,5 mg; entsprechend 1 Durchstechflasche mit 160 mg.	<u>Docetaxel:</u> 1 x 142,5 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 2.422,5 mg; entsprechend 17 Durchstechflaschen mit je 160 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Paclitaxel:</u> 17	<u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m ² x 1,90 m ² = 332,5 mg; entsprechend 1 Durchstechflasche mit 300 mg + 2 Durchstechflaschen mit je 30 mg	<u>Paclitaxel:</u> 1 x 332,5 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 5.652,5 mg; entsprechend 17 Durchstechflaschen mit je 300 mg + 34 Durchstechflaschen mit je 30 mg
Cisplatin + Pemetrexed	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<u>Cisplatin:</u> 17 <u>Pemetrexed:</u> 17	<u>Cisplatin:</u> 75 – 100 mg/m ² x 1,90 m ² = 142,5 – 190 mg; entsprechend 1 Durchstechflasche mit 100 mg + 1 Durchstechflasche mit 50 mg bis 2 Durchstechflaschen mit 100 mg <u>Pemetrexed:</u> 500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg; entsprechend 2 Durchstechflaschen mit je 500 mg	<u>Cisplatin:</u> 1 x 142,5 mg bis 1 x 190 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 2.422,5 mg bis 3.230 mg; entsprechend 17 Durchstechflaschen mit je 100 mg + 17 Durchstechflaschen mit je 50 mg bzw. 34 Durchstechflaschen mit je 100 mg <u>Pemetrexed:</u> 1 x 950 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 16.150 mg; entsprechend 34 Durchstechflaschen mit je 500 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin + Gemcitabin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<u>Carboplatin:</u> 17 <u>Gemcitabin:</u> 34	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg; entsprechend 1 Durchstechflasche mit 600 mg + 1 Durchstechflasche mit 450 mg <u>Gemcitabin:</u> 1.250 mg/m ² x 1,90 m ² = 2.375 mg; entsprechend 2 Durchstechflaschen mit je 1.000 mg + 2 Durchstechflaschen mit je 200 mg	<u>Carboplatin:</u> 1 x 950 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 16.150 mg; entsprechend 17 Durchstechflaschen mit je 600 mg + 17 Durchstechflaschen mit je 450 mg <u>Gemcitabin:</u> 2 x 2.375 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 80.750 mg; entsprechend 68 Durchstechflaschen mit je 1.000 mg + 68 Durchstechflaschen mit je 200 mg
Carboplatin + Paclitaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<u>Carboplatin:</u> 17 <u>Paclitaxel:</u> 17	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg; entsprechend 1 Durchstechflasche mit 600 mg + 1 Durchstechflasche mit 450 mg <u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m ² x 1,90 m ² = 332,5 mg; entsprechend 1 Durchstechflasche mit 300 mg + 2 Durchstechflaschen mit je 30 mg	<u>Carboplatin:</u> 1 x 950 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 16.150 mg; entsprechend 17 Durchstechflaschen mit je 600 mg + 17 Durchstechflaschen mit je 450 mg <u>Paclitaxel:</u> 1 x 332,5 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 5.652,5 mg; entsprechend 17 Durchstechflaschen mit je 300 mg + 34 Durchstechflaschen mit je 30 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<u>Carboplatin:</u> 17 <u>nab-Paclitaxel:</u> 51	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg; entsprechend 1 Durchstechflasche mit 600 mg + 1 Durchstechflasche mit 450 mg <u>nab-Paclitaxel:</u> 100 mg/m ² x 1,90 m ² = 190 mg; entsprechend 2 Durchstechflaschen mit 100 mg	<u>Carboplatin:</u> 1 x 950 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 16.150 mg; entsprechend 17 Durchstechflaschen mit je 600 mg + 17 Durchstechflaschen mit je 450 mg <u>nab-Paclitaxel:</u> 3 x 190 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 9.690 mg; entsprechend 102 Durchstechflaschen mit je 100 mg
Alle Angaben mg/m ² beziehen sich auf die Körperoberfläche Abkürzungen: DDD: <i>Defined Daily Dose</i> (definierte Tagesdosis); del19: Exon-19-Deletion; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>); L858R: Leucin in Kodon 858; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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).

Die Angaben zum Verbrauch pro Gabe für alle Wirkstoffe in der Tabelle 3-18 basieren zum einen auf der jeweiligen Fachinformation sowie zum anderen auf der DDD, welche der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation (ATC) mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt mit Stand von 2019 entnommen wurden. (15, 16)

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient errechnet sich für die TKI durch Multiplikation der amtlichen DDD bzw. des Verbrauchs pro Gabe – sofern keine amtliche bzw. indikationsspezifische DDD verfügbar ist – mit den Behandlungstagen pro Jahr.

$DDD \text{ bzw. Verbrauch pro Gabe} \times \text{Behandlungstage pro Jahr} = \text{Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient}$

Für die Kostenberechnung der zweckmäßigen Vergleichstherapien, die in Abhängigkeit von Körpergewicht oder Körperoberfläche dosiert werden, wird ein unisex-Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,0 kg zugrunde gelegt. (17) Entsprechend der Formel von Dubois & Dubois (18) resultiert für die Körperoberfläche KOF [m²]:

$$KOF = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184 \text{ (G = Gewicht in kg, H = Körpergröße in cm)}$$

$$KOF = 1,90 \text{ m}^2 \text{ (gerundet auf 2 Nachkommastellen)}$$

Da in den Fachinformationen zu den jeweiligen Wirkstoffen keine maximale Behandlungsdauer angegeben wird sowie die Behandlung bis zum Krankheitsprogress bzw. bis zur Unverträglichkeit fortgeführt werden soll, welche sich patientenindividuell unterscheidet, wird jeweils von einer kontinuierlichen Therapiedauer über ein Jahr hinweg gemäß Verfahrensordnung ausgegangen. (7)

Nachfolgend werden das zu bewertende Arzneimittel sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien hinsichtlich der verfügbaren Wirkstärken charakterisiert. Die Auswahl der in der Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgt durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten pro Behandlungstag.

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19*Zu bewertendes Arzneimittel (Dacomitinib)*

Dacomitinib wird täglich in einer Wirkstärke von 45 mg als orale Verabreichungsform gegeben (9), wodurch sich bei einer kontinuierlichen Verabreichung über 365 Behandlungstage ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 16.425 mg ergibt.

45 mg pro Gabe x 365 Behandlungstage pro Jahr = 16.425 mg.

*Zweckmäßige Vergleichstherapie (Afatinib oder Erlotinib oder Gefitinib)*Afatinib

Afatinib wird täglich in einer Wirkstärke von 40 mg in Tablettenform verabreicht (3), welches ebenso der amtlichen DDD entspricht. Bei insgesamt 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich daher ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Höhe von 14.600 mg.

40 mg (DDD) x 365 Behandlungstage pro Jahr = 14.600 mg pro Jahr.

Erlotinib

Erlotinib wird einmal täglich in einer Wirkstärke von 150 mg oral verabreicht. (11) Bei einer kontinuierlichen Verabreichung über 365 Behandlungstage ergibt sich somit pro Patient ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 54.750 mg.

150 mg pro Gabe x 365 Behandlungstage pro Jahr = 54.750 mg pro Jahr.

Die ATC-Klassifikation weist für Erlotinib eine amtliche DDD von 0,125 g aus, welche jedoch nicht indikationsspezifisch ist, sondern gemeinsam für das Anwendungsgebiet des NSCLC sowie des Pankreaskarzinoms angegeben wird. (16) Folglich liegt bei Berücksichtigung von 365 Behandlungstagen pro Jahr der Jahresdurchschnittsverbrauch auf Basis der amtlichen DDD (45,625 g) unter dem tatsächlichen Jahresverbrauch im vorliegenden Anwendungsgebiet. Dieser entspricht umgerechnet 438 DDD (54.750 mg / 125 mg = 438).

Gefitinib

Gefitinib wird täglich in einer Wirkstärke von 250 mg in Tablettenform verabreicht (2), welches ebenso der amtlichen DDD (0,25 g) entspricht. Bei insgesamt 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich daher ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Höhe von 91.250 mg.

0,25 g (DDD) x 365 Behandlungstage pro Jahr = 91,25 g pro Jahr = 91.250 mg pro Jahr.

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19*Zu bewertendes Arzneimittel (Dacomitinib)*

Dacomitinib wird täglich in einer Wirkstärke von 45 mg als orale Verabreichungsform gegeben (9), wodurch sich bei einer kontinuierlichen Verabreichung über 365 Behandlungstage ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 16.425 mg ergibt.

45 mg pro Gabe x 365 Behandlungstage pro Jahr = 16.425 mg.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Gemcitabin, Vinorelbin, Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum [Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin], Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum [Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin], Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel)

Afatinib

Afatinib wird täglich in einer Wirkstärke von 40 mg in Tablettenform verabreicht (3), welches ebenso der amtlichen DDD entspricht. Bei insgesamt 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich daher ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Höhe von 14.600 mg.

40 mg (DDD) x 365 Behandlungstage pro Jahr = 14.600 mg pro Jahr.

Erlotinib

Erlotinib wird einmal täglich in einer Wirkstärke von 150 mg oral verabreicht. (11) Bei einer kontinuierlichen Verabreichung über 365 Behandlungstage ergibt sich somit pro Patient ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 54.750 mg.

150 mg pro Gabe x 365 Behandlungstage pro Jahr = 54.750 mg pro Jahr.

Die ATC-Klassifikation weist für Erlotinib eine amtliche DDD von 0,125 g aus, welche jedoch nicht indikationsspezifisch ist, sondern gemeinsam für das Anwendungsgebiet des NSCLC sowie des Pankreaskarzinoms angegeben wird. (16) Folglich liegt bei Berücksichtigung von 365 Behandlungstagen pro Jahr der Jahresdurchschnittsverbrauch auf Basis der amtlichen DDD (45,625 g) unter dem tatsächlichen Jahresverbrauch im vorliegenden Anwendungsgebiet. Dieser entspricht umgerechnet 438 DDD (54.750 mg / 125 mg = 438).

Gefitinib

Gefitinib wird täglich in einer Wirkstärke von 250 mg in Tablettenform verabreicht (2), welches ebenso der amtlichen DDD (0,25 g) entspricht. Bei insgesamt 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich daher ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Höhe von 91.250 mg.

$$0,25 \text{ g (DDD)} \times 365 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 91,25 \text{ g pro Jahr} = 91.250 \text{ mg pro Jahr.}$$

Gemcitabin

Gemäß der Fachinformation für Gemcitabin erfolgt die Monotherapie mit Gemcitabin mit einer Dosis von 1.000 mg/m² KOF in einem vierwöchigen Zyklus. An Tag 1, 8 und 15 eines Zyklus wird jeweils eine Einzeldosis von 1.000 mg/m² verabreicht. Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von 1,90 m² ergibt sich ein Verbrauch von 1.900 mg pro Zyklus, entsprechend zwei Durchstechflaschen mit je 1.000 mg Gemcitabin. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach jährlich für 13 Zyklen insgesamt 74.100 mg Gemcitabin. Inklusive Verwurf werden 78 Durchstechflaschen à 1.000 mg Gemcitabin pro Jahr verbraucht. (5)

$$500 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 \times 17 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 16.150 \text{ mg pro Jahr}$$

Vinorelbin

Gemäß der Fachinformation erfolgt die Monotherapie mit Vinorelbin wöchentlich mit einer Dosis von 25 – 30 mg/m² KOF. (10) Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von 1,90 m² ergibt sich ein Verbrauch von 47,5 – 57 mg pro Zyklus, entsprechend einer Durchstechflasche mit 50 mg Vinorelbin bis einer Durchstechflasche mit 50 mg sowie einer Durchstechflasche mit 10 mg Vinorelbin. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach jährlich für 52 Zyklen insgesamt zwischen 2.470 – 2.964 mg Vinorelbin. Inklusive Verwurf werden 52 Durchstechflaschen mit je 50 mg Vinorelbin bis 52 Durchstechflaschen mit je 50 mg sowie 52 Durchstechflaschen mit je 10 mg Vinorelbin pro Jahr verbraucht. (10)

$$25 - 30 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 \times 52 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 2.470 - 2.964 \text{ mg pro Jahr}$$

Cisplatin

Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib erfolgt die Gabe von Cisplatin in Kombination mit einer Dosierung von 75 – 100 mg/m² KOF. Es wird analog dem Vorgehen des G-BA bei jeder Cisplatin-Kombinationstherapie dieselbe Spanne verwendet. Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von 1,90 m² ergibt sich ein Cisplatin-Verbrauch von 142,5 – 190 mg pro Zyklus, entsprechend einer Durchstechflasche mit 100 mg Cisplatin sowie einer Durchstechflasche mit 50 mg Cisplatin bis 2 Durchstechflaschen mit je 100 mg Cisplatin. Ein unisex-Standardpatient verbraucht demnach jährlich für 17 Zyklen zwischen 2.422,5 – 3.230 mg Cisplatin. Inklusive Verwurf werden demzufolge zwischen 17 Durchstechflaschen mit je 100 mg Cisplatin und 17 Durchstechflaschen mit je 50 mg Cisplatin bis 34 Durchstechflaschen mit je 100 mg Cisplatin verbraucht. (14, 12)

$$75 - 100 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 \times 17 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 2.422,5 - 3.230 \text{ mg pro Jahr}$$

Docetaxel (+ Cisplatin)

Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von 1,90 m² ergibt sich bei einer Dosierung von 75 mg/m² ein Docetaxel-Verbrauch von 142,5 mg pro Zyklus, entsprechend einer Durchstechflasche mit 160 mg Docetaxel. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach jährlich für 17 Zyklen 2.422,5 mg Docetaxel. Inklusive Verwurf werden 17 Durchstechflaschen à 160 mg Docetaxel verbraucht. (1)

$$75 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 \times 17 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 2.422,5 \text{ mg pro Jahr}$$

Gemcitabin (+ Cisplatin)

Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von 1,90 m² ergibt sich bei einer Dosierung von 1.250 mg/m² ein Gemcitabin-Verbrauch von 2.375 mg pro Verabreichung, entsprechend zwei Durchstechflaschen mit 1.000 mg und zwei Durchstechflaschen mit 200 mg Gemcitabin. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach jährlich für zwei Behandlungen pro Zyklus 80.750 mg Gemcitabin, inklusive Verwurf werden demzufolge 68 Durchstechflaschen mit 1.000 mg und 68 Durchstechflaschen mit je 200 mg Gemcitabin pro Jahr verbraucht. (5)

$$1.250 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 \times 34 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 80.750 \text{ mg pro Jahr}$$

Paclitaxel (+ Cisplatin)

Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von $1,90 \text{ m}^2$ ergibt bei einer Dosierung von 175 mg/m^2 sich ein Paclitaxel-Verbrauch von $332,5 \text{ mg}$ pro Zyklus, entsprechend einer Durchstechflasche mit 300 mg Paclitaxel und zwei Durchstechflaschen mit je 30 mg Paclitaxel. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach jährlich $5.652,5 \text{ mg}$ Paclitaxel. Inklusive Verwurf werden 17 Durchstechflaschen mit je 300 mg Paclitaxel und 34 Durchstechflaschen mit je 30 mg Paclitaxel pro Jahr verbraucht. (13)

$$175 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 \times 17 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 5.652,5 \text{ mg pro Jahr}$$

Pemetrexed (+ Cisplatin)

Gemäß der Fachinformation für Pemetrexed erfolgt die Pemetrexed-Kombinationstherapie mit einer Dosis von 500 mg/m^2 KOF in einem dreiwöchigen Zyklus. Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von $1,90 \text{ m}^2$ ergibt sich ein Verbrauch von 950 mg pro Zyklus, entsprechend zwei Durchstechflaschen mit je 500 mg Pemetrexed. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach jährlich für 17 Zyklen insgesamt 16.150 mg Pemetrexed. Inklusive Verwurf werden 34 Durchstechflaschen mit je 500 mg Pemetrexed pro Jahr verbraucht. (8)

$$500 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 \times 17 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 16.150 \text{ mg pro Jahr}$$

Vinorelbin (+ Cisplatin)

Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von $1,90 \text{ m}^2$ ergibt sich bei einer Dosierung von $25 - 30 \text{ mg/m}^2$ ein Vinorelbin-Verbrauch von $47,5 - 57,0 \text{ mg}$ pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 50 mg Vinorelbin und einer Durchstechflasche mit 10 mg Vinorelbin. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach jährlich für zwei Behandlungen pro Zyklus $1.615 - 1.938 \text{ mg}$ Vinorelbin. Inklusive Verwurf werden demzufolge 34 Durchstechflaschen mit je 50 mg Vinorelbin und 34 Durchstechflaschen mit je 10 mg Vinorelbin pro Jahr verbraucht. (10)

$$25 - 30 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 \times 34 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 1.615 - 1.938 \text{ mg pro Jahr}$$

Carboplatin

Die Kombinationstherapie aus Carboplatin und einem Drittgenerationszytostatikum stellt eine Off-Label-Therapie für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie dar und es finden sich daher in den jeweiligen Fachinformationen keine Angaben zu den Dosierungen. (6)

Die Dosierung für Carboplatin wurde für das vorliegende Dossier der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie des G-BAs entnommen und beträgt unabhängig vom Drittgenerationszytostatikum 500 mg/m^2 KOF. Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von $1,90 \text{ m}^2$ ergibt sich ein Carboplatin-Verbrauch von 950 mg pro Zyklus, entsprechend einer Durchstechflasche mit 600 mg Carboplatin sowie einer Durchstechflasche mit 450 mg Carboplatin. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach jährlich 16.150 mg Carboplatin. Inklusive Verwurf werden 17 Durchstechflaschen mit je 600 mg Carboplatin und 17 Durchstechflaschen mit je 450 mg Carboplatin verbraucht. (6)

$$500 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 \times 17 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 16.150 \text{ mg pro Jahr}$$

Docetaxel (+ Carboplatin)

Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von $1,90 \text{ m}^2$ ergibt sich bei einer Dosierung von 75 mg/m^2 ein Docetaxel-Verbrauch von $142,5 \text{ mg}$ pro Zyklus, entsprechend einer Durchstechflasche mit 160 mg Docetaxel. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach jährlich $2.422,5 \text{ mg}$ Docetaxel. Inklusive Verwurf werden 17 Durchstechflaschen à 160 mg Docetaxel verbraucht. (1)

$$75 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 \times 17 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 2.422,5 \text{ mg pro Jahr}$$

Gemcitabin (+ Carboplatin)

Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von $1,90 \text{ m}^2$ ergibt sich bei einer Dosierung von 1.250 mg/m^2 ein Gemcitabin-Verbrauch von 2.375 mg pro Verabreichung, entsprechend zwei Durchstechflaschen mit 1.000 mg und zwei Durchstechflaschen mit 200 mg Gemcitabin. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach jährlich für zwei Behandlungen pro Zyklus 80.750 mg Gemcitabin, inklusive Verwurf werden demzufolge 68 Durchstechflaschen mit 1.000 mg und 68 Durchstechflaschen mit je 200 mg Gemcitabin pro Jahr verbraucht. (5)

$$1.250 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 \times 34 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 80.750 \text{ mg pro Jahr}$$

Paclitaxel (+ Carboplatin)

Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von $1,90 \text{ m}^2$ ergibt sich bei einer Dosierung von 175 mg/m^2 ein Paclitaxel-Verbrauch von $332,5 \text{ mg}$ pro Zyklus, entsprechend einer Durchstechflasche mit 300 mg Paclitaxel und zwei Durchstechflaschen mit je 30 mg Paclitaxel. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach jährlich $5.652,5 \text{ mg}$ Paclitaxel. Inklusive Verwurf werden 17 Durchstechflaschen mit je 300 mg Paclitaxel und 34 Durchstechflaschen mit je 30 mg Paclitaxel pro Jahr verbraucht. (13)

$$175 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 \times 17 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 5.652,5 \text{ mg pro Jahr}$$

Pemetrexed (+ Carboplatin)

Gemäß der Fachinformation für Pemetrexed erfolgt die Pemetrexed-Kombinationstherapie mit einer Dosis von 500 mg/m^2 KOF in einem dreiwöchigen Zyklus. Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von $1,90 \text{ m}^2$ ergibt sich ein Verbrauch von 950 mg pro Zyklus, entsprechend zwei Durchstechflaschen mit je 500 mg Pemetrexed. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach jährlich für 17 Zyklen insgesamt 16.150 mg Pemetrexed. Inklusive Verwurf werden 34 Durchstechflaschen mit je 500 mg Pemetrexed pro Jahr verbraucht. (8)

$$500 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 \times 17 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 16.150 \text{ mg pro Jahr}$$

Vinorelbin (+ Carboplatin)

Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von $1,90 \text{ m}^2$ ergibt sich bei einer Dosierung von $25 - 30 \text{ mg/m}^2$ ein Vinorelbin-Verbrauch von $47,5 - 57 \text{ mg}$ pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 50 mg Vinorelbin und einer Durchstechflasche mit 10 mg Vinorelbin. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach jährlich für zwei Behandlungen pro Zyklus $1.615 - 1.938 \text{ mg}$ Vinorelbin, inklusive Verwurf werden demzufolge 34 Durchstechflaschen mit je 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit je 50 mg sowie 34 Durchstechflaschen mit je 10 mg Vinorelbin pro Jahr verbraucht. (10)

$$25 - 30 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 \times 34 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 1.615 - 1.938 \text{ mg pro Jahr}$$

nab-Paclitaxel (+ Carboplatin)

Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von $1,90 \text{ m}^2$ ergibt sich bei einer Dosierung von 100 mg/m^2 ein nab-Paclitaxel-Verbrauch von 190 mg pro Verabreichung, entsprechend zwei Durchstechflaschen mit 100 mg nab-Paclitaxel. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach jährlich für drei Behandlungen pro Zyklus 9.690 mg nab-Paclitaxel, inklusive Verwurf werden demzufolge 102 Durchstechflaschen mit je 100 mg nab-Paclitaxel pro Jahr verbraucht. (4)

$$100 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 \times 51 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 9.690 \text{ mg pro Jahr}$$

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

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dacomitinib	Dacomitinib 45 mg: 4.819,17 €30 Filmtabletten à 45 mg, N1 PZN: 14218636	4.545,45 € (1,77 €; 271,95 €)
	Dacomitinib 30 mg: 4.819,17 €30 Filmtabletten à 30 mg, N1 PZN: 14218607	4.545,45 € (1,77 €; 271,95 €)
	Dacomitinib 15 mg: 4.819,17 €30 Filmtabletten à 15 mg, N1 PZN: 14218599	4.545,45 € (1,77 €; 271,95 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Afatinib	Afatinib 40 mg: 2.514,93 €28 Filmtabletten à 40 mg, N1 PZN: 02484367	2.372,81 € (1,77 €; 140,35 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Erlotinib	Erlotinib 150 mg: 2.887,67 €30 Filmtabletten à 150 mg, N1 PZN: 04186970	2.701,30 € (1,77 €; 161,64 €; 22,96 €)
Gefitinib	Gefitinib 250 mg: 3.458,64 €30 Filmtabletten à 250 mg, N1 PZN: 01249285	3.262,62 € (1,77 €; 194,25 €)
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch a: Rabatt nach § 130 SGB V b: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V c: Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V Quellen: (19-24)		

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dacomitinib	Dacomitinib 45 mg: 4.819,17 €30 Filmtabletten à 45 mg, N1 PZN: 14218636	4.545,45 € (1,77 €; 271,95 €)
	Dacomitinib 30 mg: 4.819,17 €30 Filmtabletten à 30 mg, N1 PZN: 14218607	4.545,45 € (1,77 €; 271,95 €)
	Dacomitinib 15 mg: 4.819,17 €30 Filmtabletten à 15 mg, N1 PZN: 14218599	4.545,45 € (1,77 €; 271,95 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Afatinib	Afatinib 40 mg: 2.514,93 € 28 Filmtabletten à 40 mg, N1 PZN: 02484367	2.372,81 € (1,77 €; 140,35 €)
Erlotinib	Erlotinib 150 mg: 2.887,67 € 30 Filmtabletten à 150 mg, N1 PZN: 04186970	2.701,30 € (1,77 €; 161,64 €; 22,96 €)
Gefitinib	Gefitinib 250 mg: 3.458,64 € 30 Filmtabletten à 250 mg, N1 PZN: 01249285	3.262,62 € (1,77 €; 194,25 €)
Gemcitabin	Gemcitabin 1.000 mg: 74,21 € Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 1.000 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel) PZN: 09300608	69,44 € (1,77 €; 3,00 €)
Vinorelbin	Vinorelbin 50 mg: 156,38 € Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 12476736 Vinorelbin 10 mg: 40,03 € Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 10264711	136,21 € (1,77 €; 6,90 €; 11,50 €) 34,58 € (1,77 €; 1,38 €; 2,30 €)
Cisplatin + Docetaxel	76,26 € Durchstechflasche Cisplatin 100 mg (1 Durchstechflasche mit 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 00370955 47,40 € Durchstechflasche Cisplatin 50 mg (1 Durchstechflasche mit 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 03736227 1.397,30 € Durchstechflasche Docetaxel 160 mg (1 Durchstechflasche mit 160 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 11524054	71,39 € (1,77 €; 3,10 €) 41,02 € (1,77 €; 1,73 €; 2,88 €) 1.220,09 € (1,77 €; 175,44 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Cisplatin + Gemcitabin	<p>76,26 €Durchstechflasche Cisplatin 100 mg (1 Durchstechflasche mit 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 00370955</p> <p>47,40 €Durchstechflasche Cisplatin 50 mg (1 Durchstechflasche mit 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 03736227</p> <p>Gemcitabin 1.000 mg: 74,21 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 1.000 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel) PZN: 09300608</p> <p>Gemcitabin 200 mg: 28,51 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 05497442</p>	<p>71,39 € (1,77 €; 3,10 €)</p> <p>41,02 € (1,77 €; 1,73 €; 2,88 €)</p> <p>69,44 € (1,77 €; 3,00 €)</p> <p>25,91 € (1,77 €; 0,83 €)</p>
Cisplatin + Paclitaxel	<p>76,26 €Durchstechflasche Cisplatin 100 mg (1 Durchstechflasche mit 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 00370955</p> <p>47,40 €Durchstechflasche Cisplatin 50 mg (1 Durchstechflasche mit 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 03736227</p> <p>1.045,26 €Durchstechflasche Paclitaxel 6 mg/ml (1 Durchstechflasche mit 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 00128527</p> <p>115,16 €Durchstechflasche Paclitaxel 6 mg/ml (1 Durchstechflasche mit 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 05497494</p>	<p>71,39 € (1,77 €; 3,10 €)</p> <p>41,02 € (1,77 €; 1,73 €; 2,88 €)</p> <p>994,41 € (1,77 €; 49,08 €)</p> <p>108,45 € (1,77 €; 4,94 €)</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Cisplatin + Pemetrexed	76,26 €Durchstechflasche Cisplatin 100 mg (1 Durchstechflasche mit 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 00370955 47,40 €Durchstechflasche Cisplatin 50 mg (1 Durchstechflasche mit 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 03736227 Pemetrexed 500 mg: 2.533,24 € (Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; N1) PZN: 03753361	71,39 € (1,77 €; 3,10 €) 41,02 € (1,77 €; 1,73 €; 2,88 €) 1.951,44 € (1,77 €; 121,00 €; 202,00 €; 257,03 €)
Cisplatin + Vinorelbin	76,26 €Durchstechflasche Cisplatin 100 mg (1 Durchstechflasche mit 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 00370955 47,40 €Durchstechflasche Cisplatin 50 mg (1 Durchstechflasche mit 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 03736227 156,38 €Durchstechflasche Vinorelbin 50 mg (1 Durchstechflasche mit 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 12476736 40,03 €Durchstechflasche Vinorelbin 10 mg (1 Durchstechflasche mit 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 10264711	71,39 € (1,77 €; 3,10 €) 41,02 € (1,77 €; 1,73 €; 2,88 €) 136,21 € (1,77 €; 18,40 €) 34,58 € (1,77 €; 3,68 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Carboplatin + Docetaxel	300,52 €Durchstechflasche Carboplatin 600 mg (1 Durchstechflasche mit 10 mg/ml 600 mg/60 ml Infusionslösung) PZN: 00357400 228,46 €Durchstechflasche Carboplatin 450 mg (1 Durchstechflasche mit 10 mg/ml 450 mg/45 ml Infusionslösung) PZN: 00344107 1.397,30 €Durchstechflasche Docetaxel 160 mg: (1 Durchstechflasche mit 160 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 11524054	285,01 € (1,77 €; 13,74 €) 216,37 € (1,77 €; 10,32 €) 1.220,09 € (1,77 €; 65,79 €; 109,65 €)
Carboplatin + Gemcitabin	300,52 €Durchstechflasche Carboplatin 600 mg (1 Durchstechflasche mit 10 mg/ml 600 mg/60 ml Infusionslösung) PZN: 00357400 228,46 €Durchstechflasche Carboplatin 450 mg (1 Durchstechflasche mit 10 mg/ml 450 mg/45 ml Infusionslösung) PZN: 00344107 Gemcitabin 1.000 mg: 74,21 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 1.000 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel) PZN: 09300608 Gemcitabin 200 mg: 28,51 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 05497442	285,01 € (1,77 €; 13,74 €) 216,37 € (1,77 €; 10,32 €) 69,44 € (1,77 €; 3,00 €) 25,91 € (1,77 €; 0,83 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Carboplatin + Paclitaxel	<p>300,52 €Durchstechflasche Carboplatin 600 mg (1 Durchstechflasche mit 10 mg/ml 600 mg/60 ml Infusionslösung) PZN: 00357400</p> <p>228,46 €Durchstechflasche Carboplatin 450 mg (1 Durchstechflasche mit 10 mg/ml 450 mg/45 ml Infusionslösung) PZN: 00344107</p> <p>1.045,26 €Durchstechflasche Paclitaxel 6 mg/ml (1 Durchstechflasche mit 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 00128527</p> <p>115,16 €Durchstechflasche Paclitaxel 6 mg/ml (1 Durchstechflasche mit 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 05497494</p>	<p>285,01 € (1,77 €; 13,74 €)</p> <p>216,37 € (1,77 €; 10,32 €)</p> <p>994,41 € (1,77 €; 49,08 €)</p> <p>108,45 € (1,77 €; 4,94 €)</p>
Carboplatin + Pemetrexed	<p>300,52 €Durchstechflasche Carboplatin 600 mg (1 Durchstechflasche mit 10 mg/ml 600 mg/60 ml Infusionslösung) PZN: 00357400</p> <p>228,46 €Durchstechflasche Carboplatin 450 mg (1 Durchstechflasche mit 10 mg/ml 450 mg/45 ml Infusionslösung) PZN: 00344107</p> <p>Pemetrexed 500 mg: 2.533,24 € (Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; N1) PZN: 03753361</p>	<p>285,01 € (1,77 €; 13,74 €)</p> <p>216,37 € (1,77 €; 10,32 €)</p> <p>1.951,44 € (1,77 €; 121,00 €; 202,00 €; 257,03 €)</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Carboplatin + Vinorelbin	<p>300,52 €Durchstechflasche Carboplatin 600 mg (1 Durchstechflasche mit 10 mg/ml 600 mg/60 ml Infusionslösung) PZN: 00357400</p> <p>228,46 €Durchstechflasche Carboplatin 450 mg (1 Durchstechflasche mit 10 mg/ml 450 mg/45 ml Infusionslösung) PZN: 00344107</p> <p>156,38 €Durchstechflasche Vinorelbin 50 mg: (1 Durchstechflasche mit 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 12476736</p> <p>40,03 €Durchstechflasche Vinorelbin 10 mg: (1 Durchstechflasche mit 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 10264711</p>	<p>285,01 € (1,77 €; 13,74 €)</p> <p>216,37 € (1,77 €; 10,32 €)</p> <p>136,21 € (1,77 €; 18,40 €)</p> <p>34,58 € (1,77 €; 1,38 €; 2,30 €)</p>
Carboplatin + nab-Paclitaxel	<p>300,52 €Durchstechflasche Carboplatin 600 mg (1 Durchstechflasche mit 10 mg/ml 600 mg/60 ml Infusionslösung) PZN: 00357400</p> <p>228,46 €Durchstechflasche Carboplatin 450 mg (1 Durchstechflasche mit 10 mg/ml 450 mg/45 ml Infusionslösung) PZN: 00344107</p> <p>422,84 €Durchstechflasche nab-Paclitaxel 5mg/ml 100 mg (1 Durchstechflasche mit 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 00672656</p>	<p>285,01 € (1,77 €; 13,74 €)</p> <p>216,37 € (1,77 €; 10,32 €)</p> <p>398,27 € (1,77 €; 22,80 €)</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch</p> <p>a: Rabatt nach § 130 SGB V</p> <p>b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V</p> <p>c: Rabatt gemäß Preismoratorium des AVWG Rabatt gemäß § 130a Abs. 3a SGB V</p> <p>d: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V</p> <p>Quellen: (25-34, 19, 20, 35, 21, 36, 37, 22-24)</p>		

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

Alle Kostenangaben wurden der WEBAPO[®]LAUER-Taxe mit Stand vom 01.02.2019 entnommen. (19-21) Da die Wirkstoffe noch patentgeschützt sind, wird jeweils das Originalpräparat zur Kostendarstellung herangezogen. Bei der Wahl des wirtschaftlichsten Präparates werden jeweils die größten verfügbaren Packungsgrößen mit der höchsten verfügbaren Reichweite zur Kostenberechnung herangezogen.

Die Kosten für patentgeschützte Arzneimittel berechnen sich wie folgt:

$$\text{GKV-Kosten des Arzneimittels} = \text{Apothekenverkaufspreis} - \text{Apothekenabschlag (1,77 €)} - \text{Herstellerrabatt (7 \% des Herstellerabgabepreises)}$$

Der Apothekenverkaufspreis von Dacomitinib beträgt 4.819,17 € (inklusive 19 % Mehrwertsteuer). Zur Berechnung des relevanten Arzneimittelpreises von 4.545,45 € aus der Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung wurden auf den Apothekenverkaufspreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs. 1) und § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) veranschlagt. Der Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (Abs. 1) beträgt 1,77 €, der gesetzliche Abschlag des Herstellers nach § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) beläuft sich auf 7 % des Herstellerabgabepreises. (22-24)

Eine Übersicht der einzelnen Preiskomponenten bzw. eine vereinfachte Darstellung der Herleitung der GKV-Kosten von Dacomitinib sowie der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien findet sich in der nachfolgenden Tabelle 3-22.

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Darstellung der Berechnung der GKV-Kosten des Arzneimittels – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19

Arzneimittel	Hersteller abgabepreis in Euro	Herstellerabschlag in Euro	Apothekeneinkaufspreis in Euro	Apothekenabschlag in Euro	Apothekenverkaufspreis in Euro	GKV-Preis ^a nach Rabatten in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel						
Dacomitinib Vizimpro 45 mg	3.885,00 €	271,95 €	3.923,50 €	1,77 €	4.819,17 €	4.545,45 €
Dacomitinib Vizimpro 30 mg	3.885,00 €	271,95 €	3.923,50 €	1,77 €	4.819,17 €	4.545,45 €
Dacomitinib Vizimpro 15 mg	3.885,00 €	271,95 €	3.923,50 €	1,77 €	4.819,17 €	4.545,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Afatinib GIOTRIF 40 mg	2.005,07 €	140,35 € ^b	2.043,57 €	1,77 €	2.514,93 €	2.372,81 €
Erlotinib TARCEVA 150 mg	2.309,17 €	161,64 € ^b , 22,96 € ^c	2.347,67 €	1,77 €	2.887,67 €	2.701,30 €
Gefitinib IRESSA 250 mg	2.775,00 €	194,25 € ^b	2.813,50 €	1,77 €	3.458,64 €	3.262,62 €
Abkürzungen: AVWG: Gesetz zur Verbesserung der Wirtschaftlichkeit in der Arzneimittelversorgung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch a: Der GKV-Preis entspricht dem Apothekenverkaufspreis abzüglich Herstellerrabatt und Apothekenabschlag. b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V c: Rabatt gemäß Preismoratorium des AVWG Rabatt gemäß § 130a Abs. 3a SGB V Quellen: (19-24)						

Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Darstellung der Berechnung der GKV-Kosten des Arzneimittels – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19

Arzneimittel	Hersteller- abgabe- preis in Euro	Hersteller- abschlag in Euro	Apotheken- einkaufs- preis in Euro	Apotheken- abschlag in Euro	Apotheken- verkaufs- preis in Euro	GKV- Preis ^a nach Rabatten in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel						
Dacomitinib Vizimpro 45 mg	3.885,00 €	271,95 €	3.923,50 €	1,77 €	4.819,17 €	4.545,45 €
Dacomitinib Vizimpro 30 mg	3.885,00 €	271,95 €	3.923,50 €	1,77 €	4.819,17 €	4.545,45 €
Dacomitinib Vizimpro 15 mg	3.885,00 €	271,95 €	3.923,50 €	1,77 €	4.819,17 €	4.545,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Afatinib GIOTRIF 40 mg	2.005,07 €	140,35 €	2.043,57 €	1,77 €	2.514,93 €	2.372,81 €
Erlotinib TARCEVA 150 mg	2.309,17 €	161,64 €; 22,96 €	2.347,67 €	1,77 €	2.887,67 €	2.701,30 €
Gefitinib IRESSA 250 mg	2.775,00 €	194,25 €	2.813,50 €	1,77 €	3.458,64 €	3.262,62 €
Gemcitabin Gemcitabin Venus 1.000 mg	50,00 €	3,00 €	52,28 €	1,77 €	74,21 €	69,44 €
Gemcitabin GEMCITABIN Kabi 200 mg	13,86 €	0,83 €	15,00 €	1,77 €	28,51 €	25,91 €
Vinorelbin VINORELBIN PhaRes 50 mg	115,00 €	6,90 €; 11,50 €	119,32 €	1,77 €	156,38 €	136,21 €
Vinorelbin VINORELBIN- ratiopharm 10 mg	22,98 €	1,38 €; 2,30 €	24,40 €	1,77 €	40,03 €	34,58 €

Arzneimittel	Hersteller- abgabe- preis in Euro	Hersteller- abschlag in Euro	Apotheken- einkaufs- preis in Euro	Apotheken- abschlag in Euro	Apotheken- verkaufs- preis in Euro	GKV- Preis ^a nach Rabatten in Euro
Cisplatin CISPLATIN Accord 100 mg	51,62 €	3,10 €	53,95 €	1,77 €	76,26 €	71,39 €
Cisplatin CISPLATIN Neocorp 50 mg	28,80 €	1,73 €; 2,88 €	30,41 €	1,77 €	47,40 €	41,02 €
Docetaxel Docetaxel axios 160 mg/ml	1.096,50 €	65,79 €; 109,65 €	1.131,74 €	1,77 €	1.397,30 €	1.220,09 €
Paclitaxel CELLTAXEL 300 mg	818,05 €	49,08 €	844,52 €	1,77 €	1.045,26 €	994,41 €
Paclitaxel PACLITAXEL Kabi 30 mg	82,39 €	4,94 €	85,69 €	1,77 €	115,16 €	108,45 €
Pemetrexed ALIMTA 500 mg	2020,00 €	121,00 €; 202,00 €; 257,03 €	2.058,50 €	1,77 €	2.533,24 €	1.951,44 €
Carboplatin CARBOPLATIN onkovis 600 mg	229,01 €	13,74 €	236,92 €	1,77 €	300,52 €	285,01 €
Carboplatin CARBOPLATIN onkovis 450 mg	172,01 €	10,32 €	178,13 €	1,77 €	228,46 €	216,37 €
nab-Paclitaxel ABRAXANE 100 mg	325,76 €	22,80 €	336,72 €	1,77 €	422,84 €	398,27 €
<p>Abkürzungen: AVWG: Gesetz zur Verbesserung der Wirtschaftlichkeit in der Arzneimittelversorgung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch</p> <p>a: Der GKV-Preis entspricht dem Apothekenverkaufspreis abzüglich Herstellerrabatt und Apothekenabschlag. b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V c: Rabatt gemäß Preismoratorium des AVWG Rabatt gemäß § 130a Abs. 3a SGB V d: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V</p> <p>Quellen: (25-34, 19, 20, 35, 21, 36, 37, 22-24)</p>						

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 3-24 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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19

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				
Dacomitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	entfällt	–	–
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Afatinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	entfällt	–	–
Erlotinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	entfällt	–	–
Gefitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	entfällt	–	–
Abkürzungen: del19: Exon-19-Deletion; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; L858R: Leucin in Kodon 858; NSCLC: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)				

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19

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				
Dacomitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	entfällt	–	–
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Afatinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	entfällt	–	–
Erlotinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	entfällt	–	–
Gefitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	entfällt	–	–

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
Gemcitabin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3	39
Vinorelbin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	52
Cisplatin + Docetaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<i>Cisplatin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
		Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung	1	17
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	1	17
		<i>Docetaxel</i>		
Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Cisplatin + Gemcitabin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<i>Cisplatin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
		Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung	1	17
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	1	17
		<i>Gemcitabin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2	34
Cisplatin + Paclitaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<i>Cisplatin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
		Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung 375 ml/Tag	1	17
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		<i>Paclitaxel</i>		
		Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg p.o. (oder i.v.)	2	34
		Prämedikation: Diphenhydramin 50 mg i.v. (oder vergleichbares Antihistaminikum z. B. Chlorpheniramin)	1	17
		Prämedikation: Ranitidin 50 mg i.v. (oder Cimetidin 300 mg i.v.)	1	17
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
Cisplatin + Pemetrexed	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<i>Cisplatin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
		Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung 375 ml/Tag	1	17
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		<i>Pemetrexed</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
		Begleitmedikation: Am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung zweimal tägliche orale Gabe von 4 mg Dexamethason	6	102
		Begleitmedikation: Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 bis 1.000 µg). Während der sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens 5 Dosen Folsäure eingenommen werden und die Einnahme muss während der gesamten Therapiedauer sowie für weitere 21 Tage nach der letzten PemetrexedDosis fortgesetzt werden.	21	365
		Begleitmedikation: Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus.	Einmal nach jedem 3. Zyklus	6

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
Cisplatin + Vinorelbin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<i>Cisplatin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
		Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung	1	17
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	1	17
		<i>Vinorelbin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2	34
Carboplatin + Docetaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<i>Carboplatin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
		<i>Docetaxel</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Carboplatin + Gemcitabin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<i>Carboplatin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
		<i>Gemcitabin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2	34
Carboplatin + Paclitaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<i>Carboplatin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
		<i>Paclitaxel</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
		Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg p.o. (oder i.v.)	1	17
		Prämedikation: Diphenhydramin 50 mg i.v. (oder vergleichbares Antihistaminikum z. B. Chlorpheniramin)	1	17
		Prämedikation: Ranitidin 50 mg i.v. (oder Cimetidin 300 mg i.v.)	1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Carboplatin + Pemetrexed	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<i>Carboplatin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
		<i>Pemetrexed</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
		Begleitmedikation: Am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung zweimal tägliche orale Gabe von 4 mg Dexamethason	6	102
Begleitmedikation: Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 bis 1.000 µg). Während der sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens 5 Dosen Folsäure eingenommen werden und die Einnahme muss während der gesamten Therapiedauer sowie für weitere 21 Tage nach der letzten PemetrexedDosis fortgesetzt werden.	21	365		

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

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
		Begleitmedikation: Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus.	Einmal nach jedem 3. Zyklus	6
Carboplatin + Vinorelbin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<i>Carboplatin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
		<i>Vinorelbin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2	34
Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<i>Carboplatin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
		<i>nab-Paclitaxel</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3	51
Abkürzungen: del19: Exon-19-Deletion; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; L858R: Leucin in Kodon 858; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zusätzliche GKV-Leistungen

Aus der jeweiligen Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen unter entsprechender Therapie entnommen. Für die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden nur diejenigen Leistungen berücksichtigt, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen. Leistungen, die bei allen Therapien durchgeführt werden, wie z. B. Routineuntersuchungen oder ambulante Betreuung, wurden nicht in die Rechnung mitaufgenommen.

Testung auf eine EGFR-Mutation

Bei allen zur Herleitung der Jahrestherapiekosten zu berücksichtigenden Wirkstoffe – das zu bewertende Arzneimittel Dacomitinib sowie die zweckmäßige Vergleichstherapie Afatinib, Gefitinib oder Erlotinib – handelt es sich um zielgerichtete Therapien bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Dies bedeutet, dass gemäß jeweiliger Fachinformation vor Beginn der Behandlung mit diesen Substanzen eine Testung auf EGFR-Mutationen und ein positiver Nachweis erfolgen sollten. (2, 3, 9, 11)

Diese Vorgehensweise entspricht auch der deutschen S3-Leitlinie, nach welcher anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes/der Tumorzellen von allen nicht kurativ behandelbaren nicht-plattenepitheliale NSCLC-Patienten molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanter molekularer Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinienbehandlung als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen, BRAF V600 Mutationen) eingeleitet werden sollen. (38) Auch internationale Leitlinien, wie beispielsweise die der *Alberta Health Services* (AHS), der *American College of Chest Physicians* (ACCP), der *American Society for Clinical Oncology* (ASCO), der *European Society for Medical Oncology* (ESMO), des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) sowie der *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM) empfehlen eine Testung auf das Vorliegen von Mutationen als Basis für die weitere Behandlungsentscheidung. (39-45)

Da die Testung des Mutationsstatus somit eine generelle Voraussetzung für die Einleitung einer Therapie beim lokal fortgeschrittenem und/ oder metastasiertem NSCLC darstellt und es deshalb als eine Routineuntersuchung vor der Erstlinienbehandlung bzw. bei Wechsel der Erhaltungstherapie mit einer der genannten Substanzen angesehen werden kann, werden die zusätzlich notwendigen GKV-Kosten für die Testung des Mutationsstatus im nachfolgenden nicht aufgeführt.

Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien, die nicht eingenommen, sondern parenteral appliziert werden, wurde gemäß der Hilfstaxe über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen; Änderungsfassung mit Stand 01.01.2015) der Zuschlag von 81,00 € für die Herstellung Zytostatika-haltiger, parenteraler Zubereitungen berechnet. (46)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EML-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
entfällt	–

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung: Carboplatin, Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin, nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Vinorelbin	81,00 €
Prämedikation Cisplatin: Mannitol 10 % Inf.-Lsg. (MANNITOL Inf.- Lsg. 10)	9,11 €pro Behandlungstag; 17 Behandlungstage pro Jahr: 154,87 €
Prämedikation Cisplatin: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg. (ISOTONISCHE Natriumchlorid Demo P Inj.-Lösung 10 x 1.000 ml bzw. 10 x 500 ml)	9,77 – 15,12 €pro Behandlungstag; 17 Behandlungstage pro Jahr: 166,16 – 257,06 €
Prämedikation Paclitaxel: Dexamethason 2 x 20 mg p.o. (Dexamethason TAD 20 mg Tabletten)	4,67 €pro Behandlungstag; 79,41 €pro Jahr bei 17 Zyklen
Prämedikation Paclitaxel: Diphenhydramin 50 mg i.v. (Dimenhydrinat Rotexmedica 50 mg/ml Injektionslösung)*	3,03 €pro Behandlungstag; 51,10 €pro Jahr bei 17 Zyklen
Prämedikation Paclitaxel: Ranitidin 50 mg i.v. (RANITIC Injekt 50 mg)	2,61 €pro Behandlungstag; 44,40 €pro Jahr bei 17 Zyklen
Prämedikation Pemetrexed: Dexamethason 4 mg (zweimal täglich) (Dexamethason acis 4 mg Tabletten)	1,55 €pro Behandlungstag; 78,99 €pro Jahr bei 17 Zyklen
Prämedikation Pemetrexed: Folsäure Tabletten (400 µg) (Folverlan 0,4 mg 100 Tabletten)	0,12 €pro Behandlungstag; 45,22 €pro Jahr
Prämedikation Pemetrexed: Vitamin B12 (1.000 µg) i.m. (B12 ASMEDIC Ampullen)	0,67 €pro Behandlungstag; 6 Behandlungstage pro Jahr: 4,03 €
*Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel soll Diphenhydramin oder ein anderes Antihistaminikum intravenös verabreicht werden. Da in der Lauer-Taxe aktuell kein Diphenhydramin zur intravenösen Anwendung gelistet ist, wird für die Kostendarstellung Dimenhydrinat als vergleichbares Antihistaminikum gewählt. Quellen: (47-55)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19

Es fallen weder für das zu bewertende Arzneimittel noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie zusätzlich notwendige sowie sonstige GKV-Leistungen an. (2, 3, 9, 11)

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19

Für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie Afatinib, Erlotinib und Gefitinib fallen keine zusätzlich notwendige sowie sonstige GKV-Leistungen an. Für alle weiteren ZVT sind nachfolgend die Herleitungen dargestellt.

Zur Berechnung der Zubereitung von Infusionslösungen wurden die Zuschläge jeweils aus der Hilfstaxe entnommen. (46)

Begleitmedikation für die Therapie mit Cisplatin:

Gemäß der Fachinformation für Cisplatin muss bei den Cisplatin-Kombinationstherapien eine Hydrierung und eine forcierte Diurese ab Dosierungen von über 60 mg/m² KOF Cisplatin erfolgen. (12)

Natriumchlorid

Die Hydrierung bei der Cisplatin-Therapie wird mit 3 bis 4,4 Liter Flüssigkeit (NaCl 0,9 %) sichergestellt. Die Hydrierung wird einmal, aufgeteilt in eine Infusion vor Behandlungsbeginn und eine Infusion im Anschluss an die Behandlung, je Zyklus durchgeführt. Dies ergibt 17 Infusionen mit je 3 – 4,4 Liter jährlich. (12)

Tabelle 3-28: Natriumchlorid als Begleitmedikation für die Kombinationstherapie mit Cisplatin

Bezeichnung	ISOTONISCHE Natriumchlorid Demo P Inj.-Lösung 10 x 1.000 ml	ISOTONISCHE Natriumchlorid Demo P Inj.-Lösung 10 x 500 ml
Inhalt der Packung	10 x 1.000 ml (N2)	10 x 500 ml (N2)
Herstellerabgabepreis	18,66 €	11,53 €
Apothekenverkaufspreis	35,47 €	22,72 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	-1,77 €	-1,14 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	-1,12 €	-0,69 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	32,58 €	20,89 €
Kosten je Flasche	3,26 €	2,09 €
Quelle: (53, 54) Stand: 01.02.2019		

Mannitol

Neben einer Hydrierung ist bei allen Cisplatin-Kombinationstherapien eine forcierte Diurese ab Dosierungen über 60 mg/m² KOF Cisplatin gemäß der Fachinformation für Cisplatin nötig. Einmal pro Zyklus werden 375 ml einer 10 %-igen Mannitol-Infusionslösung verabreicht. Dies ergibt 17 Infusionen jährlich. Alternativ wären 40 ml pro m² KOF 20 %-ige Mannitol-Infusionslösung möglich, was bezogen auf 1,90 m² KOF des unisex-Standardpatienten 76 ml pro Zyklus entspricht. (12)

Tabelle 3-29: Mannitol als Begleitmedikation für die Kombinationstherapie mit Cisplatin:

Bezeichnung	Mannitol Inf.-Lsg. 10 (Serumwerk)
Inhalt der Packung	10 x 500 ml (N2)
Herstellerabgabepreis	61,30 €
Apothekenverkaufspreis	106,22 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	-5,31 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	-3,68 €
Abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	-6,13 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	91,10 €
Kosten je Flasche	9,11 €
Quelle: (52) Stand: 01.02.2019	

Begleitmedikation für die Therapie mit Paclitaxel:

Gemäß der Fachinformation für Paclitaxel ist bei einer Paclitaxel-Therapie eine Begleitmedikation mit Dexamethason, Diphenhydramin und Ranitidin angezeigt. (13) Mithilfe der Lauer-Taxe wurde jeweils der günstigste Preis pro Tagesdosis für die jeweilige Begleitmedikation ermittelt.

Dexamethason

Für die Therapie mit Paclitaxel wird Dexamethason als Begleitmedikation zweimal täglich oral à 20 mg verabreicht. Bei 17 Zyklen ergibt sich somit ein Verbrauch von 34 Tabletten mit je 20 mg Dexamethason. (13)

Tabelle 3-30: Dexamethason als Begleitmedikation für Paclitaxel

Bezeichnung	Dexamethason TAD 20 mg Tabletten
Inhalt der Packung	50 Tabletten à 20 mg (N2)
Herstellerabgabepreis	85,08 €
Apothekenverkaufspreis	118,55 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	116,78 €
Kosten je Tablette	2,34 €
Quelle: (49) Stand: 01.02.2019	

Dimenhydrinat

Für die Therapie mit Paclitaxel wird Diphenhydramin oder ein vergleichbares Antihistaminikum als Begleitmedikation einmal pro Zyklus i.v. verabreicht. Da in der Lauer-Taxe kein Diphenhydramin-Präparat zur intravenösen Anwendung mehr gelistet ist, wird Dimenhydrinat als vergleichbares Antihistaminikum gewählt. Bei der Auswahl eines adäquaten Präparats wurden die Molekulargewichte von Diphenhydramin und Dimenhydrinat sowie ein Verwurf berücksichtigt. Bei 17 Zyklen ergibt sich somit ein Verbrauch von 17 Ampullen mit je 100 mg Dimenhydrinat. (13)

Tabelle 3-31: Dimenhydrinat als Begleitmedikation für Paclitaxel

Bezeichnung	Dimenhydrinat Rotexmedica 50 mg/ml Injektionslösung (Rotexmedica)
Inhalt der Packung	5 x 2 ml Ampullen
Herstellerabgabepreis	5,37 €
Apothekenverkaufspreis	17,78 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	-1,77 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	-0,32 €
Abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel [§ 130a Abs.3b SGB V]	-0,54 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	15,15 €
Kosten je Ampulle	3,03 €
Quelle: (50) Stand: 01.02.2019	

Ranitidin

Für die Therapie mit Paclitaxel wird Ranitidin als Begleitmedikation einmal täglich mit 50 mg intravenös verabreicht. Bei 17 Zyklen ergibt sich somit ein Verbrauch von 17 Ampullen mit je 50 mg Ranitidin. (13)

Tabelle 3-32: Ranitidin als Begleitmedikation für Paclitaxel

Bezeichnung	RANITIC Injekt (HEXAL) 50 mg
Inhalt der Packung	5 x 5 ml Ampullen
Herstellerabgabepreis	3,19 €
Apothekenverkaufspreis	15,02 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	-1,77 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	-0,19 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	12,92 €
Kosten je Ampulle	2,61 €
Quelle: (55) Stand: 01.02.2019	

Begleitmedikation für die Therapie mit Pemetrexed:

Gemäß der Fachinformation für Pemetrexed ist eine Begleitmedikation mit Dexamethason, Vitamin B12 und Folsäure angezeigt. (8) Mithilfe der Lauer-Taxe wurde jeweils der günstigste Preis für die jeweilige Begleitmedikation ermittelt.

Dexamethason

Für die Therapie mit Pemetrexed sollte eine Begleitmedikation mit Dexamethason zweimal täglich mit je 4 mg am Tag vor der Therapie, am Tag der Behandlung sowie einen Tag danach erfolgen. Somit ergeben sich 6 Behandlungen pro Zyklus bzw. 102 Tabletten à 4 mg pro Jahr. (8)

Tabelle 3-33: Dexamethason als Begleitmedikation für Pemetrexed

Bezeichnung	Dexamethason acis 4 mg Tabletten
Inhalt der Packung	100 Tabletten à 4 mg (N3)
Herstellerabgabepreis	53,96 €
Apothekenverkaufspreis	79,21 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	77,44 €
Kosten je Tablette	0,77 €
Quelle: (48) Stand: 01.02.2019	

Folsäure

Für die Therapie mit Pemetrexed sollte gemäß Fachinformation begleitend Folsäure (350 – 1.000 µg) oral eingenommen werden. Die Folsäuresupplementierung soll 5 Tage vor der ersten Pemetrexed-Gabe und mindestens 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Gabe erfolgen. Entsprechend wurde für die Jahrestherapiekosten eine tägliche Einnahme von Folsäure berechnet. Die handelsübliche Wirkstoffmenge für apothekenpflichtige Folsäurepräparate ist 400 µg bzw. 5 mg je Tablette. Es wird deshalb mit einer Tablette der Wirkstoffmenge 400 µg täglich an 365 Tagen gerechnet. (8)

Tabelle 3-34: Folsäure als Begleitmedikation für Pemetrexed

Bezeichnung	Folverlan 0,4 mg Tabletten
Inhalt der Packung	100 Tabletten à 0,4 mg (N3)
Herstellerabgabepreis	7,26 €
Apothekenverkaufspreis	15,15 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1, 3a und 3b SGB V]	-2,00 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	-0,76 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	12,39 €
Kosten je Tablette	0,12 €
Quelle: (51) Stand: 01.02.2019	

Vitamin B12

Für die Therapie mit Pemetrexed sollte gemäß Fachinformation eine prophylaktische, intramuskuläre Gabe von Vitamin B12 in der Woche vor dem ersten Behandlungszyklus sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus erfolgen. Pro Gabe werden 1.000 µg Vitamin B12 appliziert. Für ein Jahr ergeben sich somit 6 Behandlungszyklen mit Vitamin B12. (8)

Tabelle 3-35: Vitamin B12 als Begleitmedikation für Pemetrexed

Bezeichnung	B12 ASMEDIC Ampullen
Inhalt der Packung	10 x 1 ml
Herstellerabgabepreis	3,24 €
Apothekenverkaufspreis	7,40 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§130a Abs.1,3a und 3b SGB V]	-0,32 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs.1 SGB V]	-0,37 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	6,71 €
Kosten je Ampulle	0,67 €
Quelle: (47) Stand: 01.02.2019	

Geben Sie in Tabelle 3-36 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 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-27 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-13 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-36: 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) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19

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				
Dacomitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	entfällt	–	–
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Afatinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	entfällt	–	–
Erlotinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	entfällt	–	–

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Gefitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	entfällt	–	–

Abkürzungen: del19: Exon-19-Deletion; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (*Epidermal Growth Factor Receptor*); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; L858R: Leucin in Kodon 858; NSCLC: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (*Non-Small Cell Lung Cancer*)

Tabelle 3-37: 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) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19

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				
Dacomitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	entfällt	–	–
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Afatinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	entfällt	–	–

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
Erlotinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	entfällt	–	–
Gefitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	entfällt	–	–
Gemcitabin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3.159,00 €	309.582,00 €– 821.340,00 €
		Summe:	3.159,00 €	309.582,00 €– 821.340,00 €
Vinorelbin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	4.212,00 €	412.776,00 €– 1.095.120,00 €
		Summe:	4.212,00 €	412.776,00 €– 1.095.120,00 €

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
Cisplatin + Docetaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<i>Cisplatin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	134.946,00 €– 358.020,00 €
		Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung	154,87 €	15.177,26 €– 40.266,20 €
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	166,16 – 257,06 €	16.283,48 €– 66.834,82 €
		<i>Docetaxel</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	134.946,00 €– 358.020,00 €
		Summe:	3.075,03 – 3.165,93 €	301.352,74 €– 823.141,02 €
Cisplatin + Gemcitabin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<i>Cisplatin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	134.946,00 €– 358.020,00 €
		Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung	154,87 €	15.177,26 €– 40.266,20 €
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	166,16 – 257,06 €	16.283,48 €– 66.834,82 €
		<i>Gemcitabin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2.754,00 €	269.892,00 €– 716.040,00 €
		Summe:	4.452,03 €– 4.542,93 €	436.298,74 €– 1.181.161,02 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Cisplatin + Paclitaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<i>Cisplatin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	134.946,00 €– 358.020,00 €
		Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung	154,87 €	15.177,26 €– 40.266,20 €
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	166,16 – 257,06 €	16.283,48 €– 66.834,82 €
		<i>Paclitaxel</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	134.946,00 €– 358.020,00 €
		Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg p.o. (oder i.v.)	79,41 €	7.782,22 – 20.646,70 €
		Diphenhydramin 50 mg i.v. (oder vergleichbares Antihistaminikum z. B. Chlorpheniramin)	51,51 €	5.047,98 €– 13.392,60 €
		Ranitidin 50 mg i.v. (oder Cimetidin 300 mg i.v.)	44,40 €	4.351,59 €– 11.545,04 €
		Summe:	3.250,35 €– 3.341,25 €	318.534,54 €– 868.725,36 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Cisplatin + Pemetrexed	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<i>Cisplatin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	134.946,00 €– 358.020,00 €
		Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung	154,87 €	15.177,26 €– 40.266,20 €
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	166,16 – 257,06 €	16.283,48 €– 66.834,82 €
		<i>Pemetrexed</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	134.946,00 €– 358.020,00 €
		Begleitmedikation: Am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung zweimal tägliche orale Gabe von 4 mg Dexamethason.	78,99 €	7.740,90 €– 20.537,09 €
		Begleitmedikation: Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 bis 1.000 µg). Während der sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens 5 Dosen Folsäure eingenommen werden und die Einnahme muss während der gesamten Therapiedauer sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis fortgesetzt werden.	45,22 €	4.431,90 €– 11.758,11 €

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
		Begleitmedikation: Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus	4,03 €	394,55 €– 1.046,76 €
		Summe:	3.203,27 €– 3.294,17 €	313.920,10 €– 856.482,98 €
Cisplatin + Vinorelbin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<i>Cisplatin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	134.946,00 €– 358.020,00 €
		Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung	154,87 €	15.177,26 €– 40.266,20 €
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	166,16 – 257,06 €	16.283,48 €– 66.834,82 €
		<i>Vinorelbin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2.754,00 €	269.892,00 €– 716.040,00 €
		Summe:	4.452,03 – 4.542,93 €	436.298,74 €– 1.181.161,02 €
Carboplatin + Docetaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<i>Carboplatin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	134.946,00 €– 358.020,00 €
		<i>Docetaxel</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	134.946,00 €– 358.020,00 €
		Summe:	2.754,00 €	269.892,00 €– 716.040,00 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Carboplatin + Gemcitabin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<i>Carboplatin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	134.946,00 €– 358.020,00 €
		<i>Gemcitabin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2.754,00 €	269.892,00 €– 716.040,00 €
		Summe:	4.131,00 €	404.838,00 €– 1.074.060,00 €
Carboplatin + Paclitaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<i>Carboplatin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	134.946,00 €– 358.020,00 €
		<i>Paclitaxel</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	134.946,00 €– 358.020,00 €
		Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg p.o. (oder i.v.)	79,41 €	7.782,22 – 20.646,70 €
		Diphenhydramin 50 mg i.v. (oder vergleichbares Antihistaminikum z. B. Chlorpheniramin)	51,51 €	5.047,98 €– 13.392,60 €
		Ranitidin 50 mg i.v. (oder Cimetidin 300 mg i.v.)	44,40 €	4.351,59 €– 11.545,04 €
		Summe:	2.929,32 €	287.073,79 €– 761.624,34 €

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
Carboplatin + Pemetrexed	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<i>Carboplatin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	134.946,00 €– 358.020,00 €
		<i>Pemetrexed</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	134.946,00 €– 358.020,00 €
		Begleitmedikation: Am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung zweimal tägliche orale Gabe von 4 mg Dexamethason.	78,99 €	7.740,90 €– 20.537,09 €
		Begleitmedikation: Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 bis 1.000 µg). Während der sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens 5 Dosen Folsäure eingenommen werden und die Einnahme muss während der gesamten Therapiedauer sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis fortgesetzt werden.	45,22 €	4.431,90 €– 11.758,11 €
		Begleitmedikation: Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus	4,03 €	394,55 €– 1.046,76 €
Summe:		2.882,24 €	282.459,35 €– 749.381,96 €	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Carboplatin + Vinorelbin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<i>Carboplatin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	134.946,00 €– 358.020,00 €
		<i>Vinorelbin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2.754,00 €	269.892,00 €– 716.040,00 €
		Summe:	4.131,00 €	404.838,00 €– 1.074.060,00 €
Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	<i>Carboplatin</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	134.946,00 €– 358.020,00 €
		<i>nab-Paclitaxel</i>		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	4.131,00 €	404.838,00 €– 1.074.060,00 €
		Summe:	5.508,00 €	539.784,00 €– 1.432.080,00 €
<p>Abkürzungen: del19: Exon-19-Deletion; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; L858R: Leucin in Kodon 858; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)</p> <p>Die Berechnung der zusätzlich notwendigen Leistungen erfolgte ohne Rundung der Werte beim jeweiligen Herleitungsschritt, sondern erst jeweils im letzten Berechnungsschritt.</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-38 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-38: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dacomitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	55.302,98 €	37.827.234,90 €– 100.485.505,58 €
Zusätzliche GKV-Kosten		entfällt	–
Summe		55.302,98 €	37.827.234,90 €– 100.485.505,58 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Afatinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	30.931,27 €	21.156.990,88 €– 56.202.123,43 €
Zusätzliche GKV-Kosten		entfällt	–
Summe		30.931,27 €	21.156.990,88 €– 56.202.123,43 €
Erlotinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	32.865,82 €	22.480.218,60 €– 59.717.188,88 €
Zusätzliche GKV-Kosten		entfällt	–
Summe		32.865,82 €	22.480.218,60 €– 59.717.188,88 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Gefitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19	39.695,21 €	27.151.523,64 €– 72.126.196,57 €
Zusätzliche GKV-Kosten		entfällt	–
Summe		39.695,21 €	27.151.523,64 €– 72.126.196,57 €

Abkürzungen: del19: Exon-19-Deletion; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (*Epidermal Growth Factor Receptor*); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; L858R: Leucin in Kodon 858; NSCLC: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (*Non-Small Cell Lung Cancer*)

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgte ohne Rundung der Werte beim jeweiligen Herleitungsschritt, sondern erst jeweils im letzten Berechnungsschritt.

Tabelle 3-39: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) – Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dacomitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	55.302,98 €	5.419.691,55 €– 14.378.773,50 €
Zusätzliche GKV-Kosten		entfällt	–
Summe		55.302,98 €	5.419.691,55 €– 14.378.773,50 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Afatinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	30.931,27 €	3.031.264,78 €– 8.042.131,04 €
Zusätzliche GKV-Kosten		entfällt	–
Summe		30.931,27 €	3.031.264,78 €– 8.042.131,04 €
Erlotinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	32.865,82 €	3.220.850,03 €– 8.545.112,33 €
Zusätzliche GKV-Kosten		entfällt	–
Summe		32.865,82 €	3.220.850,03 €– 8.545.112,33 €
Gefitinib	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	39.695,21 €	3.890.130,58 €– 10.320.754,60 €
Zusätzliche GKV-Kosten		entfällt	–
Summe		39.695,21 €	3.890.130,58 €– 10.320.754,60 €
Gemcitabin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	5.416,32 €	530.799,36 €– 1.408.243,20 €
Zusätzliche GKV-Kosten		3.159,00 €	309.582,00 €– 821.340,00 €
Summe		8.575,32 €	840.381,36 €– 2.229.583,20 €
Vinorelbin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	7.082,92 €– 8.881,08 €	694.126,16 €– 2.309.080,80 €
Zusätzliche GKV-Kosten		4.212,00 €	412.776,00 €– 1.095.120,00 €
Summe		11.294,92 €– 13.093,08 €	1.106.902,16 €– 3.404.200,80 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Cisplatin + Docetaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	22.652,50 €– 23.168,79 €	2.219.945,00 €– 6.023.885,40 €
Zusätzliche GKV-Kosten		3.075,03 €– 3.165,93 €	301.352,74 €– 823.141,02 €
Summe		25.727,53 €– 26.334,72 €	2.521.297,74 €– 6.847.026,42 €
Cisplatin + Gemcitabin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	8.394,77 €– 8.911,06 €	822.687,46 €– 2.316.875,60 €
Zusätzliche GKV-Kosten		4.452,03 €– 4.542,93 €	436.298,74 €– 1.181.161,02 €
Summe		12.846,80 €– 13.453,99 €	1.258.986,20 €– 3.498.036,62 €
Cisplatin + Paclitaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	22.503,24 €– 23.019,53 €	2.205.317,52 €– 5.985.077,80 €
Zusätzliche GKV-Kosten		3.250,35 €– 3.341,25 €	318.534,54 €– 868.725,36 €
Summe		25.753,59 €– 26.360,78 €	2.523.852,06 €– 6.853.803,16 €
Cisplatin + Pemetrexed	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	68.259,93 €– 68.776,22 €	6.689.473,14 €– 17.881.817,20 €
Zusätzliche GKV-Kosten		3.203,27 €– 3.294,17 €	313.920,10 €– 856.482,98 €
Summe		71.463,20 €– 72.070,39 €	7.003.393,24 €– 18.738.300,18 €
Cisplatin + Vinorelbin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	6.542,11 €– 8.234,12 €	641.126,78 €– 2.140.871,20 €
Zusätzliche GKV-Kosten		4.452,03 €– 4.542,93 €	436.298,74 €– 1.181.161,02 €
Summe		10.994,14 €– 12.777,05 €	1.077.425,52 €– 3.322.032,22 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Carboplatin + Docetaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	29.264,99 €	2.867.969,02 €– 7.608.897,40 €
Zusätzliche GKV-Kosten		2.754,00 €	269.892,00 €– 716.040,00 €
Summe		32.018,99 €	3.137.861,02 €– 8.324.937,40 €
Carboplatin + Gemcitabin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	15.007,26 €	1.470.711,48 €– 3.901.887,60 €
Zusätzliche GKV-Kosten		4.131,00 €	404.838,00 €– 1.074.060,00 €
Summe		19.138,26 €	1.875.549,48 €– 4.975.947,60 €
Carboplatin + Paclitaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	29.115,05 €	2.853.274,90 €– 7.569.913,00 €
Zusätzliche GKV-Kosten		2.929,32 €	287.073,79 €– 761.624,34 €
Summe		32.044,37 €	3.140.348,69 €– 8.331.537,34 €
Carboplatin + Pemetrexed	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	77.299,68 €	7.575.368,64 €– 20.097.916,80 €
Zusätzliche GKV-Kosten		2.882,24 €	282.459,35 €– 749.381,96 €
Summe		80.181,92 €	7.857.827,99 €– 20.847.298,76 €
Carboplatin + Vinorelbin	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	13.154,60 €– 14.330,32 €	1.289.150,80 €– 3.725.883,20 €
Zusätzliche GKV-Kosten		4.131,00 €	404.838,00 €– 1.074.060,00 €
Summe		17.285,60 €– 18.461,32 €	1.693.988,80 €– 4.799.943,20 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erstlinienbehandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19	49.147,00 €	4.816.406,00 €– 12.778.220,00 €
Zusätzliche GKV-Kosten		5.508,00 €	539.784,00 €– 1.432.080,00 €
Summe		54.655,00 €	5.356.190,00 €– 14.210.300,00 €

Abkürzungen: del19: Exon-19-Deletion; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (*Epidermal Growth Factor Receptor*); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; L858R: Leucin in Kodon 858; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*Non-Small Cell Lung Cancer*)

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgte ohne Rundung der Werte beim jeweiligen Herleitungsschritt, sondern erst jeweils im letzten Berechnungsschritt.

Berechnung der Jahrestherapiekosten

Nachfolgend wird die Berechnung je Wirkstoff zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten pro Patient sowie der Gesamtkosten für die GKV dargestellt.

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19

Zu bewertendes Arzneimittel (Dacomitinib)

Für Dacomitinib ergeben sich die GKV-Jahrestherapiekosten pro Patient aus den Tagestherapiekosten multipliziert mit der Anzahl an Verabreichungen pro Jahr, welche sich anhand der nachfolgenden Formel berechnen lassen:

$$\text{GKV-Jahrestherapiekosten pro Patient} = (\text{GKV-Kosten pro Packung} : \text{Anzahl an Tabletten pro Packung}) \times \text{Behandlungstage pro Jahr}$$

Die empfohlene Tagesdosis für Dacomitinib beträgt einmal täglich 45 mg, welches einer Filmpille entspricht. Bei einer Packung mit 30 Filmpillen entstehen der GKV Kosten in Höhe von 4.545,45 €, woraus sich Jahrestherapiekosten von 55.302,98 € pro Patient ergeben:

$$(4.545,45 \text{ €} : 30 \text{ Filmpillen}) \times 365 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 55.302,98 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 684 – 1.817 Patienten somit 37.827.234,90 € bis 100.485.505,58 €

Analog zu diesem Vorgehen kann die Berechnungsweise zur Herleitung der Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahrestherapiekosten für die GKV auch auf die zweckmäßige Vergleichstherapie übertragen werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Afatinib oder Erlotinib oder Gefitinib)

Afatinib

Afatinib soll gemäß Fachinformation einmal täglich in einer Wirkstärke von 40 mg (entspricht einer Tablette pro Tag) verabreicht werden. Bei einer Packung mit 28 Filmtabletten entstehen der GKV Kosten in Höhe von 2.372,81 €, woraus sich Jahrestherapiekosten von 30.931,27 € pro Patient ergeben:

$$(2.372,81 \text{ €: } 28 \text{ Filmtabletten}) \times 365 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 30.931,27 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 684 – 1.817 Patienten somit 21.156.990,88 € bis 56.202.123,43 €

Erlotinib

Erlotinib soll gemäß Fachinformation einmal täglich in einer Wirkstärke von 150 mg (entspricht einer Tablette pro Tag) verabreicht werden. Bei einer Packung mit 30 Filmtabletten entstehen der GKV Kosten in Höhe von 2.701,30 €, woraus sich Jahrestherapiekosten von 32.865,82 € pro Patient ergeben:

$$(2.701,30 \text{ €: } 30 \text{ Filmtabletten}) \times 365 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 32.865,82 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 684 – 1.817 Patienten somit 22.480.218,60 € bis 59.717.188,88 €

Gefitinib

Gefitinib soll gemäß Fachinformation einmal täglich in einer Wirkstärke von 250 mg (entspricht einer Tablette pro Tag) verabreicht werden. Bei einer Packung mit 30 Filmtabletten entstehen der GKV Kosten in Höhe von 3.262,62 €, woraus sich Jahrestherapiekosten von 39.695,21 € pro Patient ergeben:

$$(3.262,62 \text{ €: } 30 \text{ Filmtabletten}) \times 365 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 39.695,21 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 684 – 1.817 Patienten somit 27.151.523,64 € bis 72.126.196,57 €

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19*Zu bewertendes Arzneimittel (Dacomitinib)*

Für Dacomitinib ergeben sich die GKV-Jahrestherapiekosten pro Patient aus den Tagestherapiekosten multipliziert mit der Anzahl an Verabreichungen pro Jahr, welche sich anhand der nachfolgenden Formel berechnen lassen:

$$\text{GKV-Jahrestherapiekosten pro Patient} = (\text{GKV-Kosten pro Packung} : \text{Anzahl an Tabletten pro Packung}) \times \text{Behandlungstage pro Jahr}$$

Die empfohlene Tagesdosis für Dacomitinib beträgt einmal täglich 45 mg, welches einer Filmpille entspricht. Bei einer Packung mit 30 Filmpillen entstehen der GKV Kosten in Höhe von 4.545,45 €, woraus sich Jahrestherapiekosten von 55.302,98 € pro Patient ergeben:

$$(4.545,45 \text{ €} : 30 \text{ Filmpillen}) \times 365 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 55.302,98 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 98 – 260 Patienten somit 5.419.691,55 € bis 14.378.773,50 €

Analog zu diesem Vorgehen kann die Berechnungsweise zur Herleitung der Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahrestherapiekosten für die GKV auch auf die zweckmäßige Vergleichstherapie übertragen werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Gemcitabin, Vinorelbin, Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum [Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin], Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum [Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin], Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel)

Afatinib

Afatinib soll gemäß Fachinformation einmal täglich in einer Wirkstärke von 40 mg (entspricht einer Pille pro Tag) verabreicht werden. Bei einer Packung mit 28 Filmpillen entstehen der GKV Kosten in Höhe von 2.372,81 €, woraus sich Jahrestherapiekosten von 30.931,27 € pro Patient ergeben:

$$(2.372,81 \text{ €} : 28 \text{ Filmpillen}) \times 365 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 30.931,27 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 98 – 260 Patienten somit 4.113.859,34 € bis 10.918.739,44 €

Erlotinib

Erlotinib soll gemäß Fachinformation einmal täglich in einer Wirkstärke von 150 mg (entspricht einer Tablette pro Tag) verabreicht werden. Bei einer Packung mit 30 Filmtabletten entstehen der GKV Kosten in Höhe von 2.701,30 €, woraus sich Jahrestherapiekosten von 32.865,82 € pro Patient ergeben:

$$(2.701,30 \text{ €: } 30 \text{ Filmtabletten}) \times 365 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 32.865,82 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 98 – 260 Patienten somit 4.371.153,62 € bis 11.601.633,28 €

Gefitinib

Gefitinib soll gemäß Fachinformation einmal täglich in einer Wirkstärke von 250 mg (entspricht einer Tablette pro Tag) verabreicht werden. Bei einer Packung mit 30 Filmtabletten entstehen der GKV Kosten in Höhe von 3.262,62 €, woraus sich Jahrestherapiekosten von 39.695,21 € pro Patient ergeben:

$$(3.262,62 \text{ €: } 30 \text{ Filmtabletten}) \times 365 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 39.695,21 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 98 – 260 Patienten somit 5.279.462,93 € bis 14.012.409,13 €

Gemcitabin

Ein unisex-Standardpatient verbraucht dreimal in einem 4-wöchigen Behandlungszyklus 2 x 1.000 mg Gemcitabin (mit Verwurf). Bei 17 Behandlungszyklen ergeben sich Jahrestherapiekosten von 5.416,32 €

$$69,44 \text{ € pro Durchstechflasche} \times 2 \text{ Durchstechflaschen pro Behandlungstag} \times 39 \text{ Behandlungstage} = 5.416,32 \text{ €}$$

Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahreskosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 8.575,32 € pro Patient:

$$5.416,32 \text{ €} + 3.159,00 \text{ €} = 8.575,32 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 98 – 260 Patienten somit 840.381,36 € bis 2.229.583,20 €

Vinorelbin

Ein unisex-Standardpatient verbraucht einmal in einem einwöchigen Behandlungszyklus 50 – 60 mg Vinorelbin (mit Verwurf). Bei 52 Behandlungstagen ergeben sich Jahrestherapiekosten von 7.082,92 – 8.881,08 €

$$136,21 \text{ €} - 170,79 \text{ € pro Durchstechflasche} \times 1 \text{ Durchstechflasche pro Behandlungstag} \times 52 \text{ Behandlungstage} = 7.082,92 \text{ €} - 8.881,08 \text{ €}$$

Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahreskosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 11.294,92 € – 13.093,08 € pro Patient:

$$(7.082,92 \text{ €} - 8.881,08 \text{ €}) + 4.212,00 \text{ €} = 11.294,92 \text{ €} - 13.093,08 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 98 – 260 Patienten somit 1.106.902,16 € bis 3.404.200,80 €

Cisplatin + Docetaxel

Ein unisex-Standardpatient verbraucht einmal in einem 3-wöchigen Behandlungszyklus 150 – 200 mg Cisplatin (mit Verwurf). Docetaxel wird in diesem Zyklus ebenfalls einmal mit 160 mg (mit Verwurf) verabreicht. Bei 17 Behandlungstagen ergeben sich Jahrestherapiekosten von 22.652,50 €– 23.168,79 €

$$112,41 \text{ €} - 142,78 \text{ € pro Behandlungstag} \times 17 \text{ Behandlungstage (für Cisplatin)} + 1.220,09 \text{ €} \\ \text{pro Behandlungstag} \times 17 \text{ Behandlungstage (für Docetaxel)} = 22.652,50 \text{ €} - 23.168,79 \text{ €}$$

Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahreskosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 25.727,53 €– 26.334,72 € pro Patient:

$$(22.652,50 \text{ €} - 23.168,79 \text{ €}) + (3.075,03 \text{ €} - 3.165,93 \text{ €}) = 25.727,53 \text{ €} - 26.334,72 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 98 – 260 Patienten somit 2.521.297,74 € bis 6.847.026,42 €

Cisplatin + Gemcitabin

Ein unisex-Standardpatient verbraucht einmal in einem 3-wöchigen Behandlungszyklus 150 – 200 mg Cisplatin (mit Verwurf). Gemcitabin wird in diesem Zyklus zweimal mit 2.375 mg (mit Verwurf) verabreicht. Bei 17 Behandlungstagen bzw. 34 Behandlungstagen ergeben sich Jahrestherapiekosten von 8.394,77 €– 8.911,06 €

$$112,41 \text{ €} - 142,78 \text{ € pro Behandlungstag} \times 17 \text{ Behandlungstage (für Cisplatin)} + 190,70 \text{ € pro} \\ \text{Behandlungstag} \times 34 \text{ Behandlungstage (für Gemcitabin)} = 8.394,77 \text{ €} - 8.911,06 \text{ €}$$

Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahreskosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 12.846,80 €– 13.453,99 € pro Patient:

$$(8.394,77 \text{ €} - 8.911,06 \text{ €}) + (4.452,03 \text{ €} - 4.542,93 \text{ €}) = 12.846,80 \text{ €} - 13.453,99 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 98 – 260 Patienten somit 1.258.986,20 € bis 3.498.036,62 €

Cisplatin + Paclitaxel

Ein unisex-Standardpatient verbraucht einmal in einem 3-wöchigen Behandlungszyklus 150 – 200 mg Cisplatin (mit Verwurf). Paclitaxel wird in diesem Zyklus ebenfalls einmal mit 360 mg (mit Verwurf) verabreicht. Bei 17 Behandlungstagen ergeben sich Jahrestherapiekosten von 22.503,24 €– 23.019,53 €

$$112,41 \text{ €} - 142,78 \text{ € pro Behandlungstag} \times 17 \text{ Behandlungstage (für Cisplatin)} + 1211,31 \text{ €} \\ \text{pro Behandlungstag} \times 17 \text{ Behandlungstage (für Paclitaxel)} = 22.503,24 \text{ €} - 23.019,53 \text{ €}$$

Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahreskosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 25.753,59 €– 26.360,78 € pro Patient:

$$22.503,24 \text{ €} - 23.019,53 \text{ €} + (3.249,88 \text{ €} - 3.340,78 \text{ €}) = 25.753,59 \text{ €} - 26.360,78 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 98 – 260 Patienten somit 2.523.852,06 € bis 6.853.803,16 €

Cisplatin + Pemetrexed

Ein unisex-Standardpatient verbraucht einmal in einem 3-wöchigen Behandlungszyklus 150 – 200 mg Cisplatin (mit Verwurf). Pemetrexed wird in diesem Zyklus ebenfalls einmal mit 950 mg (mit Verwurf) verabreicht. Bei 17 Behandlungstagen ergeben sich Jahrestherapiekosten von 68.259,93 €– 68.776,22 €

$$112,41 \text{ €} - 142,78 \text{ € pro Behandlungstag} \times 17 \text{ Behandlungstage (für Cisplatin)} + 1.951,44 \text{ €} \\ \text{pro Behandlungstag} \times 17 \text{ Behandlungstage (für Pemetrexed)} = 68.259,93 \text{ €} - 68.776,22 \text{ €}$$

Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahreskosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 71.463,20 €– 72.070,39 € pro Patient:

$$68.259,93 \text{ €} - 68.776,22 \text{ €} + (3.203,27 \text{ €} - 3.294,17 \text{ €}) = 71.463,20 \text{ €} - 72.070,39 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 98 – 260 Patienten somit 7.003.393,24 € bis 18.738.300,18 €

Cisplatin + Vinorelbin

Ein unisex-Standardpatient verbraucht einmal in einem 3-wöchigen Behandlungszyklus 150 – 200 mg Cisplatin (mit Verwurf). Vinorelbin wird zweimal in diesem Zyklus mit 50 – 60 mg (mit Verwurf) verabreicht. Bei 17 bzw. 34 Behandlungstagen ergeben sich Jahrestherapiekosten von 6.542,11 – 8.234,12 €

$$112,41 \text{ €} - 142,78 \text{ € pro Behandlungstag} \times 17 \text{ Behandlungstage (für Cisplatin)} + \\ 136,21 \text{ €} - 170,79 \text{ € pro Behandlungstag} \times 34 \text{ Behandlungstage} \\ \text{(für Vinorelbin)} = 6.542,11 \text{ €} - 8.234,12 \text{ €}$$

Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahreskosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 10.994,14 € – 12.777,05 € pro Patient:

$$6.542,11 \text{ €} - 8.234,12 \text{ €} + (4.452,03 \text{ €} - 4.542,93 \text{ €}) = 10.994,14 \text{ €} - 12.777,05 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 98 – 260 Patienten somit 1.077.425,52 € bis 3.322.032,22 €

Carboplatin + Docetaxel

Ein unisex-Standardpatient verbraucht einmal in einem 3-wöchigen Behandlungszyklus 950 mg Carboplatin (mit Verwurf). Docetaxel wird ebenfalls einmal in diesem Zyklus mit 160 mg (mit Verwurf) verabreicht. Bei 17 Behandlungstagen ergeben sich Jahrestherapiekosten von 29.264,99 €

$$501,38 \text{ € pro Behandlungstag} \times 17 \text{ Behandlungstage (für Carboplatin)} + 1.220,09 \text{ € pro} \\ \text{Behandlungstag} \times 17 \text{ Behandlungstage (für Docetaxel)} = 29.264,99 \text{ €}$$

Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahreskosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 32.018,99 € pro Patient:

$$29.264,99 \text{ €} + 2.754,00 \text{ €} = 32.018,99 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 98 – 260 Patienten somit 3.137.861,02 € bis 8.324.937,40 €

Carboplatin + Gemcitabin

Ein unisex-Standardpatient verbraucht einmal in einem 3-wöchigen Behandlungszyklus 950 mg Carboplatin (mit Verwurf). Gemcitabin wird in diesem Zyklus zweimal mit 2.375 mg (mit Verwurf) verabreicht. Bei 17 bzw. 34 Behandlungstagen ergeben sich Jahrestherapiekosten von 15.007,26 €

$$501,38 \text{ € pro Behandlungstag} \times 17 \text{ Behandlungstage (für Carboplatin)} + 190,70 \text{ € pro} \\ \text{Behandlungstag} \times 34 \text{ Behandlungstage (für Gemcitabin)} = 15.007,26 \text{ €}$$

Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahreskosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 19.138,26 € pro Patient:

$$15.007,26 \text{ €} + 4.131,00 \text{ €} = 19.138,26 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 98 – 260 Patienten somit 1.875.549,48 € bis 4.975.947,60 €

Carboplatin + Paclitaxel

Ein unisex-Standardpatient verbraucht einmal in einem 3-wöchigen Behandlungszyklus 950 mg Carboplatin (mit Verwurf). Paclitaxel wird ebenfalls einmal in diesem Zyklus mit 360 mg (mit Verwurf) verabreicht. Bei 17 Behandlungstagen ergeben sich Jahrestherapiekosten von 29.115,05 €

$$501,38 \text{ € pro Behandlungstag} \times 17 \text{ Behandlungstage (für Carboplatin)} + 1.211,31 \text{ € pro} \\ \text{Behandlungstag} \times 17 \text{ Behandlungstage (für Paclitaxel)} = 29.115,05 \text{ €}$$

Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahreskosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 32.044,37 € pro Patient:

$$29.115,05 \text{ €} + 2.929,32 \text{ €} = 32.044,37 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 98 – 260 Patienten somit 3.140.348,69 € bis 8.331.537,34 €

Carboplatin + Pemetrexed

Ein unisex-Standardpatient verbraucht einmal in einem 3-wöchigen Behandlungszyklus 950 mg Carboplatin (mit Verwurf). Pemetrexed wird in diesem Zyklus ebenfalls einmal mit 950 mg (mit Verwurf) verabreicht. Bei 17 Behandlungstagen ergeben sich Jahrestherapiekosten von 77.299,68 €

$$501,38 \text{ € pro Behandlungstag} \times 17 \text{ Behandlungstage (für Carboplatin)} + 1.951,44 \text{ € pro} \\ \text{Behandlungstag} \times 17 \text{ Behandlungstage (für Pemetrexed)} = 77.299,68 \text{ €}$$

Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahreskosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 80.181,92 € pro Patient:

$$77.299,68 \text{ €} + 2.882,24 \text{ €} = 80.181,92 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 98 – 260 Patienten somit 7.857.827,99 € bis 20.847.298,76 €

Carboplatin + Vinorelbin

Ein unisex-Standardpatient verbraucht einmal in einem 3-wöchigen Behandlungszyklus 950 mg Carboplatin (mit Verwurf). Vinorelbin wird zweimal in diesem Zyklus mit 50 – 60 mg (mit Verwurf) verabreicht. Bei 17 bzw. 34 Behandlungstagen ergeben sich Jahrestherapiekosten von 13.154,60 €– 14.330,32 €

$$501,38 \text{ € pro Behandlungstag} \times 17 \text{ Behandlungstage (für Carboplatin)} + 136,21 \text{ €–} 170,79 \text{ €} \\ \text{pro Behandlungstag} \times 34 \text{ Behandlungstage (für Vinorelbin)} = 13.154,60 \text{ €–} 14.330,32 \text{ €}$$

Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahreskosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 17.285,60 €– 18.461,32 € pro Patient:

$$(13.154,60 \text{ €–} 14.330,32 \text{ €}) + 4.131,00 \text{ €} = 17.285,60 \text{ €–} 18.461,32 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 98 – 260 Patienten somit 1.693.988,80 € bis 4.799.943,20 €

Carboplatin + nab-Paclitaxel

Ein unisex-Standardpatient verbraucht einmal in einem 3-wöchigen Behandlungszyklus 950 mg Carboplatin (mit Verwurf). Nab-Paclitaxel wird in diesem Zyklus dreimal mit 190 mg (mit Verwurf) verabreicht. Bei 17 bzw. 51 Behandlungstagen ergeben sich Jahrestherapiekosten von 49.147,00 €

$$501,38 \text{ €pro Behandlungstag} \times 17 \text{ Behandlungstage (für Carboplatin)} + 398,27 \text{ €pro} \\ \text{Behandlungstag} \times 51 \text{ Behandlungstage (für nab-Paclitaxel)} = 49.147,00 \text{ €}$$

Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahreskosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 54.655,00 €pro Patient:

$$49.147,00 \text{ €} + 5.508,00 \text{ €} = 54.655,00 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 98 – 260 Patienten somit 5.356.190,00 € bis 14.210.300,00 €

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.

Die Anzahl an Patienten, welche jährlich für die GKV von Relevanz sind, wurde in Abschnitt 3.2.4 für die

- Patientenpopulation a): Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19:
auf insgesamt **684 – 1.817** Patienten

und die

- Patientenpopulation b): Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder del19:
auf insgesamt **98 – 260** Patienten

geschätzt.

Es kann davon ausgegangen werden, dass nur ein Anteil der in Frage kommenden Patienten in der Erstlinientherapie tatsächlich Dacomitinib erhalten und ein maximaler Marktanteil von 100 % der Zielpopulation nicht erreicht wird. Die Höhe des Marktanteils unterliegt insbesondere dem Einfluss der derzeitigen Versorgungssituation einschließlich der bereits etablierten zielgerichteten Therapieoptionen (Erlotinib, Gefitinib [TKI der 1. Generation] und Afatinib [TKI der 2. Generation]) sowie dem kürzlich zugelassenen TKI der 3. Generation Osimertinib. Darüber hinaus existieren jedoch noch weitere Determinanten, die keine verlässliche Aussage zum Versorgungsanteil von Dacomitinib erlauben:

- der Anteil an Patienten, der gemäß Empfehlung der Leitlinien tatsächlich auf eine EGFR-Mutation getestet werden (siehe auch Abschnitt 3.2.1 und 3.3.4) (39-45, 38)
- Anteil an Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Dacomitinib oder einem der enthaltenen Hilfsstoffe

- der Einfluss von Steuerungsinstrumenten
 - zeitlicher Eingang in die Leitlinie
 - zeitlicher Eingang der Empfehlungen in die Versorgungspraxis
- Patientenpräferenzen
- weitere Neuzulassungen.

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.

Auf Basis der zuvor kurz skizzierten Variablen kann davon ausgegangen werden, dass die Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt in Bezug auf Dacomitinib im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet deutlich niedriger liegen werden, als die in Abschnitt 3.3.5 angegebenen Kosten in Höhe von 37.827.234,90 €– 100.485.505,58 € (Patientenpopulation a)) bzw. 5.419.691,55 €– 14.378.773,50 € (Patientenpopulation b)). Da jedoch ein konkreter Versorgungsanteil basierend auf der sich stetig verändernden Versorgungslandschaft nur schwer geschätzt werden kann, verzichtet Pfizer auf eine nachfolgende Darstellung des sich entwickelnden Marktanteils einschließlich der damit verbundenen Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Angaben zur Behandlungsdauer (Abschnitt 3.3.1) und Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (Abschnitt 3.3.2)

Die Grundlage für die Angabe zur Behandlungsdauer, der Dosierung, dem Verbrauch bzw. der amtlichen DDD des beschriebenen Arzneimittels bildet die jeweilige Fachinformation sowie die ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt des Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO).

Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels (Abschnitt 3.3.3), Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Abschnitt 3.3.4) und Angaben zu Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5)

Die Angaben zu den Apothekenverkaufspreisen einschließlich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte wurden der WEBAPO®LAUER-Steuer mit Stand vom 01.02.2019 entnommen. Diese bildeten ebenso die Grundlage für die Berechnung der Jahrestherapiekosten zu Lasten der GKV.

Regelmäßige Unterschiede an zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden anhand der jeweiligen Fachinformationen ermittelt.

Angaben zu Versorgungsanteilen (Abschnitt 3.3.6)

Angaben zu den Versorgungsanteilen beruhen auf den aktuellen Leitlinien.

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. Accord Healthcare Limited. Docetaxel Accord 20 mg/1 ml | 80 mg/4 ml | 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 06.2018. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2018-07/FI_Docetaxel_Stand%20062018.pdf [Zugriff: 21.01.2019]. 2018.
2. AstraZeneca GmbH. IRESSA® 250 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 04.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2018.
3. Boehringer Ingelheim International GmbH. GIOTRIF® Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 06.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2018.
4. Celgene Europe B.V. Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusions suspension: Fachinformation [online]. Stand: 07.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2018.
5. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Gemcitabin Kabi 38 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2015. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 30.01.2019]. 2015.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am: 05.01.2019 [online]. Stand: 05.01.2019. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-518/AM-RL-VI-Off-label-2019-01-05.pdf> [Zugriff: 07.01.2019]. 2019.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 18.01.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1746/VerfO_2018-11-01_iK-2019-01-18.pdf [Zugriff: 23.01.2019]. 2019.
8. Lilly Deutschland GmbH. ALIMTA®: Fachinformation [online]. Stand: 02.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2018.
9. Pfizer Europe MA EEIG. Vizimpro 15 mg, 30 mg, 45 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 04.2019. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 15.04.2019]. 2019.
10. ratiopharm GmbH. Vinorelbin-ratiopharm® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 05.2017. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 30.01.2019]. 2017.
11. Roche Pharma AG. Tarceva®: Fachinformation [online]. Stand: 11.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 16.01.2019]. 2018.

12. TEVA GmbH. Cisplatin Teva® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2017. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 30.01.2019]. 2017.
13. TEVA GmbH. Paclitaxel-GRY® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 09.2017. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 30.01.2019]. 2017.
14. 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 – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 16.06.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2621/2016-06-16_AM-RI-XII_Crizotinib_nAWG_D-205.pdf [Zugriff: 14.05.2018]. 2016.
15. Fricke, U., Günther, J., Niepraschk-von Dollen, K., Zawinell, A. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung [online]. Stand: 05.2018. URL: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html [Zugriff: 24.01.2019]. 2018.
16. Fricke, U., Günther, J., Niepraschk-von Dollen, K., Zawinell, A. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019 [online]. Stand: 2019. URL: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html [Zugriff: 24.01.2019]. 2019.
17. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung [online]. Stand: 02.08.2018. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 13.11.2018]. 2018.
18. Du Bois, D., Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-11.
19. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu GIOTRIF 40mg Filmtabletten 28 St [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.
20. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu IRESSA 250mg Filmtabletten 30 St [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.
21. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu TARCEVA 150mg Filmtabletten 30 St [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.
22. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Vizimpro 15mg Filmtabletten 30 St [online]. Stand: NN. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: NN]. 2019.
23. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Vizimpro 30mg Filmtabletten 30 St [online]. Stand: NN. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: NN]. 2019.
24. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Vizimpro 45mg Filmtabletten 30 St [online]. Stand: NN. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: NN]. 2019.

25. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu ABRAXANE 5mg/ml 100 mg Plv.z.Her.e.Inf.Susp.Dsfl. 1 St [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.
26. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu ALIMTA 500 mg Plv.z.Herst.e.Inf.-L. 1 St [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.
27. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu CARBOPLATIN onkovis 10 mg/ml 450 mg/45 ml Inf.-L. 1 St [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.
28. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu CARBOPLATIN onkovis 10 mg/ml 600 mg/60 ml Inf.-L. 1 St [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.
29. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu CELLTAXEL 300 mg 6mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.Lsg. 1 St [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.
30. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu CISPLATIN Accord 100 mg/100 ml Infusionslsg.-Konz. 1 St [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.
31. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu CISPLATIN Neocorp 1 mg/ml Infusionslsg.-Konzentrat 50 ml [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.
32. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Docetaxel axios 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg. 160 mg [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.
33. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu GEMCITABIN Kabi 38 mg/ml 200mg Plv.z.H.e.Inf.-Lsg. 1 St [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.
34. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu GEMCITABIN Venus 1.000 mg Trockensub.o.Lös.-M. 1 St [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.
35. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu PACLITAXEL Kabi 30 mg Infusionslsg.-Konzentrat 5 ml [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.
36. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu VINOELBIN-ratiopharm 10 mg/ml Konz.z.H.e.Inf.-L. 1x1 ml [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.
37. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu VINOELBIN PhaRes 10 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg. 1x5 ml [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.

38. Ukena, D., Schönfeld, N. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 1.0 – Februar 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL [online]. Stand: 02.2018. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf [Zugriff: 15.05.2018]. 2018.
39. Alberta Health Services (AHS). Non-Small Cell Lung Cancer Stage IV. Clinical Practice Guideline LU-004 version 6 [online]. Stand: 11.2013. URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf> [Zugriff: 15.05.2018]. 2013.
40. Besse, B., Adjei, A., Baas, P., Meldgaard, P., Nicolson, M. et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Annals of Oncology* 2014; 25(8): 1475-1484.
41. Detterbeck, F. C., Lewis, S. Z., Diekemper, R., Addrizzo-Harris, D. J., Alberts, W. M. Executive Summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5 Suppl): 7s-37s.
42. Ettinger, D. S., Wood, D. E., Aisner, D. L., Akerley, W., Bauman, J. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2019 - November 21, 2018 [online]. Stand: 21.11.2018. URL: <http://www.nccn.org/professionals/> [Zugriff: 18.12.2018]. 2018.
43. Hanna, N., Johnson, D., Temin, S., Jr, S. B., Brahmer, J. et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(30): 3484-3515.
44. Majem, M., Juan, O., Insa, A., Reguart, N., Trigo, J. M. et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 2018.
45. Planchard, D., Popat, S., Kerr, K., Novello, S., Smit, E. F. 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* 2018; 29(Supplement_4): iv192-iv237.
46. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen Änderungsfassung mit Stand 1. Januar 2015 [online]. Stand: 2015. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf [Zugriff: 01.02.2019]. 2015.
47. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu B12 ASMEDIC Ampullen 10x1 ml [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.
48. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu DEXAMETHASON acis 4 mg Tabletten 100 St [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.

49. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.
50. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu DIMENHYDRINAT Rotexmedica 50 mg/ml Inj.-Lösung [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.
51. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu FOLVERLAN 0,4 mg Tabletten 100 St [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.
52. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu MANNITOL Inf.-Lsg. 10 10x500 ml [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.
53. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Natriumchlorid-Lösung DEMO P Inf.-Lsg. 10x1.000 ml [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.
54. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Natriumchlorid-Lösung DEMO P Inf.-Lsg. 10x500 ml [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.
55. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu RANITIC Injekt Infusionslösungskonzentrat 5x5 ml [online]. Stand: 01.02.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.

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 Informationen im folgenden Abschnitt basieren auf der aktuellen deutschen Fachinformation von Dacomitinib (Vizimpro®) mit Stand vom 02. April 2019. (1)

„Vizimpro als Monotherapie wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, epidermal growth factor receptor, EGFR).“

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Vizimpro sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt durchgeführt und überwacht werden.

Der EGFR-Mutationsstatus sollte vor Beginn der Behandlung mit Dacomitinib festgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Vizimpro beträgt 45 mg oral einmal täglich bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Eintreten unannehmbarer Toxizität.

Die Patienten sollten angehalten werden, die Dosis jeden Tag ungefähr zur selben Zeit einzunehmen. Falls der Patient erbricht oder eine Dosis auslässt, sollte keine zusätzliche Dosis eingenommen, sondern am nächsten Tag die nächste verordnete Dosis zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Dosisanpassungen

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit können Dosisanpassungen erforderlich werden. Falls eine Dosisreduktion erforderlich wird, sollte die Dosis von Vizimpro wie in Tabelle 3-40 angeführt reduziert werden. Leitlinien für Dosisanpassungen und die Behandlung spezifischer Nebenwirkungen finden sich in Tabelle 3-41 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Tabelle 3-40: Für Vizimpro empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Dosisstufe	Dosis (einmal täglich)
Empfohlene Anfangsdosis	45 mg
Erste Dosisreduktion	30 mg
Zweite Dosisreduktion	15 mg

Tabelle 3-41: Dosisanpassungen und Behandlung bei Nebenwirkungen von Vizimpro

Nebenwirkungen	Dosisanpassungen
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD/ Pneumonitis)	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Dacomitinib während der diagnostischen Bewertung auf ILD/ Pneumonitis • Endgültiges Absetzen von Dacomitinib bei Bestätigung von ILD/ Pneumonitis
Diarrhö	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Diarrhö Grad 1 keine Dosisanpassung erforderlich. Einleitung einer Behandlung mit Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) bei erstem Auftreten einer Diarrhö. Hinweis auf ausreichende orale Flüssigkeitsaufnahme während der Diarrhö. • Falls sich eine Diarrhö Grad 2 nicht innerhalb von 24 Stunden unter der Behandlung mit Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) und ausreichender oraler Flüssigkeitsaufnahme auf einen Grad ≤ 1 verbessert, ist die Behandlung mit Dacomitinib auszusetzen. Bei Erholung auf Grad ≤ 1 Behandlung mit Dacomitinib auf derselben Dosisstufe wiederaufnehmen oder Dosisreduktion um 1 Dosisstufe in Betracht ziehen. • Bei Diarrhö Grad ≥ 3 Behandlung mit Dacomitinib aussetzen. Mit Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) sowie ausreichender oraler Flüssigkeitszufuhr bzw. intravenösem Ausgleich des Flüssigkeits- oder Elektrolytverlusts behandeln. Bei Erholung auf Grad ≤ 1 Behandlung mit Dacomitinib mit Dosisreduktion um 1 Dosisstufe wiederaufnehmen.
Nebenwirkungen der Haut	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Ausschlag oder erythematösen Hauterkrankungen Grad 1 keine Dosisanpassung erforderlich. Behandlung einleiten (z. B. Antibiotika, topische Steroide und Emollienzen). • Bei exfoliativen Hauterkrankungen Grad 1 keine Dosisanpassung erforderlich. Behandlung einleiten (z. B. orale Antibiotika und topische Steroide). • Bei Ausschlag, erythematösen oder exfoliativen Hauterkrankungen Grad 2 keine Dosisanpassung erforderlich. Behandlung einleiten oder zusätzliche Behandlung durchführen (z. B. orale Antibiotika und topische Steroide). • Falls Ausschlag, erythematöse oder exfoliative Hauterkrankungen Grad 2

Nebenwirkungen	Dosisanpassungen
	<p>trotz Behandlung über 72 Stunden fortbestehen, Behandlung mit Dacomitinib aussetzen. Bei Erholung auf Grad ≤ 1 Behandlung mit Dacomitinib auf derselben Dosisstufe wiederaufnehmen oder Dosisreduktion um 1 Dosisstufe in Betracht ziehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Ausschlag, erythematösen oder exfoliativen Hauterkrankungen Grad ≥ 3 Behandlung mit Dacomitinib aussetzen. Behandlung einleiten oder fortsetzen und/ oder zusätzliche Behandlung durchführen (z. B. orale oder intravenöse Breitspektrumantibiotika und topische Steroide). Bei Erholung auf Grad ≤ 1 Behandlung mit Dacomitinib mit Dosisreduktion um 1 Dosisstufe wiederaufnehmen.
Andere	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Nebenwirkungen Grad 1 oder 2 keine Dosisanpassung erforderlich. • Bei Nebenwirkungen Grad ≥ 3 Behandlung mit Dacomitinib bis zum Rückgang der Symptomatik auf Grad ≤ 2 aussetzen. Bei Erholung Behandlung mit Dacomitinib mit Dosisreduktion um 1 Stufe wiederaufnehmen.

Besondere Patientengruppen

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberinsuffizienz ist keine Anpassung der Anfangsdosis von Vizimpro erforderlich. Dacomitinib wurde bei Patienten mit starker Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht. Die Behandlung in dieser Population wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≥ 30 ml/min) ist keine Anpassung der Anfangsdosis von Vizimpro erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min) liegen nur begrenzte Daten vor. Zu Hämodialyse-Patienten liegen keine Daten vor. Somit können für keine dieser Patientenpopulationen Dosisempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Anpassung der Anfangsdosis von Vizimpro erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Vizimpro ist zur oralen Verabreichung vorgesehen. Die Tabletten werden mit oder ohne eine Mahlzeit mit Wasser eingenommen.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beurteilung des EGFR-Mutationsstatus

Es ist wichtig, dass für die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus eines Patienten ein gut validierter und robuster Test gewählt wird, um falsch negative oder falsch positive Ergebnisse zu vermeiden.

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis

ILD/ Pneumonitis, die tödlich verlaufen könnte, wurde bei Patienten unter Vizimpro berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Studien zu Patienten mit ILD in der Vorgeschichte liegen nicht vor.

Alle Patienten mit akutem Auftreten oder unerklärlicher Verschlechterung pulmonaler Symptome (z. B. Atemnot, Husten, Fieber) sollten sorgfältig untersucht werden, um eine ILD/ Pneumonitis auszuschließen. Bis zum Vorliegen der Ergebnisse sollte die Behandlung mit Dacomitinib ausgesetzt werden. Falls ILD/ Pneumonitis bestätigt wird, ist Dacomitinib dauerhaft abzusetzen und bei Bedarf eine geeignete Behandlung einzuleiten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Diarrhö

Unter der Behandlung mit Vizimpro wurde sehr häufig Diarrhö berichtet, einschließlich schwerwiegender Fälle (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Diarrhö kann zu Dehydrierung mit oder ohne Niereninsuffizienz führen, die tödlich verlaufen könnte, wenn sie nicht angemessen behandelt wird.

Diarrhö sollte ab dem Auftreten der ersten Anzeichen proaktiv behandelt werden, vor allem innerhalb der ersten 2 Wochen nach dem Beginn der Behandlung mit Dacomitinib, einschließlich einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr in Kombination mit Antidiarrhoika. Die Behandlung ist bis zum Ausbleiben dünnen Stuhls über einen Zeitraum von 12 Stunden fortzusetzen. Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) sollten verwendet und die Dosis bei Bedarf bis zur höchsten empfohlenen und zugelassenen Dosis erhöht werden. Möglicherweise wird eine Unterbrechung der Behandlung und/ oder Dosisreduktion von Dacomitinib erforderlich. Für eine ausreichende orale Flüssigkeitsaufnahme der Patienten ist zu sorgen. Bei dehydrierten

Patienten kann eine intravenöse Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Nebenwirkungen der Haut

Unter einer Behandlung mit Vizimpro wurde bei Patienten über Ausschlag sowie erythematöse und exfoliative Hauterkrankungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Zur Vorbeugung trockener Haut wird eine Behandlung mit einer Feuchtigkeitscreme eingeleitet. Bei Entwicklung eines Ausschlags ist eine Behandlung mit topischen Antibiotika, Emollienzien und topischen Steroiden erforderlich. Bei Patienten mit Entwicklung exfoliativer Hauterkrankungen wird eine Behandlung mit oralen Antibiotika und topischen Steroiden eingeleitet. Bei einer Verschlechterung solcher Erkrankungen auf einen Schweregrad ≥ 2 kann eine zusätzliche Behandlung mit oralen oder intravenösen Breitspektrumantibiotika in Betracht gezogen werden. Ausschlag sowie erythematöse und exfoliative Hauterkrankungen können in Hautbereichen, die Sonneneinstrahlung ausgesetzt sind, auftreten oder sich dort verschlimmern. Empfehlen Sie Patienten schützende Kleidung und Sonnenschutzmittel, bevor sie sich der Sonne aussetzen. Möglicherweise wird eine Unterbrechung der Behandlung und/ oder Dosisreduktion von Dacomitinib (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) erforderlich.

Lebertoxizität und erhöhte Transaminasen

Erhöhte Transaminasen (Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Transaminasen erhöht) wurden während der Behandlung mit Vizimpro berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei 4 Patienten (1,6 %) der mit 45 mg Dacomitinib täglich behandelten NSCLC-Patienten wurden einzelne Fälle von Lebertoxizität berichtet. Im gesamten Studienprogramm zu Dacomitinib kam es bei einem Patienten zu einem tödlichen Leberversagen. Aus diesem Grund wird eine regelmäßige Überwachung der Leberwerte empfohlen. Bei Patienten, deren Transaminasewerte unter Behandlung mit Dacomitinib stark ansteigen, sollte die Behandlung mit Dacomitinib unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Arzneimittel mit Metabolisierung über das Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6 (CYP2D6)

Vizimpro kann die Exposition gegenüber anderen Arzneimitteln, die über CYP2D6 metabolisiert werden, erhöhen (bzw. die Exposition gegenüber aktiven Metaboliten verringern). Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die überwiegend über CYP2D6 metabolisiert werden, sollte vermieden werden, es sei denn, solche Arzneimittel werden als notwendig erachtet (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpenhemmern (*proton pump inhibitors*, PPI) mit Dacomitinib sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung von Dacomitinib mit Wirkstoffen, die den pH-Wert im Magen erhöhen

Die Wasserlöslichkeit von Dacomitinib ist pH-abhängig. Ein niedriger (saurer) pH-Wert führt zu einer besseren Löslichkeit. Daten aus einer Studie an 24 gesunden Teilnehmern wiesen darauf hin, dass eine gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis 45 mg Dacomitinib mit dem PPI Rabeprazol 40 mg einmal täglich für 7 Tage zu einer Verringerung der C_{\max} , AUC_{0-96h} (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von 0–96 Stunden) und AUC_{inf} (AUC vom Zeitpunkt 0 bis unendlich) ($n = 14$) von Dacomitinib um jeweils etwa 51 %, 39 % bzw. 29 % im Vergleich zu einer Einzeldosis 45 mg Dacomitinib allein führte. Während der Behandlung mit Dacomitinib sollten PPI vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Basierend auf Ergebnissen einer Beobachtung von 8 Patienten in Studie A7471001 gab es keine offensichtliche Auswirkung einer Anwendung lokaler Antazida auf die C_{\max} und AUC_{inf} von Dacomitinib. Basierend auf gepoolten Patientendaten gab es keinen offensichtlichen Effekt von Histamin-2-(H₂)-Rezeptorantagonisten auf die niedrigste Konzentration von Dacomitinib im *Steady-State* (Verhältnis der geometrischen Mittelwerte 86 % (90 %-KI: 73; 101). Lokale Antazida und H₂-Rezeptorantagonisten können bei Bedarf verwendet werden. Dacomitinib sollte 2 Stunden vor oder mindestens 10 Stunden nach der Einnahme von H₂-Rezeptorantagonisten gegeben werden.

Gleichzeitige Anwendung von Dacomitinib mit CYP2D6-Substraten

Eine gleichzeitige Anwendung einer oralen Einzeldosis 45 mg Dacomitinib erhöhte die mittlere Exposition (AUC_{last} und C_{\max}) gegenüber Dextromethorphan, einem CYP2D6-Probensubstrat, um jeweils 855 % bzw. 874 % im Vergleich zur alleinigen Gabe von Dextromethorphan. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Dacomitinib die Exposition gegenüber anderen Arzneimitteln, die vorrangig über CYP2D6 metabolisiert

werden, erhöht (bzw. die Exposition gegenüber aktiven Metaboliten verringert). Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die überwiegend über CYP2D6 metabolisiert werden, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Wenn die gleichzeitige Anwendung von solchen Arzneimitteln für notwendig erachtet wird, sollte sie gemäß den Dosierungsempfehlungen in der jeweiligen Fachinformation in Bezug auf die gleichzeitige Anwendung starker CYP2D6-Inhibitoren erfolgen.

Auswirkungen von Dacomitinib auf Arzneistofftransporter

Basierend auf *In-vitro*-Daten könnte Dacomitinib in klinisch relevanter Konzentration möglicherweise die Aktivität von P-Glykoprotein (P-gp) (im Magendarmtrakt [gastrointestinal, GI]), *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) (systemisch und GI) und organischer Kationentransporter (OCT)1 hemmen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/ Schwangerschaftsverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Vizimpro eine Schwangerschaft zu vermeiden. Frauen im gebärfähigen Alter, die dieses Arzneimittel erhalten, sollten während und für mindestens 17 Tage (5 Halbwertszeiten) nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Dacomitinib bei Schwangeren vor. Studien an Tieren zeigten eine begrenzte Reproduktionstoxizität (geringere Körpergewichtszunahme und Futteraufnahme der Muttertiere bei Ratten und Kaninchen sowie geringeres fetales Körpergewicht und höhere Inzidenz nicht ossifizierter Mittelfußknochen nur bei Ratten, siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Auf der Grundlage seines Wirkmechanismus kann Dacomitinib bei Verabreichung an Schwangere zu fetalen Schädigungen führen. Dacomitinib sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Patientinnen, die Dacomitinib während der Schwangerschaft einnehmen oder während der Einnahme von Dacomitinib schwanger werden, sollten über die möglichen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dacomitinib oder dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übergehen und wegen der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen beim gestillten Kind bei einer Exposition gegenüber Dacomitinib sollte Müttern während der Behandlung mit diesem Arzneimittel vom Stillen abgeraten werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Dacomitinib durchgeführt. Präklinische Sicherheitsstudien zeigten eine reversible Epithelatrophy in Zervix und Vagina von Ratten (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vizimpro hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, die unter der Behandlung von Dacomitinib unter Müdigkeit oder Nebenwirkungen der Augen leiden, sollten beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten lassen.

Überdosierung

Die bei Dosen über 45 mg einmal täglich am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren hauptsächlich Nebenwirkungen des Magendarmtrakts, der Haut und des Gesundheitszustands insgesamt (z. B. Fatigue, Unwohlsein und Gewichtsverlust).

Ein Antidot für Dacomitinib ist nicht bekannt. Die Behandlung einer Dacomitinib-Überdosierung sollte aus einer symptomatischen Therapie und allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Informationen wurden Annex IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der Produktinformation (EPAR – *Product Information*) von Dacomitinib entnommen.

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c 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 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Die nachfolgenden Angaben zu den Sicherheitsaspekten, der Pharmakovigilanzpläne sowie den Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem EU *Risk Management Plan* (RMP; Version 0.4) entnommen. (2)

Tabelle 3-42: Zusammenfassung der Sicherheitsaspekte

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Interstitielle Lungenerkrankung Diarrhö
Wichtige potentielle Risiken	Hepatotoxizität Reproduktions- und Entwicklungstoxizität
Fehlende Informationen	Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz

Tabelle 3-43: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilen- steine	Termin der Einreichung
Kategorie 1 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche Bedingungen der Zulassung sind				
Keine				
Kategorie 2 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche spezifischen Verpflichtungen (<i>Specific Obligations</i>) im Zusammenhang mit einer Zulassung unter besonderen Bedingungen oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen unterliegen				
Keine				
Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
A7471058 Phase 1, Open- Label, Single- Dose, Parallel- Group Study to Evaluate the Plasma PK and Safety of Dacomitinib in Participants with Severely Impaired Hepatic Function relative to Participants with Normal Hepatic Function.	Beurteilung des Einflusses der schweren Leberinsuffizienz auf den Plasmaspiegel einer Einzeldosis von Dacomitinib verglichen zu Patienten mit normaler Leberfunktion	Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz	Finaler Bericht	31. März 2022

Tabelle 3-44: Geplante und laufende Wirksamkeitsstudien nach Zulassung, welche Bedingungen für die Zulassung oder andere spezifischen Verpflichtungen (*Specific Obligations*) sind

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Wirksamkeitsbedenken	Meilensteine	Termin der Einreichung
Wirksamkeitsstudien, welche Bedingung für die Zulassung sind				
Keine				
Wirksamkeitsstudien, welche spezifischen Verpflichtungen (<i>Specific Obligations</i>) im Zusammenhang mit einer Zulassung unter besonderen Bedingungen oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen unterliegen				
Keine				

Tabelle 3-45: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsaspekt	Aktivitäten zur Risikominimierung	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen
Wichtige identifizierte Risiken		
Interstitielle Lungenerkrankung	<p>Routinemäßige Risikokommunikation Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten <i>Follow-up</i> Fragebogen</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten keine</p>
Diarrhö	<p>Routinemäßige Risikokommunikation Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten keine</p>

Sicherheitsaspekt	Aktivitäten zur Risikominimierung	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen
Wichtige potentielle Risiken		
Hepatotoxizität	<p>Routinemäßige Risikokommunikation Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) (erhöhte Transaminasen).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten <i>Follow-up</i> Fragebogen</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten keine</p>
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	<p>Routinemäßige Risikokommunikation Siehe Fachinformation Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) und Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten keine</p>
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	<p>Routinemäßige Risikokommunikation Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten keine</p>
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz	<p>Routinemäßige Risikokommunikation Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten Studie 7471058</p>

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die bereits genannten Anforderungen hinausgehen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Produktinformation (EPAR-Product Information), der Fachinformation und dem aktuellen RMP von Dacomitinib entnommen. (2, 1, 3)

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4 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. Pfizer Europe MA EEIG. Vizimpro 15 mg, 30 mg, 45 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 04.2019. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 15.04.2019]. 2019.
2. Pfizer. DACOMITINIB EU RISK MANAGEMENT PLAN. RMP Version number: 0.4. Stand: 23.01.2019. 2019.
3. Pfizer Europe MA EEIG. Vizimpro 15mg Filmtabletten, Vizimpro 30mg Filmtabletten, Vizimpro 45mg Filmtabletten: Produktinformation. Stand: 04.2019. 2019.