

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>)*

Servier Deutschland GmbH

### **Modul 3 A**

*Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	19
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	23
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	35
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	37
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	42
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	44
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	46
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	49
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	51
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	52
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	53
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	53
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	58
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	58
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	59
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	63
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	63
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	63
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	64
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	66

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: UICC-TNM Klassifikation – Magenkarzinom .....	14
Tabelle 3-2: Klassifikation der Tumorstadien.....	15
Tabelle 3-3: Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen des Magenkarzinoms für Deutschland (ICD-10-C16) .....	20
Tabelle 3-4: Entwicklung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz.....	23
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	24
Tabelle 3-6: Berücksichtigung medikamentöser Therapien.....	26
Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf Basis von GKV-Routinedaten.....	27
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	30
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	35
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	37
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	38
Tabelle 3-12: Berechnung der Anfangsdosis gemäß Körperoberfläche .....	40
Tabelle 3-13: Durchschnittliche Körperoberfläche (nicht geschlechtsspezifisch sowie nach Frauen und Männern getrennt) .....	41
Tabelle 3-14: Übersicht über den durchschnittlichen Jahresverbrauch (geschlechterübergreifend sowie nach Frauen und Männern getrennt).....	42
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	45
Tabelle 3-18: 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).....	46
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	47
Tabelle 3-20: Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient für Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®).....	48

Tabelle 3-21: Gegenüberstellung Jahrestherapiekosten basierend auf einer Behandlungsdauer von einem Jahr und basierend auf der durchschnittlichen Behandlungsdauer der TAGS-Studienpatienten von ca. 12 Wochen (30 Behandlungstage) ..	50
Tabelle 3-22: Berechnung der Anfangsdosis nach der Körperoberfläche .....	54
Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken .....	59
Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	60
Tabelle 3-25: Laufende und geplante Studien des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung...	61
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	64

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Querschnitt durch die Magenwand Quelle: (National Cancer Institute, 2019).....	13
Abbildung 3-2: Therapiealgorithmus des Magenkarzinoms im Stadium IV .....	17
Abbildung 3-3: Erkrankungs- und Sterberaten/Neuerkrankungen und Sterbefälle für Magenkrebs .....	22
Abbildung 3-4: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf Basis einer Oncology Dynamics Studie.....	29

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
BSC	Best Supportive Care
CIKr	Kreatinin-Clearance
CNT1	Concentrative nucleoside transporter 1
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
dok. Pat.	Dokumentierte Patienten
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group Index
ENT1	Equilibrative nucleoside transporter 1
ENT2	Equilibrative nucleoside transporter 2
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FOLFIRI	Folinsäure+5-Fluorouracil+Irinotecan
FTY	5-[Trifluoromethyl]uracil
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GEJ	Gastroösophagealer Übergang
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Version
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH
IU	International Unit
KOF	Körperoberfläche
MATE1	Multidrug and toxin extrusion protein 1
mCRC	Metastasiertes kolorektales Karzinom
n. b.	Nicht berechenbar

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NCI	National Cancer Institute
OCT2	Organic Cation Transporter 2
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PK	Pharmakokinetik
proj. Pat.	Projizierte Patienten
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor, Nodi lymphatici, Metastasen
Trifluridin	$\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluorothymidin
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Oberer Normalwert (Upper Limit of Normal)
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.*

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind (Servier Deutschland GmbH, 2019).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für dieses Anwendungsgebiet „Best Supportive Care“ (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (G-BA, 2019a; G-BA, 2019b).

### 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).*

Am 09.01.2019 fand unter der Vorgangsnummer 2018-B-234 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung beim G-BA statt, bei dem als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet „Best Supportive Care“ benannt wurde (G-BA, 2019a). Am 07.08.2019 wurde diese zVT in einem weiteren Beratungsgespräch unter der Vorgangsnummer 2019-B-121 bestätigt (G-BA, 2019b). Dieser Festlegung des G-BA wird gefolgt.

*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.*

Als Quellen wurden die Niederschrift zum Beratungsgespräch sowie die Fachinformation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) herangezogen.

### 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. G-BA. 2019a. Niederschrift zum Beratungsgespräch am 09.01.2019 (Vorgangsnummer 2018-B-234).
2. G-BA. 2019b. Niederschrift zum Beratungsgespräch am 07.08.2019 (Vorgangsnummer 2019-B-121).
3. Servier Deutschland GmbH. 2019. Fachinformation Lonsurf<sup>®</sup>, Stand September 2019. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

## 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.*

Unter dem Begriff Magenkarzinom versteht man Krebserkrankungen, die ihren Ursprung im Magen oder im gastroösophagealen Übergang (GEJ) haben (Gallo & Cha, 2006). Der GEJ ist definitionsgemäß der Bereich 5 cm proximal und distal der Kardialmündung (Siewert & Stein, 1998).

Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Magenkrebs ist überwiegend eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Die Inzidenz der Erkrankung steigt etwa ab dem 50. bis 55. Lebensjahr deutlich an (Tumorregister München, 2018). Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen (DGHO, 2018).

### **Histologie und Klassifikation des Magenkarzinoms**

Histologisch zeichnet sich das Magenkarzinom durch eine starke Heterogenität aus, häufig existieren in einem Tumor mehrere unterschiedliche histologische Elemente (DGHO, 2018).

Die am häufigsten eingesetzte histologische Klassifikation ist die Lauren-Klassifikation (Lauren, 1965). Nach der Lauren-Klassifikation wird das Magenkarzinom histologisch folgendermaßen eingeteilt:

- Intestinaler Typ (~54%)
- Diffuser Typ (~32%)
- Mischtyp/unbestimmbar (~15%)

Beim intestinalen Typ ist das Gewebe dem normalen Magengewebe noch vergleichsweise ähnlich, es enthält zum Beispiel viele Drüsenzellen. Solche Tumoren sind oft kompakt und gut begrenzt. Daher lassen sie sich chirurgisch leichter entfernen. Beim diffusen Typ weicht das Gewebe im Aussehen und von der Art der enthaltenen Zellen stärker von normalem Gewebe ab. Hier können sich viele kleine Tumorherde über die gesamte Magenwand ausbreiten, was eine Operation schwieriger macht (Deutsches Krebsforschungszentrum, 2019).

Der diffuse Subtyp wird häufiger bei Frauen und Menschen jüngeren Lebensalters gefunden, der intestinale Typ ist dagegen häufiger bei Männern und Menschen älteren Lebensalters anzutreffen (DGHO, 2018).

### **Ursachen und natürlicher Verlauf**

Das Magenkarzinom entwickelt sich, ähnlich wie andere Karzinome des Gastrointestinaltraktes, sequentiell in mehreren Stufen über präkanzeröse Zwischenstufen und histologisch definierte Läsionen (Fuchs & Mayer, 1995). Der sequentielle Entstehungsprozess ist vor allem für den sogenannten intestinalen Typ (mit intrazellulären Junctions) nach der Klassifikation von Lauren (Lauren, 1965) nachweisbar (Correa, 2013).

Neben seltenen genetischen Faktoren sind vor allem erworbene Risikofaktoren für das Magenkarzinom bekannt (Wöll, 2017). Wichtigster Risikofaktor für Magenkrebs ist eine bakterielle Infektion der Magenschleimhaut mit *Helicobacter pylori* (DGHO, 2018). Auch Rauchen und Alkoholkonsum erhöhen das Magenkrebsrisiko (Robert Koch-Institut, 2017; DGHO, 2018), ebenso sind eine partielle Gastrektomie und ein vorliegender Morbus Ménétrier als Risikofaktoren bekannt (DGHO, 2018).

Auch Ernährungsfaktoren beeinflussen das Erkrankungsrisiko: Eine an pflanzlichen Bestandteilen arme oder an tierischen Bestandteilen reiche Ernährung ist mit einem höheren Risiko verbunden (Robert Koch-Institut, 2017). Insbesondere salzreiche Kost und eine geringe

Obst- und Gemüsezufuhr gelten als Risikofaktoren für ein Magenkarzinom (DGHO, 2018). Es gibt Hinweise darauf, dass chronisches Sodbrennen bzw. die gastroösophageale Refluxkrankheit das Risiko für bestimmte Tumorformen im Übergang vom Magen zur Speiseröhre erhöhen. Auch Übergewicht kann diese Karzinome fördern.

Weiterhin ist ein niedriger sozioökonomischer Status mit einem erhöhten Auftreten von Magenkrebs verbunden (Robert Koch-Institut, 2017). Auch eine familiäre Vorbelastung erhöht das Erkrankungsrisiko (DGHO, 2018).

Als Maßnahmen zur Prävention eines Magenkarzinoms werden der Verzicht auf Rauchen, eine reduzierte Salzaufnahme, eine vermehrte nutritive Aufnahme von Obst und Gemüse, körperliche Aktivität sowie die Eradikation von *Helicobacter pylori* diskutiert (Karimi et al., 2014).

Die Prognose der Patienten ist ungünstig. Die 5-Jahres-Überlebensrate des Magenkarzinoms über alle Stadien liegt bei 25% für Männer und 27% für Frauen (Robert Koch-Institut, 2017). Gründe hierfür sind vor allem, dass etwa 80% der Patienten zu Erkrankungsbeginn in einem langen Intervall asymptomatisch bleiben. Die Diagnose wird oft erst im fortgeschrittenen und inoperablen Zustand gestellt. Trotz kurativer Resektion zeigen Patienten bereits in den frühen Stadien II-III ein schlechtes 5-Jahresüberleben mit hohem Risiko für ein Lokalrezidiv, lymphogene Mikrometastasen oder organische Fernmetastasierung. Daher sind Karzinome des Magens und GEJ eine große Herausforderung für alle versorgenden Disziplinen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2012). So sind den aktuellsten Zahlen des Robert Koch-Instituts zufolge im Jahr 2014 in Deutschland knapp 10.000 Menschen an den Folgen eines Magenkarzinoms gestorben (Robert Koch-Institut, 2017).

### **Klassifikation und Einteilung nach Stadien**

Die Klassifikation der Ausdehnung des Primärtumors und der Metastasierung erfolgt auf der Basis der TNM-Kriterien der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) und des American Joint Committee on Cancer. Seit dem 01.01.2017 wird in Europa die 8. Edition verwendet. Die TNM-Kriterien sind in Tabelle 3-1, die Stadieneinteilung in Tabelle 3-2 zusammengefasst (DGHO, 2018). In diese Beurteilung fließen die lokale Ausdehnung des Tumors (T, Tumor), die Beteiligung der benachbarten Lymphknoten (N, Nodi lymphatici) sowie das Vorhandensein von Metastasen (M, Metastasen) ein.

Abbildung 3-1 zeigt die verschiedenen Schichten der Magenwand, die der Einteilung der lokalen Ausdehnung zugrunde liegen:

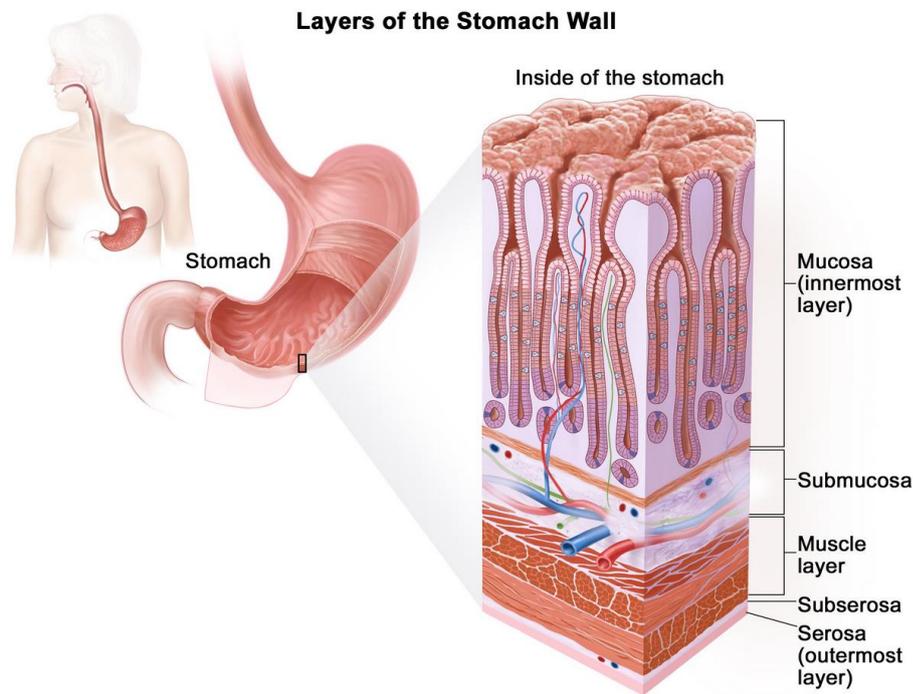


Abbildung 3-1: Querschnitt durch die Magenwand

Quelle: (National Cancer Institute, 2019)

Tabelle 3-1: UICC-TNM Klassifikation – Magenkarzinom

<b>Klassifikation</b>	<b>Tumor</b>
<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
T1	Oberflächlich infiltrierender Tumor
T1a	Tumor infiltrierte Lamina propria oder Muscularis Mucosae
T1b	Tumor infiltrierte Submucosa
T2	Tumor infiltrierte Muscularis propria
T3	Tumor infiltrierte Subserosa ohne Invasion des viszeralen Peritoneums
T4a	Tumor perforiert Subserosa (viszerales Peritoneum)
T4b	Tumor infiltrierte benachbarte Strukturen
<b>N</b>	<b>Regionale Lymphknoten</b>
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in 1 – 2 Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 – 6 Lymphknoten
N3a	Metastasen in 7 – 15 Lymphknoten
N3b	Metastasen in 16 oder mehr Lymphknoten
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen oder positive peritoneale Zytologie
Quelle: (DGHO, 2018)	

Anhand der TNM-Klassifikation wurde von der UICC eine Stadieneinteilung des metastasierten Magenkarzinoms eingeführt. Diese gibt Auskunft über die Ausbreitung der Tumorerkrankung und wird zur Prognosestellung und Planung der Therapie verwendet.

Tabelle 3-2: Klassifikation der Tumorstadien

<b>UICC Stadium</b>	<b>Primärtumor</b>	<b>Lymphknoten</b>	<b>Fernmetastasen</b>
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0/1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2/3	M0
	T4a	N3	M0
IV	jedes T	jedes N	M1
UICC: Union Internationale Contre le Cancer Quelle: (DGHO, 2018)			

Da Magenkrebs im Frühstadium keine oder nur unspezifische Symptome hervorruft, werden viele Karzinome erst in einem relativ späten Stadium diagnostiziert. Für die Behandlung ist vor allem zu unterscheiden, ob eine Metastasierung vorliegt (Stadium IV) oder nicht. In frühen und lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium palliativ. Therapiemodalitäten sind vor allem Operation und medikamentöse Tumorthherapie (DGHO, 2018). Der palliative Therapieansatz hat das Ziel, die Überlebenszeit zu verlängern, die tumorbedingten Schmerzen zu lindern und dadurch das Allgemeinbefinden und die Fähigkeit zur Bewältigung von Alltagsaktivitäten zu verbessern.

**Zielpopulation von Lonsurf®**

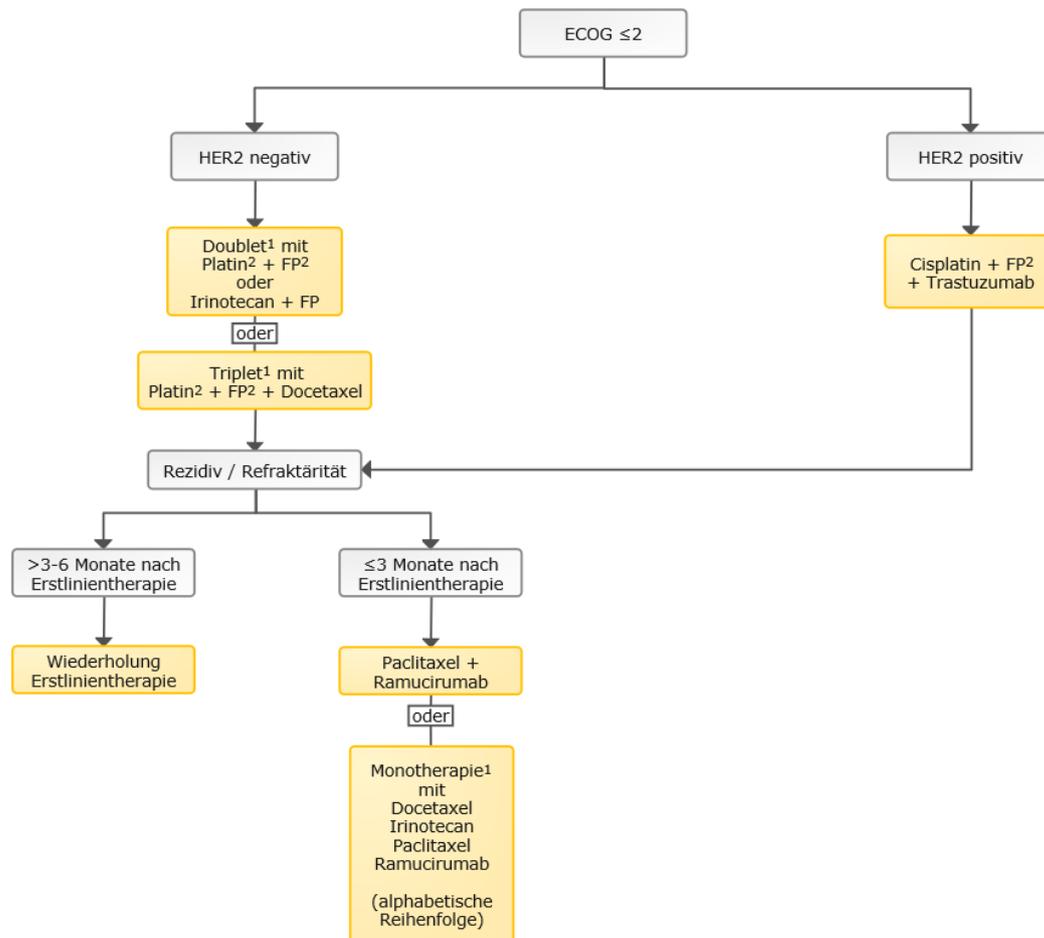
Lonsurf® wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind (Servier Deutschland GmbH, 2019).

Es handelt sich also um die Therapie eines fortgeschrittenen Tumorstadiums entsprechend Stadium IV. Die Zielpopulation entspricht dabei den Einschlusskriterien der Studie TAGS (Taiho Oncology Inc., 2018).

**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.*

Ein Großteil der Patienten mit Magenkarzinom (etwa 70%) wird erst im inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostiziert (Wöll, 2017). Letzteres beschreibt Patienten mit Tumoren in Stadium IV, hier ist die Behandlung grundsätzlich palliativ. An erster Stelle steht eine systemische Chemotherapie, bei Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-positiven Tumoren ergänzt durch eine zielgerichtete anti-HER2-Therapie (Smyth et al., 2016; DGHO, 2018). Mitunter kommen zusätzlich auch lokale Therapiemaßnahmen zum Einsatz (DGHO, 2018). Die folgende Abbildung 3-2 fasst den Therapiealgorithmus des Magenkarzinoms im Stadium IV zusammen.

**Legende:**

— palliative Therapie;

<sup>1</sup> Monotherapie - ein antineoplastisches Arzneimittel, Doublet - Kombination aus 2 antineoplastischen Arzneimitteln, Triplet - Kombination von 3 antineoplastischen Arzneimitteln; <sup>2</sup>FP - Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil + Folinsäure, Capecitabin, S-1); Platin - Platinderivat (Cisplatin, Oxaliplatin);

**Abbildung 3-2: Therapiealgorithmus des Magenkarzinoms im Stadium IV**

ECOG: European Society for Medical Oncology; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

Quelle: (DGHO, 2018)

Der empfohlene Standard für HER2-negative Karzinome sind Doublet-Chemotherapien auf der Basis von Platin und einem Fluoropyrimidin (Ajani et al., 2016; Smyth et al., 2016). Durch die Verwendung von Triplets (z. B. zusätzlich Docetaxel) kann eine höhere Wirksamkeit erreicht werden, die jedoch mit vermehrter therapiebedingter Toxizität einhergeht. In Doublet- und in Triplet-Therapien kann Cisplatin durch Oxaliplatin ohne Verlust an Wirksamkeit ersetzt werden (DGHO, 2018).

10-15% der Gesamtfälle an Magenkarzinomen weisen eine hohe HER2-Expression auf. Für diese Patienten ist eine zielgerichtete anti-HER2-Behandlung mit Trastuzumab in Kombination mit einer Cisplatin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie verfügbar, die im palliativen Setting den

derzeitigen Erstlinien-Therapiestandard darstellt. Auch die Kombination von Trastuzumab mit Oxaliplatin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie wird in den Leitlinien empfohlen (DGHO, 2018).

Für Patienten mit Progression nach der Erstlinientherapie und gutem Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG] 0-1) wird eine Zweitlinientherapie mit einer Monotherapie mit einem Taxan (Docetaxel, Paclitaxel), Irinotecan oder Ramucirumab oder mit einer Kombinationstherapie aus Ramucirumab und Paclitaxel empfohlen (Smyth et al., 2016). Alternativ zu einer Zweitlinientherapie mit neuen Arzneimitteln kann bei Patienten, bei denen erst nach drei Monaten oder später ein Progress eintritt, eine erneute Gabe der gleichen Arzneimittelkombination wie in der Erstlinie (Rechallenge) in Betracht gezogen werden (Okines et al., 2010).

Den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) sowie European Society for Medical Oncology (ESMO) für das Magenkarzinom zufolge gibt es keine klare Evidenz für die Wirksamkeit einer Behandlung jenseits der Zweitlinie (Smyth et al., 2016; DGHO, 2018). Die ESMO Leitlinie erwähnt zwar, dass Behandlungsoptionen der Zweitlinie sequentiell in Zweit- und Drittlinie zum Einsatz kommen könnten, bemerkt jedoch einschränkend, dass „es keine klare Evidenz für einen Behandlungsvorteil jenseits der Zweitlinie“ gibt (Smyth et al., 2016).

Als Kriterien für die Auswahl von Patienten, die für spätere Therapielinien geeignet sind, kommen vor allem der Allgemeinzustand der Patienten, das Vorhandensein von Leber- und peritonealen Metastasen, das Ansprechen auf frühere Therapien sowie die Länge der progressionsfreien Zeit in der Erst- und Zweitlinie in Betracht (Chau et al., 2004; Chau et al., 2009; Wilke et al., 2014; Janowitz et al., 2016; Fanotto et al., 2017). Daneben spielt auch der geografische Aspekt eine Rolle, da zwischen Asiaten und Nicht-Asiaten sowohl Unterschiede im Versorgungskontext als auch genetische Unterschiede bestehen (Bali et al., 2013; Merchant et al., 2014; Japanese Gastric Cancer Association, 2017).

In Deutschland verbleiben daher gemäß den Leitlinien nach Durchlaufen von zwei Therapielinien momentan nur noch die Teilnahme an klinischen Studien, individuelle Therapieversuche oder BSC als Behandlungsoptionen.

Daraus ergibt sich für Patienten mit weiterer Therapiewilligkeit, die auf die zugelassenen und leitliniengerechten Therapien aufgrund der Tumorresistenz nicht mehr ansprechen, ein hoher therapeutischer Bedarf. Zusätzliche neue Therapieoptionen sollten idealerweise die Tumorresistenz umgehen, das Überleben der Patienten verlängern und die Lebensqualität erhalten können.

Diesen therapeutischen Bedarf deckt Lonsurf®. In präklinischen Studien hat Lonsurf® eine wachstumshemmende Wirksamkeit bei Tumorzellen mit erworbener 5-Fluorouracil (5-FU)-Resistenz gezeigt (Emura et al., 2004). Diese wird damit begründet, dass Lonsurf® im Gegensatz zu 5-FU seine Wirkung hauptsächlich über die Inkorporation in die DNA erzielt, wohingegen 5-FU vor allem die DNA-Synthese durch Hemmung der Thymidilat-Synthese stört (Lenz et al., 2015). In der multizentrischen, randomisierten doppelblinden

placebokontrollierten Studie TAGS bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom nach Ausschöpfung der Therapieoptionen konnte eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 2,1 Monate gezeigt werden. Als Nebenwirkungen traten hauptsächlich hämatologische Laborparameter auf, die vom Patienten nicht zwangsweise wahrgenommen werden und nur teilweise therapeutische Konsequenzen haben. Auch hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Lonsurf®. Das Sicherheitsprofil von Lonsurf® in der Studie TAGS entsprach dem aus der Anwendung beim metastasierten kolorektalen Karzinom bekannten Profil. Die Behandlung erwies sich als gut verträglich, Nebenwirkungen waren im Wesentlichen hämatologischer Art und für den Patienten nicht zwangsweise wahrnehmbar. Als einziges symptomatisches Ereignis traten bei wenigen Patienten febrile Neutropenien auf, das Ergebnis hierfür ist statistisch nicht signifikant. Erfahrene Onkologen sind mit solchen Nebenwirkungen vertraut und haben entsprechende Standard-Therapiestrategien entwickelt. Somit ist Lonsurf® eine effektive Behandlungsoption für Patienten mit stark vorbehandeltem metastasiertem Magenkarzinom (Shitara et al., 2018).

Fazit: Lonsurf® stellt für Patienten mit stark vorbehandeltem metastasiertem Magenkarzinom eine effektive Behandlungsoption dar und deckt entsprechend den therapeutischen Bedarf (siehe Modul 4). Die für eine wirksame antineoplastische Therapie zu erwartenden Nebenwirkungen haben keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten.

### 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.*

Mit 9.340 neu erkrankten Männern und 6.090 neu erkrankten Frauen im Jahr 2014 stellte das Magenkarzinom bei den Männern die siebthäufigste und bei den Frauen die neunthäufigste Krebserkrankung in Deutschland dar (Robert Koch-Institut, 2017). Tabelle 3-3 gibt eine Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen des Magenkarzinoms für Deutschland.

Tabelle 3-3: Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen des Magenkarzinoms für Deutschland (ICD-10-C16)

	2013		2014		Prognose für 2018	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	9.490	6.380	9.340	6.090	9.100	5.600
Rohe Erkrankungsrate <sup>a</sup>	24,0	15,5	23,5	14,8	22,5	13,4
Standardisierte Erkrankungsrate <sup>a,b</sup>	15,8	8,1	15,3	7,7	14,0	6,9
Mittleres Erkrankungsalter <sup>c</sup>	72	75	72	75	k. A.	k. A.
Sterbefälle	5.591	4.031	5.545	4.065	5.429	3.829
Rohe Sterberate <sup>a</sup>	14,2	9,8	14,0	9,9	13,5	9,2
Standardisierte Sterberate <sup>a,b</sup>	9,1	4,6	8,8	4,6	8,4	4,3
5-Jahres-Prävalenz	19.490	13.710	19.300	13.300	k. A.	k. A.
a: Je 100.000 Personen b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung c: Median ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Version; k. A.: Keine Angabe Quelle: (Robert Koch-Institut, 2016; Robert Koch-Institut, 2017)						

Magenkrebs ist überwiegend eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Die Inzidenz der Erkrankung steigt etwa ab dem 50. bis 55. Lebensjahr deutlich an (Tumorregister München, 2018).

Mit einer absoluten 5-Jahres-Überlebensrate von 25% bei Männern und 27% bei Frauen (Datenbasis 2013-2014) gehört das Magenkarzinom zu den Krebserkrankungen mit einer ungünstigen Prognose, d. h. fünf Jahre nach Diagnosestellung lebt noch weniger als ein Drittel der Erkrankten. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate, welche das erwartete Überleben der allgemeinen Bevölkerung einberechnet und somit die durch den Krebs bedingte Mortalität abbildet, liegt bei Männern bei 30% und bei Frauen bei 33%.

Das Lebenszeitrisko, an Magenkrebs zu erkranken, wird für Männer mit 1,9% und für Frauen mit 1,2% angegeben; das bedeutet, einer von 52 Männern und eine von 80 Frauen erkranken im Laufe ihres Lebens an Magenkrebs. Das Sterberisiko auf die Lebenszeit bezogen beträgt für Männer 1,2% (1 von 83) und für Frauen 0,8% (1 von 120) (Robert Koch-Institut, 2017).

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) ist als Monotherapie zugelassen für erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen

Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind.

Aufgrund des vergleichsweise geringen Erkrankungsrisikos in Deutschland gibt es keine nationalen Screening-Richtlinien. Da das Magenkarzinom im Frühstadium keine oder nur wenige unspezifische Symptome verursacht, wird das Magenkarzinom daher in der Regel erst im lokal fortgeschrittenen oder im metastasierten Stadium diagnostiziert (Van Cutsem et al., 2016). Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz des Magenkarzinoms in Deutschland beziehen sich auf die Gesamtheit der Magenkarzinome, unabhängig vom Tumorstadium. Umfangreiche öffentlich zugängliche Angaben zur Prävalenz und Inzidenz des metastasierten Magenkarzinoms in Deutschland, insbesondere für diejenigen Patienten, welche die vorhandenen Therapieoptionen bereits durchlaufen haben, liegen nicht vor. Für die Schätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.2.4) wird daher auf die Analyse von Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV, siehe S. 24) sowie auf eine Oncology Dynamics Studie (siehe S. 27), in der auf Basis eines repräsentativen Ärztepannels aggregierte und anonymisierte fallbezogene Informationen von onkologischen Patienten extrahiert und analysiert wurden, zurückgegriffen.

*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.*

Die im Folgenden beschriebenen Prognosen beziehen sich auf das Magenkarzinom allgemein; Angaben zur erwarteten Entwicklung in den einzelnen Stadien der Erkrankung bzw. Therapielinien finden sich nicht in den Berichten des Robert Koch-Instituts.

Seit Jahrzehnten ist in Deutschland bei beiden Geschlechtern ein stetiger Rückgang der Erkrankungs- und Sterberaten an Magenkrebs zu beobachten (Robert Koch-Institut, 2017) (siehe Abbildung 3-3). Im Jahr 2013 erkrankten in Deutschland noch etwa halb so viele Menschen wie 40 Jahre zuvor. Die Zahl der Sterbefälle ging in den letzten 40 Jahren sogar auf etwa ein Drittel zurück (Robert Koch-Institut, 2016). Magenkrebs gehört in Deutschland mit einem mittleren jährlichen Rückgang von über 3% zu den Krebsarten mit der derzeit am stärksten sinkenden altersstandardisierten Sterblichkeit (Robert Koch-Institut, 2016). Als Ursache für den anhaltenden Rückgang der Erkrankungs- und Sterberaten werden neben einer abnehmenden Prävalenz der Besiedlung mit *Helicobacter pylori* auch veränderte Ernährungsgewohnheiten vermutet (Robert Koch-Institut, 2016). Es wird davon ausgegangen, dass dieser Rückgang auch in den nächsten fünf Jahren anhalten wird.

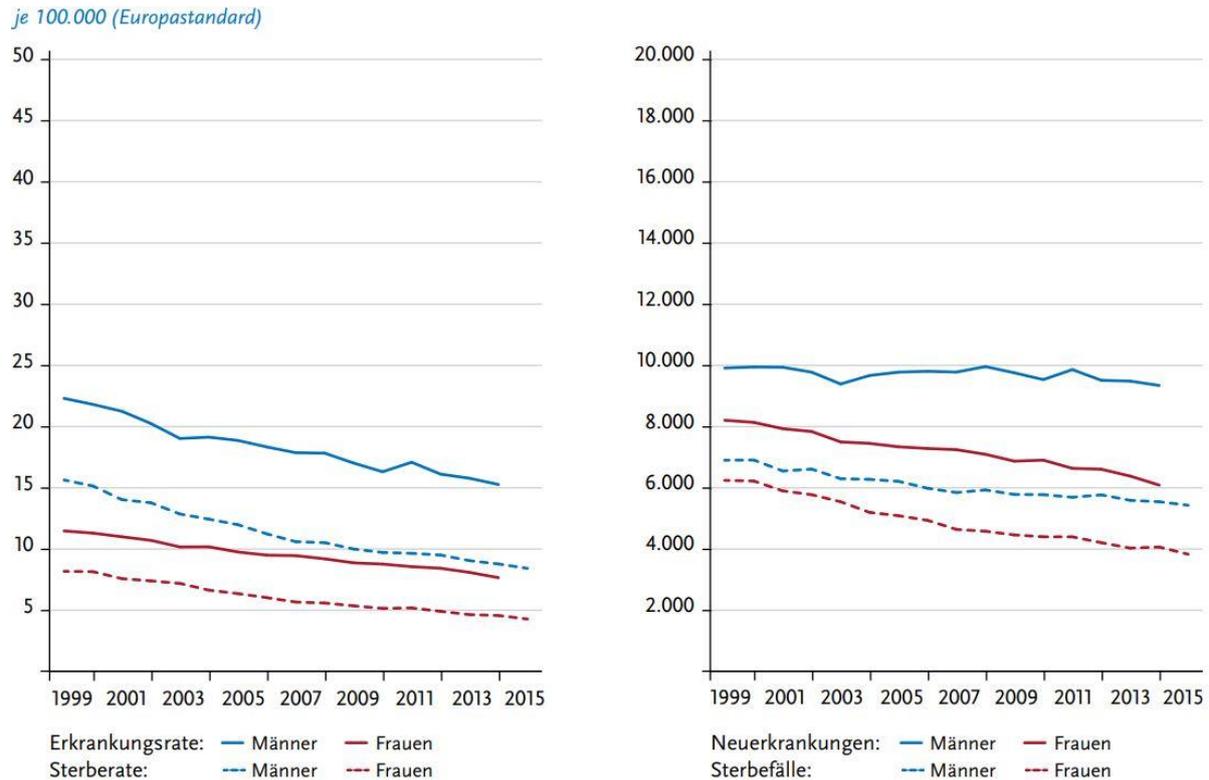


Abbildung 3-3: Erkrankungs- und Sterberaten/Neuerkrankungen und Sterbefälle für Magenkrebs

Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (links) und absolute Zahl an Neuerkrankungs- und Sterbefällen (rechts) nach Geschlecht für Magenkrebs in Deutschland 1999–2014/2015.

Quelle: (Robert Koch-Institut, 2017)

Aufgrund der sinkenden Erkrankungs- und Sterberaten des Magenkarzinoms waren in den vergangenen Jahren bezüglich der Prävalenz keine wesentlichen Veränderungen zu beobachten (Robert Koch-Institut, 2013; Robert Koch-Institut, 2015; Robert Koch-Institut, 2017). Es ist zu erwarten, dass sich der Trend zum Rückgang der Erkrankungs- und Sterberaten an Magenkrebs auch in Zukunft fortsetzen wird (Robert Koch-Institut, 2016; Robert Koch-Institut, 2017).

Für eine Abschätzung der Entwicklung der Inzidenz des Magenkarzinoms in den kommenden 5 Jahren wird angenommen, dass sich die Abnahme an Neuerkrankungen linear verhält. Hierfür werden die vom Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts berichteten Fallzahlen an Neuerkrankungen der Jahre 2010-2014 (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD), 2019) linear auf die Folgejahre extrapoliert ( $y = -264,6x + 16.864$ ;  $R^2 = 0,9102$ ). Für die Schätzung der Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz in den nächsten 5 Jahren wird von gleichbleibenden Zahlen ausgegangen und die für das Jahr 2014 vom Robert Koch-Institut berichtete 5-Jahres-Prävalenz von 32.600 Patienten (siehe Tabelle 3-3) als konstant angenommen. Die so geschätzten Fallzahlen bis zum Jahr 2022 sind in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Entwicklung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz

2019	2020	2021	2022	2023	2024
<b>Inzidenz</b>					
14.218	13.953	13.689	13.424	13.160	12.895
<b>Prävalenz</b>					
32.600	32.600	32.600	32.600	32.600	32.600
Zahlen zur Inzidenz basieren auf einer linearen Extrapolation der Fallzahlen aus den Jahren 2010-2014 des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD), 2019). Die Prävalenz stellt die zuletzt vom Robert Koch-Institut für das Jahr 2014 berichtete 5-Jahres-Prävalenz dar (Robert Koch-Institut, 2017).					

Wie bereits beschrieben umfasst die Zielpopulation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) Patienten im metastasierten Stadium, welche bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind. Eine Prognose zur Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz in der Zielpopulation ist schwer vorherzusagen, da es keine Informationen über die bisherige epidemiologische Entwicklung der einzelnen Stadien und/oder Therapielinien gibt.

Aufgrund verstärkter Vorsorgebemühungen, wie die für Risikopatienten empfohlene Eradikation von *Helicobacter pylori* (DGHO, 2018), ist es denkbar, dass in Zukunft immer mehr Patienten in frühen Erkrankungsstadien mit guten Heilungschancen diagnostiziert werden, was zu einer sinkenden Prävalenz des metastasierten Magenkrebs führen könnte. Auf der anderen Seite kann die Verfügbarkeit weiterer und besserer Therapiemöglichkeiten zu einer Verlängerung der Überlebensdauern (auch im metastasierten Stadium) führen und so die Prävalenz erhöhen. Genauere Vorhersagen können auf Grundlage der zur Verfügung stehenden Daten nicht getroffen werden.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

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

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf <sup>®</sup> )	669-1.171	586-1.026
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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.*

Zur Anzahl erwachsener Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind, liegen keine veröffentlichten epidemiologischen Zahlen für Deutschland vor. Um der Unsicherheit einer Schätzung Rechnung zu tragen, wird im Folgenden eine Spanne gebildet. Die Berechnung der Zielpopulation wurde hierfür einerseits auf Basis einer retrospektiven Analyse von GKV-Routinedaten, andererseits einer Oncology Dynamics-Studie durchgeführt, in der auf Basis eines repräsentativen Ärztepannels aggregierte und anonymisierte fallbezogene Informationen von onkologischen Patienten extrahiert und analysiert wurden.

### **GKV-Routinedatenanalyse und Hochrechnung auf die GKV**

Die retrospektive Analyse von GKV-Routinedaten erfolgte auf Basis der anonymisierten Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef) (WIG2 GmbH, 2019). Zum Zeitpunkt der Abfrage enthielt die Datenbank Abrechnungsdaten von über sieben Millionen Versicherten aus den Jahren 2012 bis 2017. Für die Analyse wurde eine bezüglich Alter und Geschlecht für die deutsche GKV-Population repräsentative Stichprobe von etwa vier Millionen Versicherten aus der Datenbank extrahiert.

Die Kalkulation der Anzahl erwachsener Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind, erfolgte schrittweise. Basis der Berechnung stellen die in der Datenbank des InGef aktuellsten Abrechnungsdaten aus dem Jahr 2017 dar. In jedem Schritt wurden die Ergebnisse der Stichprobenanalyse, stratifiziert nach Alter und Geschlecht, auf die Anzahl der

Patienten in der GKV hochgerechnet. Als Basis für die Hochrechnung diente die durch das Bundesministerium für Gesundheit veröffentlichte Anzahl an Personen in der GKV zum 01.07. des betrachteten Jahres (72.258.037 Versicherte im Jahr 2017) (Bundesministerium für Gesundheit, 2019b). Die einzelnen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation werden im Folgenden erläutert und sind in Tabelle 3-7 mit der sich daraus jeweils ergebenden Anzahl an Patienten in der GKV zusammengefasst.

### ***Schritt 1: Patienten mit Magenkarzinom***

In die Analyse wurden erwachsene GKV-Versicherte, die in den zwei Jahren vor dem Beobachtungsjahr durchgehend versichert waren und im Beobachtungsjahr versichert waren oder verstarben, mit einer Diagnose eines Magenkarzinoms eingeschlossen. Hierfür wurden Daten solcher Versicherter selektiert, für die der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10-C16 als gesicherte ambulante Diagnose (Kriterium: zweite gesicherte ambulante Diagnose im Beobachtungsjahr oder den zwei Jahren zuvor) oder eine stationäre Diagnose dokumentiert war. Zum Ausschluss gastrointestinaler Stromatumoren wurden diejenigen Patienten aus der Analyse ausgeschlossen, die ab dem ersten Quartal mit der Diagnose Magenkarzinom eine Verordnung von Imatinib oder Sunitinib erhalten hatten.

### ***Schritt 2: Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom***

Für die Betrachtung von Patienten im metastasierten Stadium wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, bei denen das Vorliegen von Metastasen dokumentiert war. Hierfür wurden Daten derjenigen Patienten selektiert, bei denen die folgenden ICD-10-Diagnoseziffern als gesicherte ambulante Diagnose in mindestens einem Quartal oder stationäre Diagnose dokumentiert war:

- ICD-10-C77: Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung der Lymphknoten
- ICD-10-C78: Sekundäre bösartige Neubildung der Atmungs- und Verdauungsorgane
- ICD-10-C79: Sekundäre bösartige Neubildung an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen
- ICD-10-C80: Bösartige Neubildung ohne Angabe der Lokalisation

### ***Schritte 3-5: Vortherapierte Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom***

In den folgenden Schritten wurden Daten solcher Versicherter selektiert, für die mindestens eine, zwei bzw. drei medikamentöse Therapielinien dokumentiert war. Hierzu wurden die in Tabelle 3-6 aufgeführten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen berücksichtigt.

Tabelle 3-6: Berücksichtigung medikamentöser Therapien

Wirkstoff (ATC-Code bzw. OPS-Code)	Wirkstoffklasse (Wirkstoffe)
Carboplatin (L01XA02)	Platinderivate (Carboplatin, Cisplatin, Oxaliplatin) Fluoropyrimidine (Capecitabin, 5-Fluorouracil) Taxane (Docetaxel, Paclitaxel)
Capecitabin (L01BC06)	
Cisplatin (L01XA01)	
Docetaxel (L01CD02 bzw. 6-002.h*)	
Epirubicin (L01DB03)	
5-Fluorouracil (L01BC02)	
Irinotecan (L01XX19 bzw. 6-001.3*)	
Mitomycin (L01DC03)	
Nivolumab (L01XC17 bzw. 6-008.m*)	
Oxaliplatin (L01XA03)	
Paclitaxel (L01CD01 bzw. OPS 6-001.f*)	
Pembrolizumab (L01XC18 bzw. 6-009.3*)	
Ramucirumab (L01XC21 bzw. 6-007.m*)	
Regorafenib (L01XE21 bzw. 6-007.c*)	
Trastuzumab (L01XC03 bzw. 6-001.m*)	
Die bei einigen Therapien zusätzlich eingesetzte Folinsäure wurde nicht separat berücksichtigt, da Folinsäure-haltige Therapien bereits eindeutig über die hier genannten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen identifiziert werden können. ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel	

Die Zuordnung der Erstlinientherapien erfolgte über den Aufgriff des ersten verabreichten Wirkstoffs (Abgabedatum der Verordnung bzw. OP-Datum des OPS-Codes) und der weiteren, innerhalb von zwei Wochen ab diesem Datum verabreichten, Wirkstoffe. Das Ende der Erstlinientherapie wurde über die erstmalige Verordnung eines neuen Wirkstoffs, der nicht zu den Wirkstoffen/Wirkstoffklassen der vorherigen Therapie gehörte, oder eine Therapiepause für mindestens drei Monate identifiziert.

Der Beginn der Zweitlinientherapie wurde entsprechend auf den Zeitpunkt der erstmaligen Abgabe des neuen Wirkstoffs bzw. den Zeitpunkt der erneuten Verordnung eines Wirkstoffs nach mehr als drei Monaten Therapiepause gesetzt. Das Therapieregime der Zweitlinie wurde anschließend analog zur Erstlinie anhand der verordneten Wirkstoffe innerhalb von zwei Wochen identifiziert. Das Ende der Zweitlinientherapie wurde über die Verordnung eines anderen Wirkstoffes bzw. eine Therapiepause von mehr als drei Monaten identifiziert.

Auf analogem Weg erfolgte die Identifikation einer Drittlinientherapie. Im metastasierten Stadium kann bei Patienten, die eine Progression mehr als drei Monate nach Ende einer Erstlinientherapie zeigen, als Alternative zur Einleitung einer Zweitlinientherapie mit neuen Arzneimitteln, eine Reexposition mit der gleichen Arzneimittelkombination durchgeführt werden (DGHO, 2018). Gemäß den Einschlusskriterien der Studie TAGS müssen Patienten mit zwei unterschiedlichen Therapieregimen behandelt worden sein. Die Berücksichtigung von Patienten mit beginnender Drittlinientherapie, bei denen in der Zweitlinientherapie die Erstlinientherapie wiederholt wurde, würde folglich eine Überschätzung der Zielpopulation darstellen.

In einem letzten Schritt wurden daher Daten derjenigen Patienten selektiert, die mit zwei verschiedenen systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind und eine Drittlinientherapie im Beobachtungsjahr beginnen. Diese Anzahl an Patienten stellt die Zielpopulation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) dar.

Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf Basis von GKV-Routinedaten

Schritt	Population	Anzahl an Patienten
-	Alle GKV-Versicherten	72.258.037
1	GKV-Versicherte mit der Diagnose Magenkarzinom	
	- Gesamt ICD-10-C16	78.983
	- Ohne Patienten mit Stromatumoren	77.144
2	GKV-Versicherte mit Diagnose Magenkarzinom (ohne Stromatumoren) mit Metastasen (ICD-10-C77, -C78, -C79, -C80)	28.465
3	GKV-Versicherte mit Diagnose Magenkarzinom (ohne Stromatumoren) mit Metastasen und mindestens einer Therapielinie	
	- Gesamt	15.177
	- Mit beginnender Erstlinientherapie im Beobachtungsjahr	6.728
4	GKV-Versicherte mit Diagnose Magenkarzinom (ohne Stromatumoren) mit Metastasen und mindestens zwei Therapielinien	
	- Gesamt	6.036
	- Mit beginnender Zweitlinientherapie im Beobachtungsjahr	3.562
5	GKV-Versicherte mit Diagnose Magenkarzinom (ohne Stromatumoren) mit Metastasen und mindestens drei Therapielinien	
	- Gesamt	2.070
	- Mit beginnender Drittlinientherapie im Beobachtungsjahr	1.026
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Version		

### Oncology Dynamics-Studie

Neben der retrospektiven Analyse von GKV-Routinedaten wurde zur Abschätzung der Zielpopulation eine Oncology Dynamics-Studie herangezogen (IQVIA, 2019). Oncology Dynamics erhebt auf Basis eines repräsentativen Ärztepanels anonymisierte patientenbezogene Behandlungsprofile, Krankheitsverläufe (Progression, Rezidiv), Diagnoseergebnisse (z. B. Histologie, Metastasen, Biomarker und Mutationen) sowie Therapie- und Dosierungsinformationen. Teilnehmende Panelärzte berichten einmal pro Quartal über einen webbasierten Fragebogen Behandlungsinformationen und Krankheitsverläufe zu ihren aktuellsten, sich in Behandlung befindlichen Tumorpatienten. Somit umfasst der Bericht des Arztes nicht alle seine Patienten. Ein Panelarzt wird grundsätzlich nach bestimmten Kriterien ausgewählt, wie z. B. dass er den Tumorpatienten, den er berichtet, im Berichtszeitraum

persönlich medikamentös mit einer Chemo-, Hormon- oder zielgerichteten Therapie behandelt haben muss.

Dabei wird ein Fragebogen pro Behandlungsprofil erfasst. Die Behandlungsverläufe werden retrospektiv unter Zuhilfenahme der Patientenakte für die aktuelle und die vorausgegangene Therapie dokumentiert. Zusätzlich zu den Informationen auf Patientenlevel werden Panelinformationen zu den beitragenden Ärzten zur Verfügung gestellt.

Aus der Erhebung fallbezogener Informationen resultiert eine partiell retrospektive longitudinale Erfassung auf Basis der Patientenakte. Es werden jeweils die dokumentierten Behandlungsprofile (sample patients) sowie projizierte bzw. hochgerechnete Patienten (projected patients) ausgewiesen. Die Hochrechnung erfolgt auf die nationale medikamentös behandelte Prävalenz. Für die vorliegende Analyse wurden komplette Datensätze zu allen Patienten mit metastasiertem Magenkrebs (ICD-10-C16 und ICD-10-C16.8) erhoben, welche im Zeitraum 01.01.2017 bis 31.12.2017 neu in Oncology Dynamics in Deutschland dokumentiert wurden und für die eine medikamentöse Tumorthherapie zum Dokumentationszeitpunkt vorlag.

Die Parameter werden über einen webbasierten Fragebogen erhoben und anschließend mittels automatisierter Qualitätskontrollen überprüft. Zu dieser automatisierten Qualitätsprüfung zählen Aspekte wie die Panelabdeckung, klinisch relevante Untersuchungen, vollständige Qualitätskontrollen, Dateneingabekontrollen, Panelstabilität, Fragebogen- sowie Dosierungsprüfungen.

Die folgenden Variablen wurden aus den in Oncology Dynamics vorhandenen Daten extrahiert:

- Diagnose: Magenkrebs
- Stadium: metastasiert
- Sektor: Krankenhaus, niedergelassener Bereich
- Versorgungssituation: stationär, ambulant
- Behandlungslinie
- Behandlungsregime

Nach Ermittlung der Daten auf Patientenebene wurden die Ergebnisse auf die Gesamtpopulation hochgerechnet. Hierzu werden Patienten, die von einem Arzt einer bestimmten Facharztgruppe behandelt werden, länderspezifisch auf die Gesamtheit der Tumorphosphopulation (behandelte Prävalenz) projiziert. Die Projektionsmethodik sowie die Stichprobenplanung wurden einer umfangreichen Validierung unterzogen.

Die Ermittlung der Zielpopulation auf Basis der Oncology Dynamics Studie ist in Abbildung 3-4 dargestellt. Basierend auf projizierten Daten, gab es im Jahr 2017 in Deutschland 16.959 behandelte Magenkrebspatienten (relativer Fehler:  $\pm 11,7\%$ ). Davon weisen 10.277 Patienten metastasierten Magenkrebs auf (relativer Fehler:  $\pm 15,1\%$ ), die auf

einer Basis von 274 dokumentierten Behandlungsprofilen ermittelt wurden. Zu den rund 60% metastasierten Magenkrebspatienten werden sowohl Patienten aus dem Krankenhausumfeld (stationärer Bereich: 2.645, Ambulanz: 3.181) als auch dem niedergelassenen Umfeld bzw. der niedergelassenen Praxis (4.451) gerechnet.

Von den Patienten mit metastasiertem Magenkrebs erhalten 5,7% und somit 586 projizierte Patienten mindestens eine dritte Therapielinie. Diese Anzahl an Patienten stellt die Zielpopulation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) dar.

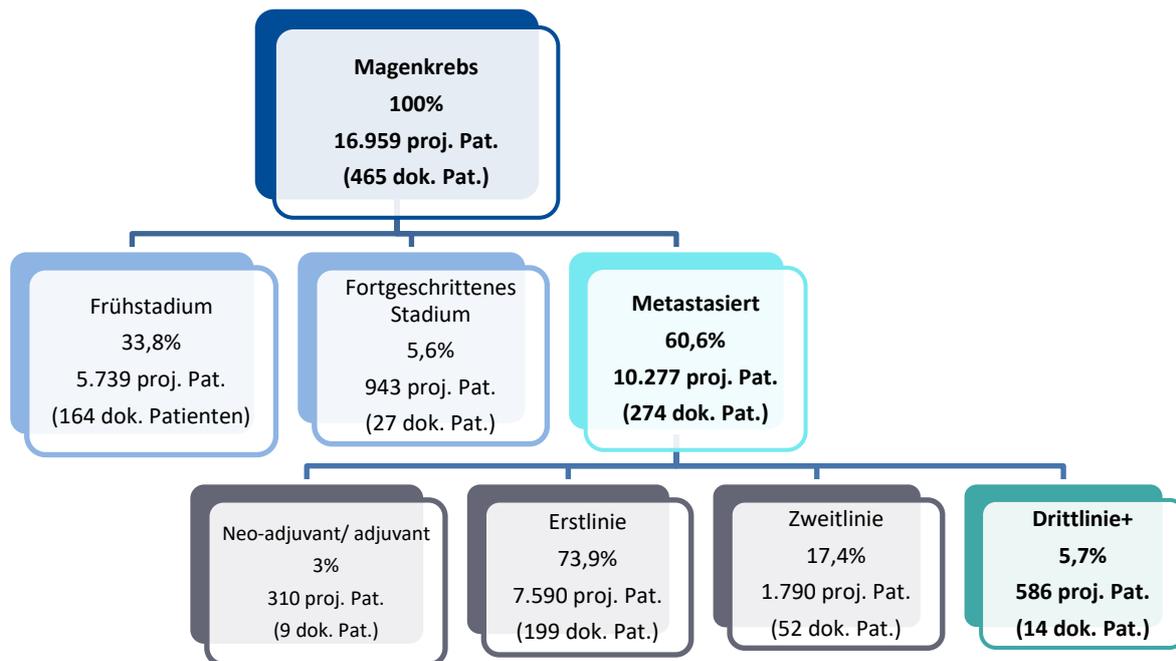


Abbildung 3-4: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf Basis einer Oncology Dynamics Studie

Proj. Pat.: Projizierte Patienten; dok. Pat.: Dokumentierte Patienten

Quelle: (IQVIA, 2019)

### Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung

Die hier durchgeführte Herleitung der GKV-Patientenzahlen basiert auf einer Hochrechnung von Daten aus dem Jahr 2017 auf die GKV-Gesamtpopulation. Aktuellere Daten liegen derzeit nicht vor. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich die Größe der Zielpopulation in den letzten Jahren nicht merklich verändert hat. In der Folge wird daher die hier für das Jahr 2017 ermittelte Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation auf das Jahr 2019 übertragen. Für die Hochrechnung der Anzahl der Patienten in der Gesamtbevölkerung wird der derzeitige Anteil an Versicherten in der GKV verwendet.

Nach Angaben des statistischen Bundesamtes belief sich die deutsche Bevölkerung zum 31.03.2019 auf 83.042.200 Personen (Statistisches Bundesamt, 2019). Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes waren im Jahr 2018 (Stand Juli 2019) insgesamt

72.781.000 Personen in der GKV versichert (Bundesministerium für Gesundheit, 2019a). Dies entspricht einem Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung von 87,6%. Mit diesem Anteil kann die oben hergeleitete Spanne an Patienten in der GKV-Zielpopulation (586 bis 1.026 Patienten) auf die Zielpopulation in der Gesamtbevölkerung hochgerechnet werden; hierdurch ergeben sich 669 bis 1.171 Patienten.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind	Beträchtlich	586-1.026
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben beruhen auf der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl an Patienten in der Zielpopulation und dem in Modul 4A, Abschnitt 4.4.3 beschriebenen Ausmaß des Zusatznutzens. Die Bewertung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind, erfolgte auf Basis der klinischen Studie TAGS (siehe Modul 4A). In

der Gesamtschau aller Ergebnisse ergab sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation.

### **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.*

Für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurde im Wesentlichen auf deutsche und internationale Leitlinien sowie auf Publikationen des Robert Koch-Instituts zurückgegriffen. Die Charakterisierung der Zielpopulation ergibt sich aus der Fachinformation zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>), die Deckung des therapeutischen Bedarfs aus der Studie TAGS.

Die Angaben zur Größe der Zielpopulation wurden einer aktuellen Analyse von Krankenkassendaten in der vorliegenden Indikation entnommen. Des Weiteren wurden Daten aus einer Oncology Dynamics Studie herangezogen, in der auf Basis eines repräsentativen Ärztepannels aggregierte und anonymisierte fallbezogene Informationen von onkologischen Patienten extrahiert und analysiert wurden; die Berechnung der Quote der GKV-Patienten beruht auf Angaben des Statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit. Für die Prognosen zur Prävalenz- und Inzidenzentwicklung in den kommenden Jahren wurden die Publikationen des Robert Koch-Instituts herangezogen.

Alle Quellen sind im Text zitiert und in der Referenzliste im Abschnitt 3.2.7 aufgelistet.

### 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. Ajani, J. A., D'Amico, T. A., Almhanna, K., Bentrem, D. J., Chao, J., Das, P., et al. 2016. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 14(10), 1286-312.
2. Bali, C. D., Lianos, G. D. & Roukos, D. H. 2013. Gastric cancer guidelines and genome differences between Japan and the west. *Future Oncol*, 9(8), 1053-6.
3. Bundesministerium für Gesundheit. 2019a. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2019. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2019Bund\\_Juli\\_2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf) [Zugriff am: 12.08.2019]
4. Bundesministerium für Gesundheit. 2019b. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar-Dezember 2017 Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Dezember\\_2017.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2017.pdf) [Zugriff am: 12.08.2019]
5. Chau, I., Norman, A. R., Cunningham, D., Waters, J. S., Oates, J. & Ross, P. J. 2004. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer--pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol*, 22(12), 2395-403.
6. Chau, I., Ashley, S. & Cunningham, D. 2009. Validation of the Royal Marsden hospital prognostic index in advanced esophagogastric cancer using individual patient data from the REAL 2 study. *J Clin Oncol*, 27(19), e3-4.
7. Correa, P. 2013. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am*, 42(2), 211-7.
8. Deutsches Krebsforschungszentrum. 2019. Magenkrebs: Befunde verstehen, Behandlung planen. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/magenkrebs/behandlungsplanung.php> [Zugriff am: 30.04.2019]
9. DGHO. 2018. Magenkarzinom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@view/pdf/index.pdf> [Zugriff am: 18.06.2019]
10. Emura, T., Suzuki, N., Yamaguchi, M., Ohshimo, H. & Fukushima, M. 2004. A novel combination antimetabolite, TAS-102, exhibits antitumor activity in FU-resistant human cancer cells through a mechanism involving FTD incorporation in DNA. *Int J Oncol*, 25(3), 571-8.
11. Fanotto, V., Uccello, M., Pecora, I., Rimassa, L., Leone, F., Rosati, G., et al. 2017. Outcomes of Advanced Gastric Cancer Patients Treated with at Least Three Lines of Systemic Chemotherapy. *Oncologist*, 22(12), 1463-9.
12. Fuchs, C. S. & Mayer, R. J. 1995. Gastric carcinoma. *N Engl J Med*, 333(1), 32-41.
13. Gallo, A. & Cha, C. 2006. Updates on esophageal and gastric cancers. *World J Gastroenterol*, 12(20), 3237-42.

14. IQVIA. 2019. Oncology Dynamics - Methodenbeschreibung Nutzendossier.
15. Janowitz, T., Thuss-Patience, P., Marshall, A., Kang, J. H., Connell, C., Cook, N., et al. 2016. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. *Br J Cancer*, 114(4), 381-7.
16. Japanese Gastric Cancer Association 2017. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*, 20(1), 1-19.
17. Karimi, P., Islami, F., Anandasabapathy, S., Freedman, N. D. & Kamangar, F. 2014. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 23(5), 700-13.
18. Lauren, P. 1965. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 64, 31-49.
19. Leitlinienprogramm Onkologie. 2012. S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion, AWMF Registernummer: 032/009OL. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/S3-Magenkarzinom-OL-Langversion.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/S3-Magenkarzinom-OL-Langversion.pdf) [Zugriff am: 28.05.2019]
20. Lenz, H. J., Stintzing, S. & Loupakis, F. 2015. TAS-102, a novel antitumor agent: A review of the mechanism of action. *Cancer Treat Rev*, 41(9), 777-83.
21. Merchant, S. J., Li, L. & Kim, J. 2014. Racial and ethnic disparities in gastric cancer outcomes: more important than surgical technique? *World J Gastroenterol*, 20(33), 11546-51.
22. National Cancer Institute. 2019. Gastric Cancer Treatment (PDQ®)–Patient Version. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/types/stomach/patient/stomach-treatment-pdq> [Zugriff am: 30.04.2019]
23. Okines, A. F., Ashley, S. E., Cunningham, D., Oates, J., Turner, A., Webb, J., et al. 2010. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for advanced esophagogastric cancer: dose-finding study for the prospective multicenter, randomized, phase II/III REAL-3 trial. *J Clin Oncol*, 28(25), 3945-50.
24. Robert Koch-Institut. 2013. Krebs in Deutschland 2009/2010. Verfügbar unter: <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf%3Fblob%3DpublicationFile> [Zugriff am: 05.06.2019]
25. Robert Koch-Institut. 2015. Krebs in Deutschland 2011/2012. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/vergangene\\_ausgaben/downloads/krebs\\_in\\_deutschland\\_10.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_10.pdf?blob=publicationFile) [Zugriff am: 29.05.2019]
26. Robert Koch-Institut 2016. Magenkrebs (C16). In: Robert Koch-Institut (Hrsg.) *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*.
27. Robert Koch-Institut. 2017. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile) [Zugriff am: 31.10.2018]
28. Servier Deutschland GmbH. 2019. Fachinformation Lonsurf®, Stand September 2019. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)
29. Shitara, K., Doi, T., Dvorkin, M., Mansoor, W., Arkenau, H. T., Prokharau, A., et al. 2018. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic

- gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 19(11), 1437-48.
30. Siewert, J. R. & Stein, H. J. 1998. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*, 85(11), 1457-9.
  31. Smyth, E. C., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D., Cervantes, A., Arnold, D., et al. 2016. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 27(suppl 5), v38-v49.
  32. Statistisches Bundesamt. 2019. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand 31.03.2019. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html> [Zugriff am: 12.08.2019]
  33. Taiho Oncology Inc. 2018. Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study Evaluating TAS-102 Plus Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo Plus BSC in Patients with Metastatic Gastric Cancer Refractory to Standard Treatments. TAS-102-302 Clinical Study Report.
  34. Tumorregister München. 2018. ICD-10 C16: Magenkarzinom. Inzidenz und Mortalität. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC16\\_G-ICD-10-C16-Magenkarzinom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC16_G-ICD-10-C16-Magenkarzinom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf) [Zugriff am: 14.05.2019]
  35. Van Cutsem, E., Sagaert, X., Topal, B., Haustermans, K. & Prenen, H. 2016. Gastric cancer. *Lancet*, 388(10060), 2654-64.
  36. WIG2 GmbH. 2019. Untersuchung der Versorgungssituation von Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom: Eine retrospektive Analyse auf Basis von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung.
  37. Wilke, H., Muro, K., Van Cutsem, E., Oh, S. C., Bodoky, G., Shimada, Y., et al. 2014. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 15(11), 1224-35.
  38. Wöll, E. 2017. Aktueller Stand der Therapie des Magenkarzinoms. *ONKOLOGIE heute*, 11/2017, 39-42.
  39. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). 2019. Datenstand Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland; Jahre 2010-2014: Magen (C16). Verfügbar unter: <https://www.krebsdaten.de> [Zugriff am: 12.08.2019]

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 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 3-9 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 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind	35 mg/m <sup>2</sup> KOF 2x täglich an Tag 1-5 und Tag 8-12 bei einer Gesamtzyklusdauer von 28 Tagen	13 Zyklen pro Jahr [365 Tage/ 28 Tage]	10 Tage je 28-tägigem Zyklus
BSC		kontinuierlich; patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich; patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich; patientenindividuell unterschiedlich

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)
<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>				
Die Behandlung erfolgt bis zum Fortschreiten der Erkrankung und/oder bis zum Auftreten von inakzeptablen Toxizitäten. In der Studie zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) beim Magenkarzinom (TAGS) lag die mittlere Behandlungsdauer bei ca. 12 Wochen (84 Tagen), entsprechend 30 Behandlungstagen mit Einnahme der Studienmedikation (Shitara et al., 2018). BSC: Best Supportive Care; KOF: Körperoberfläche				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die empfohlene Anfangsdosis von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) beträgt 35 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) zweimal täglich an den Tagen 1-5 und 8-12 eines insgesamt 28-tägigen Behandlungszyklus. In jedem Zyklus sind folglich die Tage 1-5 und 8-12 Behandlungstage (=10 Tage), einnahmefrei sind die Tage 6 und 7 sowie 13-28 (=18 Tage). Dabei soll die Behandlung so lange fortgesetzt werden, bis die Erkrankung fortschreitet oder bis inakzeptable Toxizitäten auftreten (Servier Deutschland GmbH, 2019).

Die zVT ist BSC, worunter die Therapie verstanden wird, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der Behandlungsmodus von BSC ist folglich patientenindividuell unterschiedlich.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind	35 mg/m <sup>2</sup> KOF 2x täglich an Tag 1-5 und Tag 8-12 bei einer Gesamtzyklusdauer von 28 Tagen	130 Tage [10 Tage je Zyklus x13 Zyklen pro Jahr]
BSC		kontinuierlich; patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich; patientenindividuell unterschiedlich
<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>			
Die Behandlung erfolgt so lange, bis die Erkrankung fortschreitet oder bis inakzeptable Toxizitäten auftreten. In der Studie zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) beim Magenkarzinom (TAGS) lag die mittlere Behandlungsdauer bei ca. 12 Wochen (84 Tagen), entsprechend 30 Behandlungstagen mit Einnahme der Studienmedikation (Shitara et al., 2018). BSC: Best Supportive Care; KOF: Körperoberfläche			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) <sup>b</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) <sup>c</sup> (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Trifluridin/ Tipiracil (Lonsurf <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind	maximal 130 Tage <sup>a</sup>	<b>Nicht geschlechts-spezifisch:</b> 65 mg  3 Tabletten à 15 mg  1 Tablette à 20 mg	<b>Nicht geschlechts-spezifisch:</b> 16.900 mg (375,6 DDD) [Tagesdosis 130 mg, an maximal 130 Tagen im Jahr] 780 Tabletten à 15 mg (entspricht 13 Packungen zu 60 Stück) und 260 Tabletten à 20 mg (entspricht 4 Packungen zu 60 Stück und 1 Packung zu 20 Stück)
			<b>Frauen:</b> 60 mg  0 Tabletten à 15 mg 3 Tabletten à 20 mg	<b>Frauen:</b> 15.600 mg (346,7 DDD) [Tagesdosis 120 mg, an maximal 130 Tagen im Jahr] 0 Tabletten à 15 mg 780 Tabletten à 20 mg (entspricht 13 Packungen zu 60 Stück)
			<b>Männer:</b> 70 mg	<b>Männer:</b> 18.200 mg (404,4 DDD) [Tagesdosis 140 mg, an maximal 130 Tagen im Jahr]

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) <sup>b</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) <sup>c</sup> (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			2 Tabletten à 15 mg  2 Tabletten à 20 mg	520 Tabletten à 15 mg (entspricht 8 Packungen zu 60 Stück und 2 Packungen zu 20 Stück) und 520 Tabletten à 20 mg (entspricht 8 Packungen zu 60 Stück und 2 Packungen zu 20 Stück)
BSC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Die Behandlung erfolgt so lange, bis die Erkrankung fortschreitet oder bis inakzeptable Toxizitäten auftreten. In der Studie zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) beim Magenkarzinom (TAGS) lag die mittlere Behandlungsdauer bei ca. 12 Wochen (84 Tagen), entsprechend 30 Behandlungstagen mit Einnahme der Studienmedikation (Shitara et al., 2018).</p> <p>b: Der Verbrauch pro Gabe begründet sich in einer Dosierung von 35 mg/m<sup>2</sup> KOF je Dosis. Dabei soll die errechnete Dosierung unter Anwendung von 5 mg-Schritten auf eine Dosis gerundet werden, die der errechneten Dosierung am nächsten kommt. Zur Einnahme stehen Tabletten à 15 mg und 20 mg zur Verfügung.</p> <p>c: Der Jahresverbrauch errechnet sich aus dem Behandlungsmodus: 35 mg/m<sup>2</sup> KOF 2x täglich an Tag 1-5 und Tag 8-12 bei einer Gesamtzyklusdauer von 28 Tagen, wodurch sich rein rechnerisch 13 Behandlungszyklen mit je 10 Behandlungstagen pro Jahr ergeben</p> <p>BSC: Best Supportive Care; DDD: Defined Daily Dose; KOF: Körperoberfläche</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 Defined Daily Dose (DDD) für Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) beträgt 45 mg Trifluridin (WIDO, 2019). Die empfohlene Dosierung von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) wird anhand der KOF ermittelt und beträgt zweimal täglich 35 mg/m<sup>2</sup> KOF, entsprechend einer Tagesdosis von 70 mg/m<sup>2</sup> KOF. Dabei soll die errechnete Dosierung auf den nächsten 5 mg-Schritt gerundet werden (Servier Deutschland GmbH, 2019).

Die KOF lässt sich nach der DuBois-Formel aus der Körpergröße und dem Körpergewicht wie folgt abschätzen:

$$\text{KOF [m}^2\text{]} = 0,007184 \times \text{Körpergewicht [kg]}^{0,425} \times \text{Körpergröße [cm]}^{0,725}$$

Tabelle 3-12 verdeutlicht die Berechnung der empfohlenen Anfangsdosis gemäß der ermittelten KOF. Es stehen Tabletten mit 15 mg und 20 mg Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) zur Verfügung; eine Einzeldosis darf 80 mg nicht überschreiten (Servier Deutschland GmbH, 2019).

Tabelle 3-12: Berechnung der Anfangsdosis gemäß Körperoberfläche

Anfangsdosis	KOF [m <sup>2</sup> ]	Dosis in mg (2x täglich)	Tabletten pro Dosis		Tagesdosis [mg]
			15 mg	20 mg	
35 mg/m <sup>2</sup>	<1.07	35	1	1	70
	1.07-1.22	40	0	2	80
	1.23-1.37	45	3	0	90
	1.38-1.52	50	2	1	100
	1.53-1.68	55	1	2	110
	1.69-1.83	60	0	3	120
	1.84-1.98	65	3	1	130
	1.99-2.14	70	2	2	140
	2.15-2.29	75	1	3	150
	≥2.30	80	0	4	160

KOF: Körperoberfläche  
Quelle: (Servier Deutschland GmbH, 2019)

Als Quelle für Durchschnittsgewicht und -größe der Patienten dienten die Angaben des Mikrozensus 2017 zu den Körpermaßen der Bevölkerung (Statistisches Bundesamt, 2018). Dabei wurden die Durchschnittswerte für die gesamte erwachsene Bevölkerung (alle Altersstufen >18 Jahre) herangezogen.

Die KOF der überwiegend vom Magenkarzinom betroffenen Altersgruppe von Patienten über 55 Jahre unterscheidet sich den Angaben des Mikrozensus zufolge von der betrachteten Bevölkerung >18 Jahre nur gering und resultiert nicht in einer veränderten Anzahl der benötigten Tabletten (vgl. (Statistisches Bundesamt, 2018; Servier Deutschland GmbH, 2019) und Tabelle 3-12).

Die Körpermaße von Frauen und Männern unterscheiden sich, weswegen zusätzlich die KOF für Frauen und Männer getrennt berechnet wurde (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Durchschnittliche Körperoberfläche (nicht geschlechtsspezifisch sowie nach Frauen und Männern getrennt)

Körperoberfläche	Altersgruppe >18 Jahre
Nicht geschlechtsspezifisch	1,90 m <sup>2</sup>
Frauen	1,76 m <sup>2</sup>
Männer	2,04 m <sup>2</sup>
Berechnet nach der DuBois-Formel anhand der Durchschnittsangaben zu Körpergröße und -gewicht des Mikrozensus 2017 - Körpermaße der Bevölkerung (Statistisches Bundesamt, 2018)	

Ein altersabhängiger Unterschied bezüglich des Verbrauchs ergibt sich hier also nicht; jedoch wird zum einen der Verbrauch basierend auf Durchschnittsgröße und -gewicht beider Geschlechter dargestellt sowie informationshalber auch der Verbrauch getrennt für Frauen und Männer.

Generell ist anzumerken, dass die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten erfolgt. In der Studie TAGS lag die mittlere Behandlungsdauer bei ca. 12 Wochen (84 Tagen), entsprechend 30 Tagen mit Einnahme der Studienmedikation (Shitara et al., 2018), so dass eine Behandlung der Patienten in der Zielpopulation über ein ganzes Jahr hinweg (13 Zyklen) sehr unwahrscheinlich ist. Wahrscheinlicher ist ein Verbrauch entsprechend etwa drei Zyklen.

#### *Nicht geschlechtsspezifischer Verbrauch*

Bei nicht geschlechtsspezifischer Betrachtung ergibt sich bei einer Tagesdosis von 2 x 65 mg an maximal 130 Behandlungstagen im Jahr ein Jahresverbrauch von 16.900 mg (780 Tabletten à 15 mg, entsprechend 13 Packungen zu 60 Stück, und 260 Tabletten à 20 mg, entsprechend 4 Packungen zu 60 Stück und 1 Packung zu 20 Stück).

Für einen Behandlungszyklus (10 Behandlungstage) ergibt sich ein Verbrauch von 1.300 mg (60 Tabletten à 15 mg und 20 Tabletten à 20 mg).

#### *Verbrauch bei weiblichen Patienten*

Für Frauen ergibt sich eine Tagesdosis von 2 x 60 mg und somit bei maximal 130 Behandlungstagen ein Jahresverbrauch von 15.600 mg (780 Tabletten à 20 mg, entsprechend 13 Packungen zu 60 Stück).

Für einen Behandlungszyklus (10 Behandlungstage) ergibt sich ein Verbrauch von 1.200 mg (60 Tabletten à 20 mg).

*Verbrauch bei männlichen Patienten*

Für Männer ergibt sich bei einer Tagesdosis von 2 x 70 mg an maximal 130 Behandlungstagen ein Jahresverbrauch von 18.200 mg (520 Tabletten à 15 mg, entsprechend 8 Packungen zu 60 Stück und 2 Packungen zu 20 Stück, und 520 Tabletten à 20 mg, entsprechend 8 Packungen zu 60 Stück und 2 Packungen zu 20 Stück)

Für einen Behandlungszyklus (10 Behandlungstage) ergibt sich ein Verbrauch von 1.400 mg (40 Tabletten à 15 mg und 40 Tabletten à 20 mg).

Tabelle 3-14: Übersicht über den durchschnittlichen Jahresverbrauch (geschlechterübergreifend sowie nach Frauen und Männern getrennt)

<b>Verbrauch</b>	<b>Tagesdosis</b>	<b>Max. Zahl an Behandlungstagen</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient</b>
Nicht geschlechtsspezifisch	2x65 mg	130	16.900 mg
Frauen	2x60 mg	130	15.600 mg
Männer	2x70 mg	130	18.200 mg

Insgesamt stellt diese Berechnung des geschlechterübergreifenden Durchschnittsverbrauchs nach den Angaben des Mikrozensus eine Überschätzung dar, da davon auszugehen ist, dass Patienten in dem indikationsgemäß fortgeschrittenen Erkrankungsstadium eine niedrigere KOF aufweisen. In der Studie TAGS lag die durchschnittliche KOF der eingeschlossenen Patienten (Intent-to-treat-Population) bei 1,75 m<sup>2</sup>, (Taiho Oncology Inc., 2018). Damit entspricht der Verbrauch des durchschnittlichen Studienpatienten der Studie TAGS dem Durchschnittsverbrauch der weiblichen Patienten.

Die zVT ist BSC. Der Verbrauch im Rahmen von BSC ist patientenindividuell unterschiedlich.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
		PZN		
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	Lonsurf® 15 mg 20 Stück	11862124	798,75	796,98
	Lonsurf® 15 mg 60 Stück	11862153	2.348,43	2.346,66
	Lonsurf® 20 mg 20 Stück	11862182	1.061,34	1.059,57
	Lonsurf® 20 mg 60 Stück	11862199	3.112,12	3.110,35
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			patientenindividuell unterschiedlich
BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

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

Wirkstärken, Packungsgrößen und Preise von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) wurden der Lauer-Taxe zum Stand 15.08.2019 entnommen (Lauer-Fischer GmbH, 2019). Die Kosten nach dem Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe, reduziert um den Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von derzeit EUR 1,77 pro Packung. Herstellerrabatte fallen gemäß Lauer-Taxe nicht an. Die Kosten der einzelnen Packungen von Lonsurf® berechnen sich demnach wie folgt:

Lonsurf® 15 mg, 20 Stück:  $798,75 - 1,77 = 796,98$   
Lonsurf® 15 mg, 60 Stück:  $2.348,43 - 1,77 = 2346,66$   
Lonsurf® 20 mg, 20 Stück:  $1.061,34 - 1,77 = 1059,57$   
Lonsurf® 20 mg, 60 Stück:  $3.112,12 - 1,77 = 3110,35$

Die zVT ist BSC, deren Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind	--	--	--
BSC		--	--	--

BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, werden keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berechnet. Dies entspricht der Vorgehensweise des G-BA bei der Erstbewertung von Lonsurf® (G-BA, 2017).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
--	--
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation bestehen keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen.

*Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind	--	0	0
BSC	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind	--	0	0

BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind	<b>Nicht geschlechts- spezifisch</b> 44.007,55	<b>Nicht geschlechts- spezifisch</b> 25.788.424,30- 45.151.746,30
		<b>Frauen</b> 40.434,55	<b>Frauen</b> n. b. <sup>b</sup>
		<b>Männer</b> 47.369,18	<b>Männer</b> n. b. <sup>b</sup>
		<b>Durchschnittspatient TAGS</b> 40.434,55	<b>Durchschnittspatient TAGS</b> 23.694.646,30- 41.485.848,30
BSC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Da sich keine getrennten Zahlen für männliche und weibliche Patienten in der Zielpopulation ermitteln ließen, werden die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt nicht geschlechtsspezifisch dargestellt.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n. b.: nicht berechenbar</p>			

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient ist in der folgenden Tabelle detailliert beschrieben (Tabelle 3-20). Die Jahrestherapiekosten ergeben sich aus den Kosten von Lonsurf<sup>®</sup> nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe Tabelle 3-15) gemäß des in Tabelle 3-11 dargestellten Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient zuzüglich der GKV-Zusatzkosten (siehe Tabelle 3-18).

Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt berechnen sich aus den Jahrestherapiekosten pro Patient multipliziert mit der GKV-Patientenzahl in der Zielpopulation (586 bis 1.026 Patienten).

Da sich keine getrennten Zahlen für männliche und weibliche Patienten in der Zielpopulation ermitteln ließen, werden die Jahrestherapiekosten nicht geschlechtsspezifisch dargestellt.

Tabelle 3-20: Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient für Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)

<b>Lonsurf®- Jahresverbrauch pro Patient (Anzahl Packungen)</b>	<b>Anzahl Packungen x Kosten pro Packung nach Rabattabzug (EUR)</b>	<b>Lonsurf®-Kosten pro Patient und Jahr (EUR)</b>	<b>GKV- Zusatzkosten pro Patient und Jahr</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV pro Patient</b>
<b>Nicht geschlechts- spezifisch:</b>  13 Packungen zu <u>15 mg/60 Stück</u> 4 Packungen zu <u>20 mg/60 Stück</u> 1 Packung zu <u>20 mg/20 Stück</u>	13x2.346,66  4x3.110,35  1x1.059,57	       44.007,55	       0	       44.007,55
<b>Frauen</b>  13 Packungen zu <u>20 mg/60 Stück</u>	13x3.110,35	       40.434,55	       0	       40.434,55
<b>Männer</b>  8 Packungen zu <u>15 mg/60 Stück</u> 2 Packungen zu <u>15 mg/20 Stück</u> 8 Packungen zu <u>20 mg/60 Stück</u> 2 Packungen zu <u>20 mg/20 Stück</u>	8x2.346,66  2x796,98  8x3.110,35  2x1.059,57	       47.369,18	       0	       47.369,18
<b>Durchschnitts- patient TAGS</b>  13 Packungen zu <u>20 mg/60 Stück</u>	13x3.110,35	       40.434,55	       0	       40.434,55
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

### 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.*

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind (Servier Deutschland GmbH, 2019).

Dies entspricht einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium, in dem die derzeit empfohlenen Standardtherapien bereits ausgeschöpft worden sind. Zwar ist die Zulassung von Ramucirumab im Prinzip nicht auf die Zweitlinie beschränkt, und die ESMO-Leitlinie erwähnt, dass Behandlungsoptionen der Zweitlinie sequentiell in Zweit- und Drittlinie zum Einsatz kommen könnten. Die ESMO-Leitlinie bemerkt jedoch einschränkend, dass „es keine klare Evidenz für einen Behandlungsvorteil jenseits der Zweitlinie“ gibt (Smyth et al., 2016).

Generell gilt, dass nach Durchlaufen aller empfohlenen Therapieoptionen momentan in Deutschland als Behandlungsalternativen allein die Teilnahme an klinischen Studien oder aber „Best Supportive Care“ zur Verfügung stehen (Smyth et al., 2016; DGHO, 2018).

Im Praxisalltag werden jedoch – je nach der Beurteilung des behandelnden Arztes, vorhandenen Komorbiditäten und der Therapiewilligkeit des Patienten – die bereits in früheren Linien angewendeten Substanzen wie z. B. 5-FU, Platinbasierte Therapien, Taxane, Irinotecan oder Ramucirumab erneut eingesetzt, um zu sehen, ob der Tumor auf die Therapie anspricht.

Bei einem Teil der Zielpopulation wird wiederum abhängig von der Beurteilung des behandelnden Arztes, vorhandenen Komorbiditäten und der Therapiewilligkeit des Patienten BSC als letzte Therapieoption eingesetzt.

Nach der Zulassung für das Magenkarzinom wird Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) in den kommenden Jahren zunehmend Versorgungsanteile übernehmen.

Es bestehen außer einer Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile keine Kontraindikationen gegen eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) (Servier Deutschland GmbH, 2019). Relevante Änderungen der Versorgungsanteile sind hierdurch daher nicht zu erwarten.

Zur Abschätzung der Rate an Therapieabbrüchen wurden die Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus der Studie TAGS herangezogen, die lediglich bei 9,9% liegen (Taiho Oncology Inc., 2018). Wesentliche Änderungen der Versorgungsanteile aufgrund von Therapieabbrüchen sind daher nicht zu erwarten.

*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.*

Die tatsächlichen Behandlungskosten unterscheiden sich deutlich von den errechneten Jahrestherapiekosten, da die anhand der Studie TAGS zu erwartende mittlere Behandlungsdauer lediglich ca. 12 Wochen (84 Tage, entsprechend 30 Behandlungstagen mit Einnahme der Studienmedikation) beträgt (Taiho Oncology Inc., 2018). Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,75 m<sup>2</sup> (Durchschnitt Studienpatienten TAGS) und einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 84 Tagen sind also bei Behandlung aller infrage kommenden Patienten (ca. 586 bis 1.026 Patienten) Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 5.467.995,30-10.414.238,58 Euro zu erwarten (siehe Tabelle 3-21).

Tabelle 3-21: Gegenüberstellung Jahrestherapiekosten basierend auf einer Behandlungsdauer von einem Jahr und basierend auf der durchschnittlichen Behandlungsdauer der TAGS-Studienpatienten von ca. 12 Wochen (30 Behandlungstage)

	<b>Basierend auf einer Behandlungsdauer von 1 Jahr</b>	<b>Basierend auf der durchschnittlichen Behandlungsdauer</b>
Jahrestherapiekosten <b>pro Patient</b> in Euro ( <u>nicht geschlechtsspezifisch</u> )	44.007,55 <sup>a</sup>	10.150,33 <sup>b</sup>
Jahrestherapiekosten <b>pro Patient</b> in Euro ( <u>Frauen</u> )	40.434,55 <sup>a</sup>	9.331,05 <sup>b</sup>
Jahrestherapiekosten <b>pro Patient</b> in Euro ( <u>Männer</u> )	47.369,18 <sup>a</sup>	10.914,02 <sup>b</sup>
Jahrestherapiekosten <b>pro Patient</b> in Euro ( <u>Durchschnittspatient TAGS</u> )	40.434,55 <sup>a</sup>	9.331,05 <sup>c</sup>
Jahrestherapiekosten <b>GKV insgesamt</b> <sup>1</sup> in Euro ( <u>nicht geschlechtsspezifisch</u> )	25.788.424,30- 45.151.746,30	5.948.093,38- 10.414.238,58
Jahrestherapiekosten <b>GKV insgesamt</b> <sup>1</sup> in Euro ( <u>Durchschnittspatient TAGS</u> )	23.694.646,30- 41.485.848,30	5.467.995,30- 9.573.657,30

	<b>Basierend auf einer Behandlungsdauer von 1 Jahr</b>	<b>Basierend auf der durchschnittlichen Behandlungsdauer</b>
<p>1: Der Berechnung der Jahrestherapiekosten GKV gesamt liegt die Größe der GKV-Zielpopulation von etwa 586 bis 1.026 Patienten zugrunde.</p> <p>a: Berechnung siehe Tabelle 3-20.</p> <p>b: Verbrauch berechnet basierend auf der durchschnittlichen KOF Erwachsener gemäß Mikrozensus (nicht geschlechtsspezifisch, Frauen, Männer; vgl. Tabelle 3-13) und einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 84 Tagen (3 Zyklen), entsprechend 3x10=30 Behandlungstagen. Dies entspricht einem nicht geschlechtsspezifischen Verbrauch von 3 Packungen zu 15 mg/60 Stück, und je einer Packung zu 20 mg/60 Stück. Bei Frauen ergibt sich ein Verbrauch von 3 Packungen zu 20 mg/60 Stück. Bei Männern ergibt sich ein Verbrauch von 2 Packungen zu 15 mg/60 Stück und 2 Packungen zu 20 mg/60 Stück.</p> <p>c: Verbrauch der Durchschnittspatienten berechnet basierend auf einer durchschnittlichen KOF der TAGS-Studienpatienten von 1,75 m<sup>2</sup> und einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von ca. 12 Wochen bzw. 84 Tagen (3 Zyklen), entsprechend 3x10=30 Behandlungstagen (Einnahme der Studienmedikation). Dies entspricht einem Verbrauch von 3 Packungen zu 20 mg/60 Stück.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KOF: Körperoberfläche</p>		

### 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 Dosierung und zur zugelassenen Behandlungsdauer von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) sowie zu Kontraindikationen wurden der Fachinformation entnommen. Angaben zu durchschnittlichen Körpermaßen stammen vom Statistischen Bundesamt, Angaben zur durchschnittlichen KOF der TAGS-Studienpatienten entstammen dem Studienbericht. Wirkstärken, Packungsgrößen und Preise von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) wurden der

Lauer-Taxe zum Stand 15.08.2019 entnommen. Daten zur medianen Behandlungsdauer und zu den Behandlungsabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden der Studie TAGS entnommen. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 zitiert.

### 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. DGHO. 2018. Magenkarzinom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar unter:  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@view/pdf/index.pdf> [Zugriff am: 18.06.2019]
2. G-BA. 2017. 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 – Trifluridin/ Tipiracil. Vom 2. Februar 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4189/2017-02-02\\_AM-RL-XII\\_Trifluridin-Tipiracil\\_D-252\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4189/2017-02-02_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-252_TrG.pdf) [Zugriff am: 30.04.2019]
3. Lauer-Fischer GmbH. 2019. Große Deutsche Spezialitäten-Taxe, LAUER-Taxe mit Apotheken-Ein- und Verkaufspreisen. Stand: 15.08.2019.
4. Servier Deutschland GmbH. 2019. Fachinformation Lonsurf<sup>®</sup>, Stand September 2019. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)
5. Shitara, K., Doi, T., Dvorkin, M., Mansoor, W., Arkenau, H. T., Prokharau, A., et al. 2018. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 19(11), 1437-48.
6. Smyth, E. C., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D., Cervantes, A., Arnold, D., et al. 2016. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 27(suppl 5), v38-v49.
7. Statistisches Bundesamt. 2018. Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. Verfügbar unter:  
[https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4) [Zugriff am: 29.05.2019]
8. Taiho Oncology Inc. 2018. Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study Evaluating TAS-102 Plus Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo Plus BSC in Patients with Metastatic Gastric Cancer Refractory to Standard Treatments. TAS-102-302 Clinical Study Report.
9. WIdO. 2019. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Verfügbar unter:

[https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publicationen\\_Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/wido\\_arz\\_amtl\\_atc-index\\_2019\\_1218.zip](https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publicationen_Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/wido_arz_amtl_atc-index_2019_1218.zip) [Zugriff am: 15.01.2019]

### 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 Fachinformation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) benennt die folgenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Servier Deutschland GmbH, 2019).

#### **Anforderungen an die Diagnostik und Qualifikation des medizinischen Personals**

Lonsurf<sup>®</sup> sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben. Darüber hinaus bestehen keine weiteren Anforderungen an die Diagnostik sowie an die Qualifikation des medizinischen Personals.

#### **Anforderungen an die Infrastruktur**

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

#### **Anforderungen an die Anwendung und Behandlungsdauer**

##### ***Dosierung***

Die empfohlene Anfangsdosis Lonsurf<sup>®</sup> bei Erwachsenen beträgt 35 mg/m<sup>2</sup>/Dosis zweimal täglich oral an Tag 1–5 und Tag 8–12 von jedem 28-Tagezyklus gegeben, solange ein Nutzen beobachtet wird oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Die Dosierung wird anhand der KOF berechnet. Die Dosierung muss auf den am nächsten gelegenen 5 mg-Schritt gerundet werden. Die Dosierung darf 80 mg/Dosis nicht überschreiten. Wenn eine Dosis versäumt oder ausgelassen wurde, darf der Patient die versäumte Dosis nicht nachholen.

Tabelle 3-22 zeigt die nach der KOF berechnete Anfangsdosis.

Tabelle 3-22: Berechnung der Anfangsdosis nach der Körperoberfläche

Anfangsdosis	KOF [m <sup>2</sup> ]	Dosis in mg (2x täglich)	Tabletten pro Dosis		Tagesdosis (mg)
			15 mg	20 mg	
35 mg/m <sup>2</sup>	<1,07	35	1	1	70
	1,07-1,22	40	0	2	80
	1,23-1,37	45	3	0	90
	1,38-1,52	50	2	1	100
	1,53-1,68	55	1	2	110
	1,69-1,83	60	0	3	120
	1,84-1,98	65	3	1	130
	1,99-2,14	70	2	2	140
	2,15-2,29	75	1	3	150
	≥2,30	80	0	4	160

KOF: Körperoberfläche  
Quelle: (Servier Deutschland GmbH, 2019)

Die Fach- und Gebrauchsinformation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) enthält außerdem Empfehlungen für die Unterbrechung und Wiederaufnahme der Behandlung sowie Dosisanpassungen, die je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit nötig werden können.

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Eine Anpassung der Anfangsdosis wird bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz wird nicht empfohlen, da keine Daten für diese Patienten vorliegen.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Eine Anpassung der Anfangsdosis wird bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen, da bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung zu Behandlungsbeginn eine erhöhte Inzidenz von Hyperbilirubinämie Grad 3 und 4 beobachtet wurde, allerdings auf Basis sehr limitierter Daten.

#### *Ältere Patienten*

Bei Patienten ≥65 Jahre ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten über 75 Jahren liegen nur begrenzt Daten vor.

### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt in den Anwendungsgebieten metastasiertes kolorektales Karzinom und metastasiertes Magenkarzinom keinen relevanten Nutzen von Lonsurf® bei Kindern und Jugendlichen.

### *Ethnische Unterschiede*

Eine Anpassung der Anfangsdosis aufgrund der ethnischen Herkunft des Patienten ist nicht erforderlich. Über die Anwendung von Lonsurf® bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe/afroamerikanischen Patienten liegen nur begrenzt Daten vor. Jedoch gibt es keine biologische Grundlage, die auf einen Unterschied zwischen dieser Patientengruppe und der Gesamtbevölkerung schließen ließe.

### *Art der Anwendung*

Lonsurf® ist zum Einnehmen. Die Tabletten sind mit einem Glas Wasser innerhalb einer Stunde nach den Mahlzeiten am Morgen und am Abend einzunehmen.

### *Gegenanzeigen*

Bei einer Überempfindlichkeit gegenüber den wirksamen Substanzen oder einen der sonstigen Bestandteile darf Lonsurf® nicht eingenommen werden.

### *Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*

#### *Knochenmarkssuppression*

Lonsurf® verursacht einen Anstieg in der Häufigkeit von Myelosuppression, einschließlich Anämie, Neutropenie, Leukopenie und Thrombozytopenie. Um die Toxizität zu überwachen, muss ein Gesamtblutbild vor dem Beginn der Therapie und nach Bedarf erstellt werden, zumindest jedoch vor jedem Behandlungszyklus.

Die Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn die absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten  $<1,5 \times 10^9/l$  ist, wenn die Thrombozytenzahl  $<75 \times 10^9/l$  ist oder wenn der Patient eine noch bestehende Grad 3 oder 4 nicht-hämatologische, klinisch relevante Toxizität von vorausgegangenen Therapien aufweist. Nach Behandlung mit Lonsurf® wurden schwerwiegende Infektionen berichtet. Da die meisten Fälle im Zusammenhang mit einer Knochenmarkssuppression berichtet wurden, muss der Allgemeinzustand des Patienten engmaschig überwacht und, wenn klinisch angezeigt, geeignete Maßnahmen wie antimikrobielle Substanzen und ein Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) angewendet werden. In der RE COURSE-Studie bzw. in der TAGS-Studie erhielten 9,4% bzw. 17,3% der Patienten in der Lonsurf®-Gruppe G-CSF, meist aus therapeutischen Gründen.

### *Gastrointestinale Toxizität*

Lonsurf<sup>®</sup> verursachte einen Anstieg der Häufigkeit gastrointestinaler Toxizität, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Patienten mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und anderen gastrointestinalen Toxizitäten sollten sorgfältig überwacht werden und antiemetische, anti-diarrhoeische und andere Maßnahmen wie eine Flüssigkeits-/Elektrolyt-Ersatztherapie sollten, wenn klinisch angezeigt, angewendet werden. Änderungen der Dosis (Verzögerung und/oder Reduktion) sollten je nach Notwendigkeit durchgeführt werden.

### *Nierenfunktionsstörung*

Die Anwendung von Lonsurf<sup>®</sup> bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance [Cl<sub>Kr</sub>] <30 ml/min bzw. bei erforderlicher Dialyse) wird nicht empfohlen, da Lonsurf<sup>®</sup> bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollten unter einer Therapie mit Lonsurf engmaschig überwacht werden, Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung sollten häufiger hinsichtlich hämatologischer Toxizität kontrolliert werden.

### *Leberfunktionsstörung*

Die Anwendung von Lonsurf<sup>®</sup> bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung zu Behandlungsbeginn (National Cancer Institute [NCI] Kriterien Gruppe C und D definiert als Gesamtbilirubin >1,5x Oberer Normalwert [ULN]) wird nicht empfohlen, da bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung zu Behandlungsbeginn eine erhöhte Inzidenz von Hyperbilirubinämie Grad 3 und 4 beobachtet wurde, allerdings auf Basis sehr limitierter Daten.

### *Proteinurie*

Es wird empfohlen vor und während der Behandlung den Urin mittels Teststreifen bezüglich einer Proteinurie zu kontrollieren.

### *Lactose-Intoleranz*

Lonsurf<sup>®</sup> enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, absolutem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### ***Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***

In vitro-Studien zeigten, dass Trifluridin, Tipiracil-Hydrochlorid und 5-[Trifluoromethyl]uracil (FTY) die Aktivität von humanen Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzymen nicht inhibieren. Eine Auswertung von in vitro-Daten zeigte, dass Trifluridin, Tipiracil-Hydrochlorid und FTY keinen induzierenden Effekt auf CYP-Isoenzyme haben.

In vitro-Studien zeigten, dass Trifluridin ein Substrat der Nucleosid-Transporter CNT1, ENT1 und ENT2 ist. Daher ist bei Anwendung von Arzneimitteln, die mit diesen Transportproteinen interagieren, Vorsicht geboten. Tipiracil-Hydrochlorid ist ein Substrat von OCT2 und MATE1. Daher könnte die Konzentration bei gleichzeitiger Gabe von Lonsurf<sup>®</sup> und OCT2- oder MATE1-Inhibitoren erhöht sein.

Bei der Anwendung von Arzneimitteln, die den humanen Thymidin-Kinase-Substraten angehören, z. B. Zidovudin, ist Vorsicht geboten. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Lonsurf<sup>®</sup> können diese Arzneimittel mit dem Effektor Trifluridin um die Aktivierung durch die Thymidin-Kinase konkurrieren. Achten Sie daher bei der Anwendung auf eine möglicherweise verminderte Wirksamkeit von antiviralen Arzneimitteln, die zu den humanen Thymidin-Kinase-Substraten gehören, und ziehen Sie alternative antivirale Arzneimittel in Betracht, die keine Thymidin-Kinase-Substrate sind, wie z. B. Lamivudin, Didanosin und Abacavir.

Es ist nicht bekannt, ob Lonsurf<sup>®</sup> die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva herabsetzt. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, müssen daher ebenfalls eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden.

### ***Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***

#### *Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen*

Ergebnisse aus Tierexperimenten ergaben, dass Trifluridin eine Schädigung des Fötus verursachen kann, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird. Frauen sollen während der Einnahme von Lonsurf<sup>®</sup> und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter sehr zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden während sie Lonsurf<sup>®</sup> einnehmen und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende. Derzeit ist nicht bekannt, ob Lonsurf<sup>®</sup> die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva herabsetzt. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollen daher zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwenden. Männer mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Lonsurf<sup>®</sup> und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

#### *Schwangerschaft*

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Lonsurf<sup>®</sup> bei Schwangeren vor. Aufgrund des Wirkmechanismus besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Trifluridin während der Schwangerschaft angeborene Fehlbildungen auslösen kann. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Lonsurf<sup>®</sup> darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Lonsurf<sup>®</sup> aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

#### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob Lonsurf<sup>®</sup> oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Trifluridin, Tipiracil-Hydrochlorid und/oder ihre Metabolite in die Milch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Lonsurf<sup>®</sup> unterbrochen werden.

#### *Fertilität*

Es sind keine Daten über die Auswirkung von Lonsurf<sup>®</sup> auf die menschliche Fertilität verfügbar. Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien ergaben keinen Hinweis auf einen Einfluss von Lonsurf<sup>®</sup> auf die männliche oder weibliche Fertilität.

### ***Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen***

Lonsurf<sup>®</sup> hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ermüdung, Schwindel oder Unwohlsein können während der Behandlung auftreten.

Weitere ausführliche Informationen sind der Fach- und Gebrauchsinformation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) in der jeweils gültigen Fassung zu entnehmen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Lonsurf<sup>®</sup> unterliegt der Verschreibungspflicht und sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben (Servier Deutschland GmbH, 2019).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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

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

Es wurde kein Annex IV des EPAR erstellt (EMA, 2019).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 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.*

Der Risk-Management-Plan zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Lonsurf<sup>®</sup> identifiziert worden sind, und führt die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung auf. Diese sind im EPAR veröffentlicht (EMA, 2019).

Tabelle 3-23 gibt einen Überblick über die wichtigen identifizierten Risiken, wichtigen potenziellen Risiken und wichtigen fehlenden Informationen.

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	Knochenmarkssuppression Gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) Infektionen Anwendung bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	Entwicklungstoxizität/Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit
<b>Wichtige fehlende Informationen</b>	Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion Anwendung bei Patienten mit Herzerkrankungen Anwendung bei Patienten in schlechterem Zustand als ECOG 0-1
ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group Index Quelle: (EMA, 2019)	

Die geplanten (routinemäßigen und zusätzlichen) Maßnahmen zur Risikominimierung, die sich aus diesen Sicherheitsbedenken ergeben, sind in Tabelle 3-24 aufgeführt.

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Knochenmarkssuppression	Kennzeichnung in der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2</li> <li>• Abschnitt 4.4</li> <li>• Abschnitt 4.8</li> </ul> Verschreibungspflicht Anwendung beschränkt auf Ärzte, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben	Keine
Gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe)	Kennzeichnung in der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4</li> <li>• Abschnitt 4.8</li> </ul> Verschreibungspflicht Anwendung beschränkt auf Ärzte, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben	Keine
Infektionen	Kennzeichnung in der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2</li> <li>• Abschnitt 4.4</li> <li>• Abschnitt 4.8</li> </ul> Verschreibungspflicht Anwendung beschränkt auf Ärzte, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben	Keine
Anwendung bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion	Kennzeichnung in der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2</li> <li>• Abschnitt 4.4</li> </ul> Verschreibungspflicht Anwendung beschränkt auf Ärzte, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben	Keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Entwicklungstoxizität/ Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	Kennzeichnung in der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.6</li> </ul> Verschreibungspflicht Anwendung beschränkt auf Ärzte, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben	Keine
<b>Wichtige fehlende Informationen</b>		
Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion	Kennzeichnung in der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4</li> </ul> Verschreibungspflicht Anwendung beschränkt auf Ärzte, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben	Keine
Anwendung bei Patienten mit Herzerkrankungen	-	Keine
Anwendung bei Patienten in schlechterem Zustand als ECOG 0-1	-	Keine
ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group Index Quelle: (EMA, 2019)		

Tabelle 3-25: Laufende und geplante Studien des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung

<b>Studie/Aktivität Typ, Titel und Kategorie (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Adressierte Sicherheitsbedenken</b>	<b>Status (geplant, laufend)</b>	<b>Datum für Einreichung des Interim- oder finalen Berichts (geplant oder tatsächlich)</b>
TO-TAS-102-107 A phase I, open-label study to evaluate the safety, tolerability, and	Vergleich des PK-Profils und Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit von TAS-102 bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren (außer	Sicherheit bei Patienten mit mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion	laufend	Juni 2019

<b>Studie/Aktivität Typ, Titel und Kategorie (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Adressierte Sicherheits- bedenken</b>	<b>Status (geplant, laufend)</b>	<b>Datum für Einreichung des Interim- oder finalen Berichts (geplant oder tatsächlich)</b>
of TAS-102 in patients with advanced solid tumours and varying degrees of renal impairment. Kategorie 3	Brustkrebs) und verschiedenen Graden der Einschränkung der Nierenfunktion.			
DIM-95005-001 (PROMETCO) A Real World Evidence Prospective Cohort Study in the Management of Metastatic Colorectal Cancer: A Clinical and Patient Perspective Kategorie 3	Generierung von Real World-Daten über die Anwendung, Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit mCRC nach zwei Krankheitsprogressionen.	Daten zur Sicherheit bei Patienten in schlechterem Zustand als ECOG 0-1 bislang nicht vorhanden	laufend	März 2023
mCRC: metastasiertes kolorektales Karzinom; PK: Pharmakokinetik Quelle: (EMA, 2019)				

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 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 liegen außer den bereits genannten keine weiteren Anforderungen vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 wurden der Fach- und Gebrauchsinformation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) entnommen. Informationen zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen (Abschnitt 3.4.2), den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels (Abschnitt 3.4.3) und die Angaben in Abschnitt 3.4.4 entstammen dem EPAR.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. EMA. 2019. Assessment Report Lonsurf vom 25. Juli 2019. EMA/CHMP/349793/2019.
2. Servier Deutschland GmbH. 2019. Fachinformation Lonsurf<sup>®</sup>, Stand September 2019. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja / nein)
1	Gesamtblutbild	„Lonsurf verursachte einen Anstieg in der Häufigkeit von Myelosuppression, einschließlich Anämie, Neutropenie, Leukopenie und Thrombozytopenie. Um die Toxizität zu überwachen, muss ein Gesamtblutbild vor dem Beginn der Therapie und nach Bedarf erstellt werden, zumindest jedoch vor jedem Behandlungszyklus.“ (Seite 1-2, Abschnitt 4.4)  „Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung sollten häufiger hinsichtlich hämatologischer Toxizität kontrolliert werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	ja
2	Überwachung des Allgemeinzustands	„Nach Behandlung mit Lonsurf wurden schwerwiegende Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Da die meisten Fälle im Zusammenhang mit einer Knochenmarksuppression berichtet wurden, muss der Allgemeinzustand des Patienten engmaschig überwacht und, wenn klinisch angezeigt,	ja

		geeignete Maßnahmen wie antimikrobielle Substanzen und ein Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) angewendet werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4) „Patienten mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und anderen gastrointestinalen Toxizitäten sollten sorgfältig überwacht werden und antiemetische, anti-diarrhoische und andere Maßnahmen wie eine Flüssigkeits-/Elektrolyt-Ersatztherapie sollten, wenn klinisch angezeigt, angewendet werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	
3	Proteinurie-Diagnostik	„Es wird empfohlen vor und während der Behandlung den Urin mittels Teststreifen bezüglich einer Proteinurie zu kontrollieren“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)	ja
G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben in Tabelle 3-26 basieren auf der aktuellen Fachinformation (Servier Deutschland GmbH, 2019).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend. Alle in Tabelle 3-26 genannten zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen sind im aktuell gültigen EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Die Verfügbarkeit einer Gebührenordnungsposition für die in Tabelle 3-26 genannten ärztlichen Leistungen wurde auf Grundlage des EBM mit dem Stand vom 3. Quartal 2019 geprüft (KBV, 2019).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und

*nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. KBV. 2019. Einheitlicher Bewertungsmaßstab. Stand: 3. Quartal 2019. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_3\\_Quartal\\_2019.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2019.pdf) [Zugriff am: 26.08.2019]
2. Servier Deutschland GmbH. 2019. Fachinformation Lonsurf<sup>®</sup>, Stand September 2019. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)