

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ramucirumab (Cyramza®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 A

*Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten
mit metastasiertem NSCLC
mit aktivierenden EGFR-Mutationen*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	38
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	53
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	54
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	76
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	91
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	95
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	112
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	121
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	123
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	123
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	126
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	126
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	135
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	136
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	137
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	139
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	139
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	139
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	140
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	143

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation (Gegenüberstellung der 7. Auflage und der 8. Auflage)	23
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC 7. und UICC 8. Auflage...	26
Tabelle 3-3: Kategorisierung des ECOG-PS [3, 67]	29
Tabelle 3-4: Phase-III-Studien zu TKI in der Erst- und Zweitlinien-Therapie von NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen	34
Tabelle 3-5: Phase-III-Studien zu TKI in der Erstlinien-Therapie von NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen – Ergebnisse getrennt nach Mutationstyp	37
Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen der Bronchien und der Lunge (C34) in den Jahren von 2010 bis 2016.....	40
Tabelle 3-7: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Bronchien, der Lunge oder der Trachea in den Jahren von 2010 bis 2016.....	42
Tabelle 3-8: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (C33-C44) in den Jahren 2020 bis 2025.....	43
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	44
Tabelle 3-10: Anteil der Patienten mit NSCLC	46
Tabelle 3-11: Anteil der NSCLC-Patienten in Stadium IV.....	47
Tabelle 3-12: Anteil der NSCLC-Patienten, die eine Erstlinien-Therapie erhalten.....	48
Tabelle 3-13: Anteil der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen	49
Tabelle 3-14: Anteil der Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R.....	50
Tabelle 3-15: Tabellarische Übersicht über die Herleitung der Zielpopulation.....	52
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	53
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	92
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	96
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	101
Tabelle 3-23: Kosten pro Einheit - Diurese mit Mannitol (37,5 g/Tag)	103

Tabelle 3-24: Kosten pro Einheit - Hydrierung: Natriumchlorid (3-4,4 l/Tag)	104
Tabelle 3-25: Kosten pro Einheit - Dexamethason (40 mg/Tag)	104
Tabelle 3-26: Kosten pro Einheit - Dimetinden (8 mg/Tag)	105
Tabelle 3-27: Kosten pro Einheit - Ranitidin (50 mg/Tag)	105
Tabelle 3-28: Kosten pro Einheit - Dexamethason (8 mg/Tag)	106
Tabelle 3-29: Kosten pro Einheit - Folsäure (400 – 800 µg/Tag)	106
Tabelle 3-30: Kosten pro Einheit - Vitamin B12 (1.000 µg/Tag)	107
Tabelle 3-31: 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)	108
Tabelle 3-32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	113
Tabelle 3-33: Ramucirumab-Dosisreduktionen bei Proteinurie	127
Tabelle 3-34: Zusammenfassung der Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC	138
Tabelle 3-35: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	140

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Histopathologische Differenzierung des Lungenkarzinoms.....	18
Abbildung 3-2: Identifizierte Treibermutationen beim Adenokarzinom der Lunge	20
Abbildung 3-3: Histologische Subtypen und Stadien zum Zeitpunkt der Diagnose beim NSCLC	31
Abbildung 3-4: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020 (je 100.000, alter Europastandard)	41
Abbildung 3-5: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e. V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische-Lymphom-Kinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATE	Arterielle thromboembolische Ereignisse
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRAF	B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
c-MET	c-Mesenchymal Epithelial Transition
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
del 19	Deletion in Exon 19
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)

Abkürzung	Bedeutung
HR	Hazard Ratio
IARC	Internationale Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IRR	Infusionsbedingte Reaktion (Infusion-related reactions)
IU	International Unit
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
L858R	Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858 des EGFR
NCI	National Cancer Institute
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
NTRK1	Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 1
PD-1	Programmierter Zelltod 1 (Programmed Cell Death 1)
PD-L1	Programmierter Zelltod-Ligand 1 (Programmed Cell Death Ligand 1)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PS	Performance Status
PTT	Partielle Thromboplastinzeit (Partial Thromboplastin Time)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RET	Rearranged during Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan (Risk-Management-Plan)
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TLK	Tumorregister Lungenkarzinom

Abkürzung	Bedeutung
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
TPZ	Thromboplastinzeit
TRM	Tumorregister München
T790M	Substitution der Aminosäure Threonin durch Methionin an Position 790
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ramucirumab (Cyramza®) ist zugelassen in Kombination mit Erlotinib zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor) Mutationen [1].

Mit Beschlussfassung und Veröffentlichung der Tragenden Gründe zu Osimertinib (Vorgangsnummer 2018-07-15-D-369) am 17. Januar 2019 und Dacomitinib (Vorgangsnummer 2019-05-01-D-442) am 17. Oktober 2019 wurde seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Differenzierung nach den verschiedenen EGFR-Mutationstypen vorgenommen. Der G-BA bestimmte im Verfahren zu Dacomitinib für Patienten mit einer Deletion in Exon 19 (del 19) oder einer Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858 (L858R) die EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib oder Osimertinib als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) und leitete für alle anderen EGFR-Mutationen eine Therapie in Abhängigkeit von der jeweiligen Mutation ab [2].

Lilly folgt dieser Festlegung der ZVT durch den G-BA und wählt für Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 und L858R (Teilpopulation A) aus den verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten **Erlotinib** als ZVT zur Darlegung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus.

Für Patienten mit allen anderen aktivierenden EGFR-Mutationen (Teilpopulation B) stellt eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation die ZVT dar (siehe Abschnitt 3.1.2).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) fand am 19. Juli 2018 statt (Vorgangsnummer 2018-B-082).

Zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs war das Anwendungsgebiet für Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib noch auf Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19

oder L858R eingeschränkt. Das Ergebnis dieses Beratungsgesprächs wurde in der finalen Niederschrift vom 03. August 2018 wie folgt festgehalten:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib zur Therapie von nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC, deren Tumor eine Deletion in Exon 19 oder Substitution (L858R) in Exon 21 des Gens für den Epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptors (EGFR) aufweisen, ist:

- Afatinib oder Erlotinib oder Gefitinib.“ [3]

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Aus der vorliegenden Evidenz geht für den G-BA eine eindeutige Empfehlung für die TKI Erlotinib, Gefitinib oder Afatinib zur Behandlung von Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R hervor. Den Kriterien der Verfahrensordnung entsprechend sieht der G-BA die drei genannten Therapieoptionen jeweils gleichermaßen als ZVT geeignet an [3].

Seit dem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 19. Juli 2018 entfiel im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib die Einschränkung des Anwendungsgebiets auf Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 bzw. L858R. Zudem wurden mit Osimertinib und Dacomitinib zwei weitere Wirkstoffe im vorliegenden Anwendungsgebiet (Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen) zugelassen und deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bewertet. Diese beiden Aspekte werden bei der Wahl der ZVT entsprechend berücksichtigt.

Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Osimertinib in der Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR (Vorgangsnummer 2018-07-15-D-369) erfolgte durch den G-BA unter Berücksichtigung weiterer möglicher EGFR-aktivierender Mutationen (del 19 bzw. L858R) eine differenzierte Festlegung der ZVT für

- (1) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R
- (2) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R [2].

Im Verfahren zu Dacomitinib in der Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR (Vorgangsnummer 2017-B-191) wurde bei der Festlegung der ZVT zusätzlich Osimertinib berücksichtigt [4].

Aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA und den aktuellen Beschlüssen zu den Wirkstoffen Osimertinib und Dacomitinib ergibt sich somit folgende ZVT:

(1) Teilpopulation A: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R:

- **Erlotinib** oder Afatinib oder Gefitinib oder Osimertinib

In der Gesamtschau erfüllt Erlotinib somit alle Kriterien der ZVT gemäß § 6 des fünften Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA und wird als ZVT zur Darlegung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gewählt.

(2) Teilpopulation B: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R:

Eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der aktivierenden EGFR-Mutation unter Auswahl von:

- Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib
- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Performance Status [PS] 2 als Alternative zur Platin-haltigen Kombinationsbehandlung).

Für erwachsene NSCLC-Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R können im vorliegenden Dossier keine Ergebnisse zur Darlegung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens dargestellt werden. Eine Wahl der ZVT durch den pharmazeutischen Unternehmer entfällt somit.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben zur zugelassenen Indikation wurden der Fachinformation entnommen [1], die Therapieempfehlungen den deutschen und europäischen Leitlinien [5-7]. Zusätzlich wurden die Beschlüsse und die Tragenden Gründe der Verfahren zu Dacomitinib und Osimertinib berücksichtigt [2, 4, 8, 9].

Die Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs (Vorgang: 2018-B-082) liegt dem Dossier bei [3].

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. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Ramucirumab: Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ramucirumab). Stand der Information: Januar 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). 2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-082. 2018.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dacomitinib. 2019.
5. Griesinger F EW, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Stand: Oktober. 2019. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 16.12.2019]

6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL,. 2018.
7. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(5):863-70.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms). 2019.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dacomitinib. 2019.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition und Häufigkeit

Beim Lungenkarzinom handelt es sich um primär in der Lunge entstandene, epitheliale Malignome. Diese entstehen in einem komplexen, stufenförmigen Prozess durch die Akkumulation von Mutationen sowie die Deregulation von Signaltransduktionswegen. Das Lungenkarzinom gehört zu den Malignomen mit der höchsten Zahl an genetischen Veränderungen, d. h. einer hohen Mutationslast. Basierend auf Unterschieden hinsichtlich Biologie, Prognose und Therapiemöglichkeiten wird zwischen dem kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC, Small Cell Lung Cancer) und dem NSCLC differenziert. Durch die Weltgesundheitsorganisation / Internationale Agentur für Krebsforschung (WHO / IARC, World Health Organization / International Agency for Research on Cancer) werden die folgenden histopathologischen Subtypen unterschieden: Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom sowie neuroendokrine Tumoren inklusive der kleinzelligen Tumoren [1]. Die Kodierung des Lungenkarzinoms gemäß der aktuellen Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) lautet: C34 „Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“ [2].

Das Lungenkarzinom ist die Krebserkrankung mit den höchsten Inzidenzraten in Nordamerika und Europa [3]. Auch in Deutschland gehört das Lungenkarzinom zu den häufigsten Krebserkrankungen, bei Männern ist sie nach Prostatakrebs die zweithäufigste, bei Frauen nach Brust- und Darmkrebs die dritthäufigste Krebserkrankung. Im Jahr 2016 erkrankten 21.464 Frauen und 35.916 Männer neu an bösartigen Tumoren der Lunge, 16.417 Frauen und 29.305 Männer verstarben daran [4, 5]. Lungenkrebs gehört zu den prognostisch ungünstigen Tumoren, die relative 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 21% bei Frauen und 15% bei Männern spiegelt dies wider [6].

Da ein Lungenkarzinom in frühen Stadien oft asymptomatisch ist, wird es häufig erst in einem fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert, in dem eine nicht-kurative Chemotherapie oder eine zielgerichtete medikamentöse Therapie indiziert sind. Obwohl sich die Überlebensraten mit der Entwicklung neuer, zielgerichteter Therapien verbessert haben, besteht weiterhin ein hohes

Risiko für Tumorprogression und Rezidive und daher ein entsprechender therapeutischer Bedarf.

Zur Beschreibung der Erkrankung werden im Folgenden die Risikofaktoren, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten, histopathologische Differenzierung, Molekularpathologie bzw. genetische Veränderungen und Stadien der Erkrankung beschrieben.

Risikofaktoren

Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Lungenkarzinoms ist Tabakrauch. Bei Männern sind bis zu 90%, bei Frauen mindestens 60% der Lungenkarzinome auf aktives Rauchen zurückzuführen. Dabei lässt sich feststellen, dass die Dauer des Rauchens der wichtigste Einflussfaktor ist, d. h. je länger man raucht, desto höher ist das Risiko. Außerdem steigt das Risiko proportional zur Anzahl an gerauchten Zigaretten. Rauchen erhöht das Risiko für alle histologischen Zelltypen, und der karzinogene Effekt des Rauchens ist für Männer und Frauen vergleichbar. Auch Passivrauchen steigert das Krebsrisiko [3, 6].

Neben Tabakrauch können weitere exogene Noxen als Risikofaktoren für die Entstehung des Lungenkarzinoms eine Rolle spielen. Zu diesen Noxen zählen Asbest, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (welche in Ruß und Teer enthalten sind), Nickelstäube, radioaktive Strahlenquellen, Röntgenstrahlung oder auch Luftschadstoffe. Einige dieser Noxen – z. B. Asbest und ionisierende Strahlung – kommen auch nach deutschem Berufskrankheitenrecht als Auslöser für Lungenkarzinome in Frage [3, 7]. Unter den Luftschadstoffen gelten Dieselabgase als der wichtigste Risikofaktor. Vermutet werden ebenfalls Einflüsse sonstiger Umweltbelastungen (Feinstaub) wie auch erbliche Faktoren [6].

Zwischen den Subtypen des Lungenkarzinoms gibt es deutliche Unterschiede im Hinblick auf die Biologie und die Assoziation mit Risikofaktoren. So sind Plattenepithelkarzinome sehr häufig mit intensivem Rauchen assoziiert, während Adenokarzinome häufiger bei Nie-Rauchern sowie Leicht-Rauchern und Ex-Rauchern auftreten [8-10].

Die Häufigkeit der Plattenepithelkarzinome ist bei beiden Geschlechtern im Rückgang begriffen, wohingegen die Häufigkeit der Adenokarzinome bei Frauen und Männern stetig zunimmt. Vermutlich sind diese Verschiebungen der Häufigkeiten auf ein sich veränderndes Rauchverhalten und modifizierte Tabakzusammensetzungen zurückzuführen [11].

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Die Erkrankungshäufigkeit für das Lungenkarzinom ist abhängig von Geschlecht und Alter der Patienten. Unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Risikofaktoren und der unterschiedlichen histopathologischen Tumorsubtypen ergibt sich eine komplexe Wechselwirkung zwischen den einzelnen Faktoren, welche die Entstehung des Lungenkarzinoms beeinflusst.

Nach einer Prognose des Robert Koch-Instituts (RKI) für das Jahr 2020 liegt die standardisierte Erkrankungsrate für das Lungenkarzinom bei Männern deutlich höher als bei Frauen (pro 100.000 Personen: 55,1 für Männer vs. 36,7 für Frauen) [6]. Laut der deutschen S3-Leitlinie sind 24% aller Krebstodesfälle bei Männern und 15% bei Frauen auf Lungenkarzinome

zurückzuführen. Bei Männern stellt das Lungenkarzinom somit die häufigste krebsbedingte Todesursache dar, bei Frauen die zweithäufigste [3].

Das Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter. Unterhalb eines Alters von 40 Jahren ist die Erkrankungsrate sehr gering. Das mittlere Erkrankungsalter unterscheidet sich mit etwa 70 Jahren bei Männern und 69 Jahren bei Frauen kaum. Auffällig ist jedoch, dass sich die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten seit Ende der 1990er Jahre gegenläufig entwickeln. So stiegen die Raten bei Frauen kontinuierlich an, während sie bei Männern zurückgingen, vermutlich aufgrund der bereits länger zurückliegenden Veränderung der Rauchgewohnheiten [1, 6]

Histopathologie

Gemäß der Klassifikation der WHO wird das Lungenkarzinom in verschiedene histopathologische Gruppen unterteilt: Phänotypisch wird zunächst zwischen SCLC und NSCLC unterschieden.

Dem NSCLC ist mit 80 – 90% aller Lungenkarzinomfälle der Hauptanteil zuzurechnen, wohingegen das SCLC lediglich ca. 15% der Lungenkrebserkrankungen umfasst und seine Inzidenzen in vielen Ländern in den letzten beiden Jahrzehnten rückläufig waren [12-14].

Das NSCLC zeigt im Vergleich zum SCLC ein langsames Wachstum und eine niedrigere Sensitivität gegenüber Strahlen- sowie Chemotherapie. Ungefähr 40% der NSCLC-Fälle werden erst im metastasierten Stadium (Stadium IV) diagnostiziert [15, 16].

Das NSCLC wird histopathologisch in weitere Subentitäten differenziert: Am häufigsten ist das Adenokarzinom (ca. 40 – 50% aller Lungenkarzinomfälle), gefolgt vom Plattenepithelkarzinom (ca. 25 – 30% aller Lungenkarzinomfälle) und dem großzelligen Karzinom (ca. 10% aller Lungenkarzinomfälle [siehe Abbildung 3-1]) [15, 17-20]. Andere NSCLC-Subtypen kommen sehr selten vor.

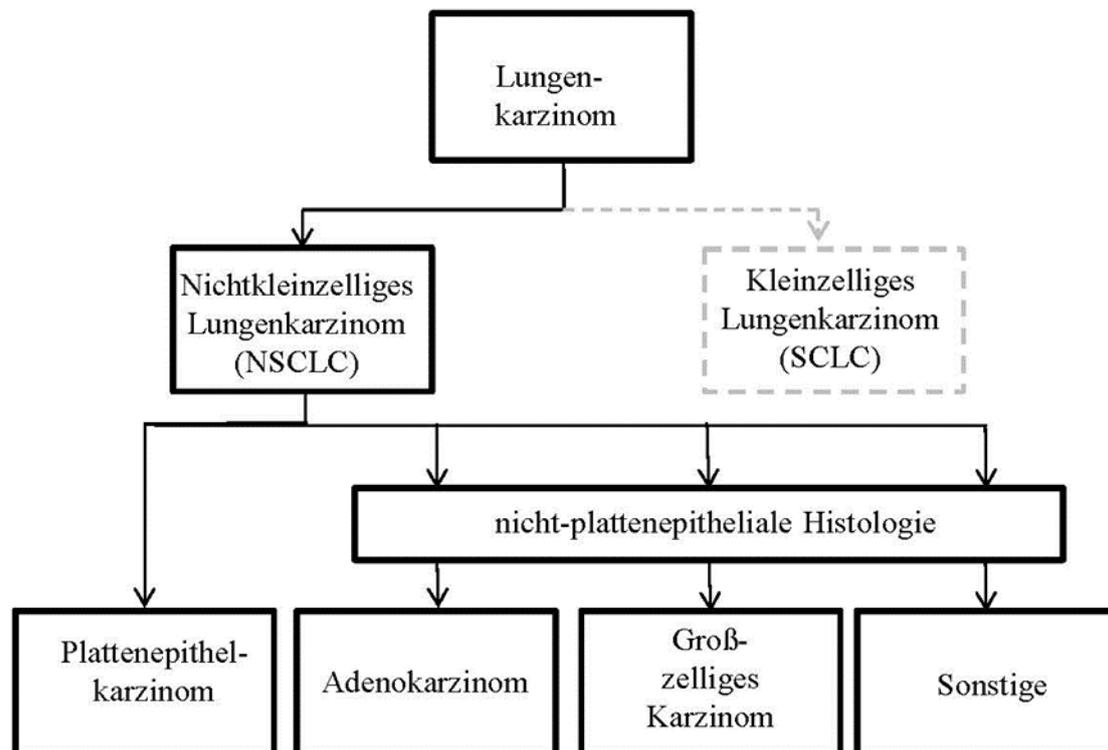


Abbildung 3-1: Histopathologische Differenzierung des Lungenkarzinoms

Das Plattenepithelkarzinom der Lunge und das Adenokarzinom bzw. großzellige Karzinome sind bezüglich Pathogenese, histologischer, immunologischer und molekulargenetischer Charakteristika sowie Prognose und Behandlung klar voneinander abgrenzbar. Unterschiede zeigen sich zudem bei der geschlechterspezifischen Verteilung mit einem höheren Anteil an Adenokarzinomen bei Frauen [11].

Pathogenese des NSCLC

Das NSCLC entsteht in einem mehrstufigen Prozess, der sich mitunter über mehrere Jahre erstreckt. Bei diesem Prozess spielen die Akkumulation von Mutationen und epigenetische Veränderungen eine kausale Rolle für das unkontrollierte Wachstum der Tumorzellen. Noxen wie Zigarettenrauch können die Tumorentstehung initiieren und beschleunigen.

Adenokarzinome entstehen typischerweise aus der malignen Transformation von schleimproduzierenden Drüsenzellen in den Bronchiolen und Alveolen und sind tendenziell in der Peripherie der Lunge lokalisiert. Sie verursachen nur wenige Frühsymptome und stellen den häufigsten histologischen Subtyp weltweit dar [11, 21]. Sie weisen im Vergleich zu anderen Subtypen des Lungenkarzinoms ein langsames Wachstum auf [22].

Großzellige Karzinome bestehen aus undifferenzierten Tumorzellen, die keine ausreichenden histologischen Unterscheidungsmerkmale aufweisen, um sie den Adenokarzinomen oder den Plattenepithelkarzinomen zuordnen zu können. Die schlechte Differenzierung ist mit einem

aggressiven Wachstum assoziiert, so dass diese Tumore vergleichsweise früher metastasieren [23].

Plattenepithelkarzinome der Lunge entstehen aus plattenepithelialen Veränderungen der Luftröhre und Bronchien und sind in der Mehrzahl der Fälle zentral in den Hauptbronchien lokalisiert. Sie wachsen in der Regel langsam und metastasieren früh in die regionären Lymphknoten, vergleichsweise spät in andere Organe [21, 24]. Plattenepithelkarzinome sind stärker mit Rauchen assoziiert als andere Lungentumore und benötigen Jahre, um sich von einem lokal begrenzten Tumor zu einem invasiven Tumor zu entwickeln [25, 26]. Die Abfolge der histopathologischen Veränderungen im Zuge der Entstehung des Plattenepithelkarzinoms ist gut charakterisiert. Zumeist verursacht durch chronische Schleimhautreizung, wie z. B. Zigarettenrauch, durchläuft das bronchiale Epithel morphologische Veränderungen. Es entwickelt sich eine Hyperplasie, gefolgt von Metaplasie und Dysplasie, und schließlich entsteht ein Karzinoma *in situ* [27].

Molekularpathologische bzw. genetische Veränderungen (Mutationsstatus / Treiber-mutationen):

Eine wesentliche Bedeutung im Hinblick auf die Prognose und Therapieentscheidung kommt neben der histopathologischen Zuordnung auch der molekularen Charakterisierung des NSCLC zu. Im Gewebe von Patienten mit einem NSCLC wurden zahlreiche numerische und strukturelle Chromosomenveränderungen sowie Mutationen identifiziert [28]. Dabei zeichnen sich verschiedene histopathologische Subtypen des Lungenkarzinoms durch charakteristische Mutationsmuster aus [28, 29].

Durch die Identifizierung von speziellen genetischen Veränderungen als „Treibermutationen“ wurde in den letzten Jahren, vor allem bei den Adenokarzinomen, ein wesentlicher Paradigmenwechsel in der Therapie des NSCLC ausgelöst. Infolgedessen wird zur Festlegung des Therapiestandards der EGFR-Mutations- und Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-Translokations-Status der Tumore bestimmt, um den entsprechenden zielgerichteten Wirkstoff einzusetzen, für den eine signifikante Wirksamkeit bei den jeweiligen genetischen Veränderungen nachgewiesen werden konnte [14, 30].

Weitere aktuell laufende klinische Studien untersuchen die Wirksamkeit von zielgerichteten Wirkstoffen bei anderen genetischen Treibermutationen; zu den wichtigsten sogenannten Onkogenen zählen u. a. Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (KRAS), B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (BRAF), humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), c-Mesenchymal Epithelial Transition (c-MET) und c-Ros Oncogene 1 (ROS1) [31, 32]. Genfusionen in den Rezeptor Tyrosinkinasen Rearranged during Transfection (RET) und Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 1 (NTRK1) spielen bei der Entstehung von Tumoren ebenfalls eine zentrale Rolle [33].

Von Treibermutationen abhängige Tumore treten vermehrt bei Nie- bzw. Leicht-Rauchern auf. Es handelt sich hierbei v. a. um Adenokarzinome [14].

In Abbildung 3-2 ist die Verteilung der Anteile der beim Adenokarzinom identifizierten Treibermutationen dargestellt. Bei ca. 60% der Adenokarzinome können Treibermutationen nachgewiesen werden [20].

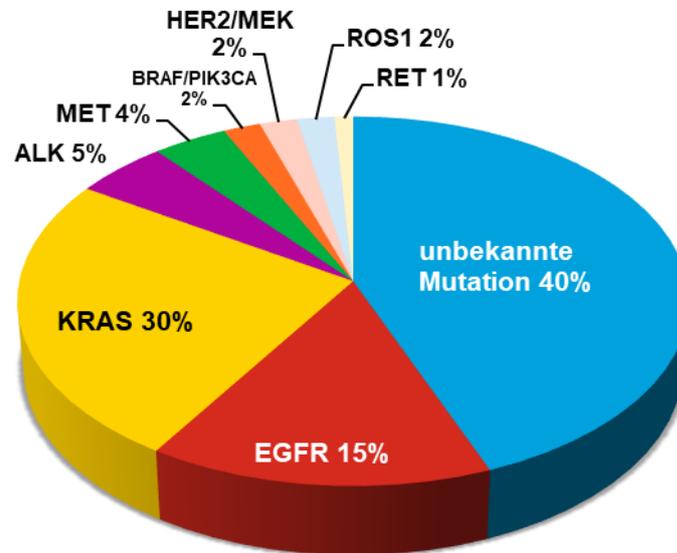


Abbildung 3-2: Identifizierte Treibermutationen beim Adenokarzinom der Lunge

Quelle: Modifiziert nach [20]

Abkürzungen: ALK: Anaplastische Lymphom Kinase; BRAF: B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MEK: MAP (Mitogen-activated protein) kinase/ERK (extracellular signal-regulated kinase) kinase; MET: Mesenchymal Epithelial Transition; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit; RET: Rearranged during transfection; ROS1: C-Ros Oncogene 1

Schätzungen ergaben, dass ca. 10 – 20% bzw. bis zu 28% aller NSCLC-Fälle eine EGFR-Mutation aufweisen [14, 34]. Diese Mutationen betreffen primär Patienten mit Adenokarzinomen und treten nur selten bei einer plattenepithelialen Histologie auf [35, 36]. EGFR-Mutationen finden sich hauptsächlich in Adenokarzinomen, bei Nie-Rauchern und bei Frauen [14, 37].

Die Häufigkeit der EGFR-Mutationen beim Adenokarzinom unterscheidet sich zusätzlich deutlich zwischen westlichen und asiatischen Patienten. In der asiatischen Bevölkerung treten bei Adenokarzinomen erhöhte EGFR-Mutationsraten von beinahe 50% auf, für westliche Patienten werden – abhängig von der Quelle – Raten von ca. 10% bzw. 15% bei europäischen Patienten und 22% bei nordamerikanischen Patienten angegeben [36, 38].

Bezüglich der deutschen NSCLC-Patientenpopulation kann der Anteil an Patienten mit EGFR-Mutationen auf 4,9% bis 10,3% geschätzt werden. So wurden in einer multizentrischen Studie mit 1.201 Patienten aktivierende EGFR-Mutationen bei 9,8% der Fälle nachgewiesen [39]. In der deutschen Registerstudie REASON, die als aktuell umfangreichste Datenbasis für kaukasische Patienten mit NSCLC angesehen wird, wurden in den Jahren 2009 bis 2012 4.196 Patienten eingeschlossen. Die Studie zeigt für diese Patienten eine EGFR-Mutationshäufigkeit in Stadium IIIB / IV von 10,3% (13,1% für Adenokarzinome, 2,5% für Plattenepithelkarzinome) [34], während in einer Auswertung von Routinedaten von Boch et al. (2013) ein Anteil von 4,9% festgestellt wurde (siehe auch Abschnitt 3.2.4) [40]. Der Anteil der Patienten mit einer aktivierenden EGFR-Mutation, in Abhängigkeit von der Tumorphistologie, wird in Deutschland zwischen 2,1% (1,1 – 3,0%) für Plattenepithel- und 16,9% (8,7 – 25%) für Adenokarzinome beziffert [41, 42].

In der personalisierten Therapie spielt der Mutationsstatus des EGFR-Gens bei der Behandlung des Adenokarzinoms eine bedeutende Rolle, da das Ausmaß der Wirksamkeit der TKI Osimertinib, Dacomitinib, Gefitinib, Erlotinib und Afatinib vom Vorliegen definierter Mutationen (Treibermutationen) abhängig ist [14, 43].

Neben aktivierenden Mutationen im EGFR-Gen ist auch der Translokationsstatus des ALK-Gens ein wichtiger Prädiktor für die Wirksamkeit des ALK-Inhibitors Crizotinib beim Adenokarzinom. 2,7 – 6,7% der NSCLC-Patienten weisen eine ALK-Mutation auf [36, 44, 45]. ALK-Translokationen treten hauptsächlich in Adenokarzinomen auf [28].

Mutationen im KRAS-Gen sind mit einer ungünstigeren Prognose für das Überleben, unabhängig von der Therapie, assoziiert und besitzen gleichzeitig einen prädiktiven Wert hinsichtlich eines fehlenden Ansprechens auf EGFR-TKI sowie einer geringeren Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf eine Platin-haltige Kombinationstherapie mit Vinorelbin [36]. KRAS ist die häufigste onkogene Mutation bei Adenokarzinomen: Ca. 30% der Patienten mit einem Adenokarzinom weisen eine solche Mutation auf. In einem europäischen bzw. kaukasischen US-amerikanischen Patientenkollektiv wurde die Rate des Auftretens mit 25 – 35% erhoben. Obwohl KRAS-Mutationen üblicherweise (90 – 95%) bei Patienten mit Raucheranamnese gefunden werden, sind ca. 5% der Patienten Nie-Raucher [35]. Zielgerichtete Arzneimittel gegen KRAS-Mutationen stehen beim NSCLC (oder einer anderen onkologischen Indikation) bisher nicht zur Verfügung. Erste Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass der TKI Afatinib bei NSCLC mit einer KRAS-Mutation wirksam sein könnte [46].

Im Vergleich zum Adenokarzinom finden sich beim Plattenepithelkarzinom teilweise andere Treibermutationen sowie eine unterschiedliche Verteilung der Anteile der Treibermutationen. Aus diesen Gründen kann eine zielgerichtete Therapie mit TKI beim Plattenepithelkarzinom bisher nicht erfolgen. Eine Untersuchung im Rahmen des „The Cancer Genome Atlas (TCGA)“-Projektes zeigte, dass beim Plattenepithelkarzinom häufig somatische Mutationen im Tumorsuppressorgen p53 und in Komponenten verschiedener Signaltransduktionswege auftreten, wie Cyclin-abhängiger Kinase-Inhibitor 2A (CDKN2A) / RB1, NFE2L2 / Kelch-like ECH-associated protein (KEAP1) / CUL3, PI3K / AKT oder SRY-Box 2 (SOX2) / Tumor Protein 63 (TP63) / NOTCH1. Diese Signaltransduktionswege spielen u. a. eine Rolle bei der

Zellzykluskontrolle, dem Ansprechen auf oxidativen Stress, apoptotischen Prozessen und der Zelldifferenzierung [47].

Auch EGFR-abhängige Signaltransduktionswege können einen Einfluss auf die Tumorgenese ausüben. In über 80% der Plattenepithelkarzinome ist eine (Über-)Expression des EGFR nachweisbar [48, 49]. Beim Plattenepithelkarzinom wurden Amplifikationen des EGFR-Gens in ca. 7% der im Rahmen des TCGA-Projekts untersuchten Tumorproben gefunden [47].

Somatische, aktivierende Mutationen in den Exons 18-21 des EGFR-Gens sind beim Plattenepithelkarzinom dagegen sehr selten: In sechs größeren Studien mit überwiegend nicht-asiatischen Studienteilnehmern betrug die Häufigkeit dieser Mutationen zwischen 0% und 4,9% [40, 47, 50-53].

Diagnosestellung und klinische Stadieneinteilung

Sowohl die Prognose als auch die Therapieplanung sind entscheidend von der Tumorhistologie, den molekularpathologischen Befunden, dem Krankheitsstadium und dem Allgemeinzustand des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung abhängig. Die Diagnostik beruht im Wesentlichen auf der zyto- und histopathologischen Typisierung des Tumors, der radiologischen Darstellung seiner anatomischen Ausbreitung und einer Charakterisierung des Allgemeinzustands des Patienten. In jüngerer Zeit gewinnt auch die zuvor genannte molekularpathologische Charakterisierung des Tumorgewebes eine immer größere Relevanz [1, 3, 14].

Beim klinischen Verdacht auf ein Lungenkarzinom stehen für die Diagnose verschiedene bildgebende Verfahren zur Verfügung, wie die Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT) und die Positronen-Emissions-Tomografie. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie ist vornehmlich die kontrastmittelverstärkte CT zur Untersuchung von Thorax und Oberbauch angezeigt. Die Bronchoskopie einschließlich der Probenentnahme ist die wichtigste Methode zur optischen und zytologischen Diagnosesicherung [1, 3, 14].

Die histopathologische und molekulargenetische Typisierung des Tumors ist aufgrund der spezifischen Therapiemodalitäten für die unterschiedlichen Subtypen wichtig.

So spielt im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom beim Adenokarzinom auch die schon beschriebene Bestimmung des Mutationsstatus des EGFR- bzw. des ALK-Gens für die Wahl der Tumorthherapie eine entscheidende Rolle bezüglich des Einsatzes von TKI. Für das Plattenepithelkarzinom wurden bislang noch keine Treibermutationen identifiziert, welche mittels einer zielgerichteten Therapie durch einen TKI behandelt werden könnten. Diese Beobachtung spiegelt sich in aktuellen Leitlinien wider, die für Plattenepithelkarzinome eine Routineuntersuchung auf EGFR-Mutationen nur bei Nie-Rauchern oder Leicht-Rauchern empfehlen [3].

Anatomische Ausbreitung des Tumors und Stadieneinteilung

Die Beschreibung der anatomischen Ausbreitung von Tumoren erfolgt anhand der TNM (Tumor-Nodus-Metastasen)-Klassifikation: Die TNM-Einteilung basiert auf der Größe und

Ausdehnung des Primärtumors in das umgebende Gewebe (T), der Anzahl der befallenen regionalen Lymphknoten (N) sowie auf dem Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (M).

Die TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung wurden in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich weiterentwickelt und in Form eines Leitfadens vom American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der Union for International Cancer Control (UICC) festgehalten. Die aktuelle Klassifikation (8. Auflage) basiert auf der Auswertung von nahezu 100.000 Patienten und ist mit Wirkung vom 01. Januar 2017 unter der Mitarbeit der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) / AJCC und UICC in Kraft getreten [54-58]. Auch in die deutschen Leitlinien ist die aktuellste Klassifikation integriert [1, 3].

TNM-Klassifikation. In Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2 ist die aktuelle Version der Klassifikation der Vorgängerversion gegenübergestellt. Da sich die Einschlusskriterien der für die Nutzenbewertung relevanten Studie RELAY auf die 7. Version beziehen, wird im vorliegenden Dossier diese Version zugrunde gelegt. Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet macht eine Klassifikation nach der 7. oder 8. Version keinen Unterschied.

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation (Gegenüberstellung der 7. Auflage und der 8. Auflage)

TNM-Klassifikation 7. Auflage ^a		TNM-Klassifikation 8. Auflage ^b	
T (Tumor)			
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen; jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar	–	–
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	–	–
Tis	Carcinoma in situ	Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei	T1	Größter Durchmesser ≤3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
–	–	T1a(mi)	Minimal invasives Adenokarzinom (Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster ≤3 cm in der größten Ausdehnung mit einem soliden Anteil < 5mm Durchmesser)
T1a	Läsion ≤2 cm	T1a	größter Durchmesser ≤1 cm
T1b	Läsion >2 cm und ≤3 cm	T1b	größter Durchmesser >1 cm aber ≤2 cm
–	–	T1c	größter Durchmesser >2 cm aber ≤3 cm

TNM-Klassifikation 7. Auflage ^a		TNM-Klassifikation 8. Auflage ^b	
T2	Tumor >3 cm ≤7 cm mit Befall von <ul style="list-style-type: none"> • Hauptbronchus ≥2 cm distal der Carina <i>oder</i> • viszerale Pleura infiltriert <i>oder</i> • Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge 	T2	größter Durchmesser >3 cm aber ≤5 cm <i>oder</i> <ul style="list-style-type: none"> • Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina, aber ohne direkte Invasion der Carina <i>oder</i> • Infiltration der viszeralen Pleura <i>oder</i> • tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
T2a	Tumor >3 cm ≤5 cm	T2a	größter Durchmesser >3 cm aber ≤4 cm
T2b	Läsion >5 cm ≤7 cm	T2b	größter Durchmesser >4 cm aber ≤5 cm
T3	Tumor größer als 7 cm; Tumor jeder Größe mit Infiltration von <ul style="list-style-type: none"> • Brustwand <i>oder</i> • Zwerchfell <i>oder</i> • mediastinaler Pleura <i>oder</i> • parietalem Perikard Hauptbronchus <2 cm entfernt von Carina, Carina selbst frei; Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge; getrennte Herde im gleichen Lungenlappen	T3	größter Durchmesser ≥5 cm aber ≤7 cm <i>oder</i> <ul style="list-style-type: none"> • Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, oder parietales Perikard <i>oder</i> • zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von <ul style="list-style-type: none"> • Mediastinum <i>oder</i> • Herz <i>oder</i> • großen Gefäßen <i>oder</i> • Trachea <i>oder</i> • Ösophagus <i>oder</i> • Wirbelkörper <i>oder</i> • Carina; Tumorherde in anderen Lungenlappen ipsilateral	T4	größter Durchmesser >7 cm <i>oder</i> <ul style="list-style-type: none"> • mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina <i>oder</i> • zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N (Lymphknoten)			
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	–	–
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	N0	keine Lymphknotenmetastase(n)

TNM-Klassifikation 7. Auflage ^a		TNM-Klassifikation 8. Auflage ^b	
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)	N1	Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten	N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen und/oder hilären und/oder ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraclaviculären Lymphknoten	N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten
M (Metastase)			
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden	–	–
M0	Keine Fernmetastasen	M0	Keine Fernmetastase(n)
–	–	M1	Fernmetastase(n)
M1a	Tumor mit knotigem Befall von Pleura und/oder Perikard mit oder ohne malignen Pleura- oder Perikarderguss; Tumorherde in der kontralateralen Lunge	M1a	Separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen <i>oder</i> Pleura mit knotigem Befall <i>oder</i> maligner Pleuraerguss <i>oder</i> maligner Perikarderguss
M1b	Fernmetastasen	M1b	Eine solitäre Fernmetastase(n) in einem solitären extrathorakalen Organ
–	–	M1c	mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen
Abkürzungen: TNM: Tumor-Nodus-Metastasen			
a: Modifiziert nach [59-61]			
b: Die TNM-Klassifikation 8. Auflage wurde der S3-Leitlinie entnommen [3]			

Stadieneinteilung. Die sich aus der TNM-Klassifikation ergebende Stadieneinteilung ist in Tabelle 3-2 dargestellt. Insgesamt werden vier verschiedene Stadien (I - IV) unterschieden, die jeweils in weitere Substadien untergliedert sind.

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC 7. und UICC 8. Auflage

Tumorstadium nach UICC 7 ^a				Tumorstadium nach UICC 8 ^b				
Stadium	Tumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)	Stadium	Tumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)	
Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0	Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0	
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0	
IA	T1a	N0	M0	IA	T1	N0	M0	
	T1b	N0	M0	IA1	T1(mi)	N0	M0	
				IA2	T1a	N0	M0	
					T1b	N0	M0	
IA3	T1c	N0	M0					
IB	T2a	N0	M0	IB	T2a	N0	M0	
IIA	T1a	N1	M0	IIA	T2b	N0	M0	
	T1b	N1	M0					
	T2a	N1	M0					
	T2b	N0	M0					
IIB	T2b	N1	M0	IIB	T1a-c	N1	M0	
	T3	N0	M0		T2a,b	N1	M0	
	T3, gleicher Lappen ¹	N0	M0		T3	N0	M0	
IIIA	T1	N2	M0	IIIA	T1a-c	N2	M0	
	T2	N2	M0		T2a,b	N2	M0	
	T3	N1	M0		T3	N1	M0	
	T3	N2	M0		T4	N0	M0	
	T3, gleicher Lappen ¹	N1	M0		T4	N1	M0	
	T3, gleicher Lappen ¹	N2	M0					
	T3, gleicher Lappen ¹	N0	M0					
	T4, Ausdehnung	N1	M0					
T4, Ausdehnung	N0	M0						

Tumorstadium nach UICC 7 ^a				Tumorstadium nach UICC 8 ^b			
Stadium	Tumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)	Stadium	Tumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
	T4, Herd ipsilateral ² T4, Herd ipsilateral ²	N1	M0				
IIIB	T4, Ausdehnung T4, Herd ipsilateral ² jedes T	N2 N2 N3	M0 M0 M0	IIIB	T1a-c T2a,b T3 T4	N3 N3 N2 N2	M0 M0 M0 M0
–	–	–	–	IIIC	T3 T4	N3 N3	M0 M0
IV	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b	IV IVA IVB	jedes T jedes T jedes T	jedes N jedes N jedes N	M1 M1a M1b M1c
Abkürzungen: M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor; UICC: Union for International Cancer Control ¹ Herd/e im gleichen Lappen. ² Tumorherd/e im anderen Lungenlappen ipsilateral Quellen: Modifiziert nach a: [60, 61] b: [1, 3, 54-58]							

Im Vergleich zur 7. Auflage ist in der aktuellen Auflage Stadium IV in die Stadien IVA und IVB unterteilt. Dies basiert auf einer weiteren Differenzierung in der Beschreibung der Fernmetastasen. Die Einschlusskriterien der Studie RELAY beziehen sich auf die 7. Auflage, daher wird diese Auflage zusätzlich dargestellt [59, 62, 63]. Ramucirumab ist in Kombination mit Erlotinib zur Therapie von Patienten mit metastasiertem NSCLC zugelassen. Dies entspricht Stadium IV der Stadieneinteilung nach der 7. und 8. Auflage nach UICC.

Klinische Symptome und Lebensqualität

Da beim Lungenkarzinom im Frühstadium in der Regel kaum Symptome auftreten und bisher keine Untersuchungsverfahren zur Früherkennung von Lungenkarzinomen routinemäßig durchgeführt werden, liegt bei Erstdiagnose bei der Mehrheit der Patienten mit NSCLC ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium vor. Im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium zeigen ca. 90% der Patienten Krankheitssymptome, und deren Kontrolle ist neben der Verbesserung des Gesamtüberlebens ein Hauptziel der palliativen Chemotherapie [3, 64].

Generell lassen sich die klinischen Symptome in primärtumor- und metastasenbedingte sowie systemische Symptome unterteilen:

Primärtumorbedingte Symptome

Primärtumorbedingte Symptome werden zum einen durch das endobronchiale Wachstum und zum anderen durch die Ausbreitung des Tumors im Thorax verursacht. Häufig beobachtete, primärtumorbedingte Symptome sind Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen und Hämoptyse bzw. Expektoration eines blutig-tingierten Sputums. Seltener auftretende Symptome sind Dysphagie, Stridor und Heiserkeit [1, 3, 64].

Metastasenbedingte Symptome

Metastasen können beim NSCLC in fast allen Regionen des Körpers auftreten. Die häufigsten Lokalisationen sind Lymphknoten, ipsi- oder kontralaterale Lunge, Skelett, Leber, Nebennieren und zentrales Nervensystem (ZNS). Bei etwa einem Drittel der Patienten sind Symptome als Folge von extrathorakalen (Fern-)Metastasen vorhanden. In Abhängigkeit vom jeweils befallenen Organ sind folgende Symptome häufig zu beobachten: Schmerzen bei Knochenbefall; Schwächegefühl, Gewichtsverlust und Ikterus bei Leberbefall; Kopfschmerzen, Übelkeit, fokale neurologische Manifestationen, Krampfanfälle und Verwirrtheit bei Befall des ZNS [1, 3, 64].

Systemische Symptome

Zu den systemischen Symptomen gehören Anorexie, Gewichtsverlust, Asthenie, Fieber und Nachtschweiß. Systemische Symptome werden bei ca. einem Drittel der Patienten berichtet. Lungenkarzinome können zudem mit zahlreichen paraneoplastischen Syndromen assoziiert sein, die am häufigsten zu autoimmunen, endokrinen, neurologischen, hämatologischen oder renalen Symptomen führen [1, 3, 64].

Symptome im Krankheitsverlauf

Klinische Symptome bei der Erstvorstellung weisen eine hohe interindividuelle Variabilität auf [64].

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung nehmen Prävalenz und Ausprägung individueller Symptome, wie z. B. Dyspnoe, zu. In Abhängigkeit von der verabreichten Tumortherapie ist eine eindeutige Abgrenzung zu den Nebenwirkungen der Therapie in Einzelfällen schwierig.

Zusammenfassend sind im Krankheitsverlauf maligner pneumologischer Erkrankungen die drei unspezifischen Kardinalsymptome Dyspnoe, Husten und Schmerzen zu nennen [65]. Insbesondere bei Dyspnoe handelt es sich um ein komplexes, von funktionellen, psychologischen und emotionalen Faktoren beeinflusstes Symptom. Diese Faktoren und die subjektive Wahrnehmung des Patienten bestimmen den Schweregrad der Dyspnoe sowie die Beeinträchtigung der Lebensqualität. Zur symptomatischen Linderung der Atemnot können Opioide oder Sedativa verabreicht werden. Neben einer medikamentösen Therapie spielen auch Allgemeinmaßnahmen, wie beispielsweise Edukation, Information, Anleitung zu

ökonomischer Mobilität (*sic*), Anpassung des Tagesrhythmus an die schwankende Atemnotintensität und Entspannungsübungen eine wichtige Rolle [3].

Husten kann durch direkte (Obstruktion der Atemwege) und indirekte Effekte des Tumors beeinflusst werden. Zu den indirekten Effekten zählen unter anderem Pleuraergüsse oder Pneumonitiden (z. B. durch Strahlen- oder Chemotherapie verursacht).

Schmerzen sind in den häufigsten Fällen durch den Tumor (60 – 90%) und seltener durch die Therapie bedingt (10 – 25%). Da die Wahrnehmung der Schmerzen subjektiv ist, kann nur der Patient die Intensität der Schmerzen beurteilen, er steht somit im Mittelpunkt der individuellen Schmerztherapie, die einen wichtigen Bestandteil der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC darstellt. Patienten mit leichten bis mittleren Tumorschmerzen können Nicht-Opioid-Analgetika, orale Stufe-II-Opioide oder niedrigdosierte Stufe-III-Opioide erhalten. Bei mittleren bis starken Tumorschmerzen können orale Stufe-III-Opioide verabreicht werden. [3].

Allgemeinzustand des Patienten

Für Prognose und Therapiewahl ist der Performance Status (PS) des Patienten ein zusätzlicher wichtiger Faktor [66]. Der PS kann anhand des ECOG / WHO-PS (Tabelle 3-3) auf einer 5-Punkte-Skala quantifiziert werden und beschreibt den Allgemeinzustand des Patienten [3, 67].

Tabelle 3-3: Kategorisierung des ECOG-PS [3, 67]

ECOG-PS	Erklärung / Beschreibung
0	normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität
1	mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität u. Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig
2	arbeitsunfähig, meist selbstständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50% bettlägerig
3	weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50% bettlägerig
4	100% bettlägerig, völlig pflegebedürftig
5	Tod
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: Performance Status	

Verlauf der Erkrankung

Im Rahmen der multinationalen prospektiven europäischen EPICLIN-LUNG-Beobachtungsstudie (durchgeführt in 182 Prüfzentren in acht europäischen Ländern) wurden sowohl das progressionsfreie Überleben (PFS) als auch das Gesamtüberleben bei Patienten mit NSCLC untersucht. Patienten in frühen Tumorstadien (IA, IB, IIA) hatten ein 1-Jahres-PFS zwischen 74% und 84%, das 1-Jahres-Gesamtüberleben lag zwischen 87% und 95%. Patienten in den Stadien IIB und IIIA zeigten ein 1-Jahres-PFS zwischen 57% und 59%, das 1-Jahres-Gesamtüberleben lag zwischen 79% und 82%. Die Prognose für Patienten in den fortgeschrittenen Stadien IIIB bzw. IV ist deutlich ungünstiger: So betrug das 1-Jahres-PFS 36% (Stadium IIIB) bzw. 18% (Stadium IV), das 1-Jahres-Gesamtüberleben 61% in

Stadium IIIB und 45% in Stadium IV [17]. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland liegt für Patienten mit Lungenkarzinom insgesamt für Frauen bei 21% und für Männer bei 15% [6]. Daten des Tumorregisters München (TRM) zeigen für Patienten in Stadium IV des NSCLC relative 5-Jahres-Überlebensraten von unter 5% [68].

Wie im Abschnitt über krankheitsbedingte Symptome bereits erwähnt, weisen ca. 90% der Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Lungenkarzinom Krankheitssymptome auf [3, 64]. Schätzungen zufolge sind bereits bei Erstdiagnose 80% der Lungenkarzinome inoperabel [64]. Patienten mit NSCLC befinden sich bei Erstdiagnose zu ca. 70% in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium IIIB oder IV) der Erkrankung [17, 69].

Das metastasierte NSCLC hat eine sehr ungünstige Prognose. Dies spiegelt sich in einer begrenzten Gesamtüberlebenszeit von unbehandelten Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (IIIB / IV) wider [70, 71]. Bei adäquater Behandlung schwankt das mediane Gesamtüberleben zwischen weniger als einem Jahr und knapp drei Jahren und ist von verschiedenen Faktoren, wie beispielsweise der Ausbreitung des Tumors, der Tumorhistologie und der Molekularpathologie, abhängig; aber auch Geschlecht und Alter des Patienten, sein Allgemeinzustand und Komorbiditäten spielen eine wichtige Rolle [1, 3, 72]. Weitere wichtige prognostische Faktoren sind der Differenzierungsgrad der Tumorzellen (Grading) und die Anzahl der Metastasen [1, 3].

Liegen Faktoren vor, die eine zielgerichtete Therapie ermöglichen, sind die Überlebenszeiten deutlich länger. Bei Tumoren mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen liegen die medianen Überlebenszeiten im Bereich von mehreren Jahren [1]. Die Therapieziele sind in fortgeschrittenen Krankheitsstadien des Lungenkarzinoms in der Regel – in Abhängigkeit von der Patientenpräferenz – auf die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit sowie die Reduktion krankheitsbedingter Symptome bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität ausgerichtet.

Übersicht Epidemiologie / Histologie / Stadien

Einen Gesamtüberblick über das Lungenkarzinom mit dem Anteil an NSCLC, den verschiedenen histologischen Subtypen bzw. Stadien zum Zeitpunkt der Diagnose liefert Abbildung 3-3:

Neu diagnostiziertes Lungenkarzinom				
NSCLC, 80% - 90%^a				
Histologische Subtypen NSCLC in 11 europäischen Ländern (April 2009 bis Februar 2011; FRAME-Studie)^b				
nicht-plattenepithelial, 72%			Plattenepithelkarzinom 24,4%	Andere 3,4%
Adenokarzinom 55,8%	Großzelliges Karzinom 5,4%	NSCLC NOS 11,0%		
Histologisch diagnostizierte Subtypen NSCLC in 11 Ländern in Europa, Nordamerika und Australien (1973-1988 bis 2002; 35,44 Millionen Personen-Jahre)^c				
Adenokarzinom Männer: 20% - 44% Frauen: 27% - 54%	Großzelliges Karzinom Männer: 5% - 21% Frauen: 3% - 26%	Plattenepithelkarzinom Männer: 27% - 44% Frauen: 17% - 25%		
Histologisch diagnostizierte Subtypen NSCLC in 8 europäischen Ländern (2009; N = 3.508)^d				
Adenokarzinom 44%	Großzelliges Karzinom 7%	Plattenepithelkarzinom 29%		
Stadium bei Diagnose NSCLC, USA (2000 - 2008; N = 910.321)^e				
I 26%	II 8%	III 27%	IV 39%	
Stadium bei Diagnose NSCLC in Europa (EPICLIN-Lung-Studie; N = 3.508)				
I 8,8% IA, 3,5% IB, 5,3%	II 7,2% IIA, 2,3% IIB, 4,9%	III 30,3% IIIA, 11,6% IIIB, 18,7%	IV 48,6%	unbekannt 5,1%

Abbildung 3-3: Histologische Subtypen und Stadien zum Zeitpunkt der Diagnose beim NSCLC

Abkürzungen: NOS: Nicht anderweitig spezifiziert; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Quelle: ^aPlanchard [14], ^bSchnabel [73], ^cLortet-Tieulent [11], ^dCarrato [17], ^eSmall [74]

Die Angaben in Abbildung 3-3 sind nicht uneingeschränkt auf die deutsche Versorgungssituation übertragbar, setzen sich jedoch primär aus einer als repräsentativ zu betrachtenden Auswahl europäischer und US-amerikanischer Daten zusammen. Der NSCLC-Anteil an den Lungenkarzinomen wird hierbei mit 80 – 90% bemessen [14]. Basierend auf der europäischen FRAME-Studie ergibt sich ein Anteil der nicht-plattenepithelialen Histologie von 72% vs. 24% für die plattenepitheliale Histologie [73]. Dabei können Adenokarzinom-Raten zwischen 20 – 54% mit einem höheren Anteil bei Frauen nachgewiesen werden [11, 17]. Europäische Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose zu 48,6% in Stadium IV [17].

Zielpopulation

Die relevante Zielpopulation für Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib sind erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV) mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die eine Erstlinien-Therapie erhalten.

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.

Erstlinien-Therapie für Patienten mit NSCLC in Stadium IV

Gemäß der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) erhalten 35% – 40% der Patienten mit NSCLC erst in Stadium IV eine Erstdiagnose. Dies bedeutet, dass bei der Mehrzahl der Patienten nur eine palliative Therapie in Frage kommt, die die Symptome lindert und die Überlebenszeit verlängern soll. Eine kurative Therapie ist nur bei Patienten mit solitären Metastasen (z. B. Nebennieren-, ZNS-, Lungen-, Leber- oder Knochenmetastasen) möglich. In diesem Fall erfolgt eine Lokalthherapie des Primärtumors und der Metastasen, gefolgt von einer additiven Chemotherapie [1].

Früher richtete sich die Therapie bei Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC v. a. nach klinischen Kriterien wie z. B. dem Allgemeinzustand des Patienten und evtl. vorhandenen Komorbiditäten; aktuelle Empfehlungen dagegen berücksichtigen v. a. auch prädiktive histologische, immunhistochemische und genetische Marker. Beim Vorhandensein von aktivierenden Mutationen oder Translokationen (z. B. EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600) wird eine entsprechende zielgerichtete Therapie empfohlen. Sind diese genetischen Veränderungen nicht vorhanden, sollte eine immunhistochemische Untersuchung der Expression des Programmierten Zelltod-Liganden 1 (PD-L1, Programmed Death-Ligand 1) auf der Oberfläche von Tumorzellen erfolgen. PD-L1 ist ein Angriffspunkt für sogenannte Checkpoint-Inhibitoren. Die Expression von PD-L1 bietet die Möglichkeit, als Erstlinien-Therapie Programmierter Zelltod 1 (PD-1, Programmed Cell Death 1)-Antikörper (z. B. Pembrolizumab) als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie zu verabreichen [1, 3].

Die Art der Chemotherapie hängt von der Histologie des Tumors ab. Beim Nicht-Plattenepithelkarzinom wird eine Platin-haltige Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin) zusammen mit dem Drittgenerationszytostatikum Pemetrexed empfohlen, beim Plattenepithelkarzinom eine Platin-haltige Kombinationstherapie aus Carboplatin zusammen mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel [1].

Erstlinien-Therapie für NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen in Stadium IV

Für die Therapie eines Patienten mit metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR stehen mehrere Therapieoptionen zur Verfügung: Dies sind insbesondere die TKI, die Kombination aus TKI und Angiogenese-Hemmer und eine Platin-haltige Chemotherapie.

Platin-haltige Chemotherapie

In mehreren Phase-III-Studien wurde die Platin-haltige Chemotherapie bei Patienten mit aktivierenden Mutationen des EGFR mit den EGFR-TKI der ersten Generation Erlotinib und Gefitinib verglichen. Dabei demonstrierten die EGFR-TKI der ersten Generation eine überlegene Effektivität. Während das mediane PFS in den Chemotherapie-Behandlungsgruppen zwischen 4,6 und 6,3 Monaten lag, betrug dieses bei TKI-Behandlung zwischen 9,2 und 13,1 Monaten [75-79]. Analoge Ergebnisse wurden auch beim Vergleich der Platin-haltigen Chemotherapie mit EGFR-TKI der zweiten Generation wie Afatinib beobachtet. So wurde mit Afatinib in der LUX-Lung 3-Studie bei Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R in der Erstlinien-Therapie ein medianes PFS von 13,6 Monaten beobachtet, während das mediane PFS im Chemotherapie-Behandlungsarm (Cisplatin-Pemetrexed) lediglich 6,9 Monate erreichte [80]. Der Unterschied beider Arme war statistisch signifikant. Gleiches gilt auch für die Zweitlinien-Therapie beim Vergleich der Platin-haltigen Chemotherapie mit einem TKI. In der AURA 3-Studie demonstrierte Osimertinib in der Zweitlinien-Therapie bei Patienten mit Substitution der Aminosäure Threonin durch Methionin an Position 790 (T790M-positive Patienten) ein medianes PFS von 10,1 Monaten während im Chemotherapie-Behandlungsarm 4,4 Monate erreicht wurden [81].

Bei der Bewertung der für NSCLC-Patienten mit aktivierenden Mutationen des EGFR zur Verfügung stehenden Therapieoptionen muss auch die Belastung des Patienten durch die Nebenwirkungen der Therapie berücksichtigt werden. Die zytotoxische Chemotherapie geht mit erheblichen Nebenwirkungen einher [1]. Die Chemotherapie wird im Vergleich zu TKI generell schlechter toleriert. So betrug die Rate an Grad 3/4 unerwünschten Ereignissen (UE) in der EURTAC-Zulassungsstudie 45% für Erlotinib und 67% für den Chemotherapie-Behandlungsarm. Für Gefitinib wurden in der analogen Zulassungsstudie 28,7% UE Grad 3/4 und für den Chemotherapie-Behandlungsarm 61% berichtet [75].

In der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie des Lungenkarzinoms stellt eine Chemotherapie folgerichtig keine Option in der Erstlinien-Therapie von Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen dar [3].

Die geringere Wirksamkeit bei höherer Toxizität der Chemotherapie im Vergleich zu TKI hat unmittelbare Konsequenzen für die Therapieplanung und insbesondere für die Planung der Sequenz der verschiedenen Therapielinien bei der Behandlung des metastasierten NSCLC bei Patienten mit aktivierenden Mutationen des EGFR. Ziel der Therapie ist, den Einsatz einer Chemotherapie zu vermeiden oder nur dann in Erwägung zu ziehen, wenn alle anderen wirksameren und weniger toxischen Therapieoptionen erschöpft sind.

Tyrosinkinase-Inhibitoren

Für die Erstlinien-Behandlung der NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen stehen laut Zulassung die TKI der ersten und zweiten Generation wie Erlotinib, Gefitinib, Afatinib und Dacomitinib zur Verfügung und sind aus den genannten Gründen einer Platinhaltigen Chemotherapie vorzuziehen [82-85]. Die TKI führten im Vergleich zur Behandlung mit Platinhaltiger Chemotherapie zu einer Verlängerung des PFS, die Ansprechraten liegen bei 60% bis 80% [75-80, 86-89].

Eine Therapie mit den genannten Wirkstoffen geht mit typischen UE von TKI einher, dazu gehören u. a. Durchfall, Hautausschlag und Paronychie [75, 76, 78, 90]. Grundsätzlich sind diese UE zwar gut handhabbar, dennoch führt die Behandlung mit diesen Wirkstoffen in einigen Fällen zu Therapieabbrüchen (Erlotinib: 1% - 13%; Gefitinib: 7% - 16%; Afatinib: 6% - 8%) [75-78, 80, 87, 88].

Aufgrund des in Phase-III-Studien gezeigten und im Vergleich zur Platinhaltigen Chemotherapie signifikant besseren progressionsfreien Überlebens und der besseren Ansprechraten bei gleichzeitig geringerer Toxizität sind Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) in der Erstlinien-Therapie des metastasierten NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen Standard [82-85]. Einen Überblick über eine Auswahl der relevanten Studien einschließlich der durch die TKI erreichten Effektivitätsvorteile gegenüber einer Chemotherapie gibt Tabelle 3-4. Ergänzend sind in dieser Tabelle auch wichtige Phase-III-Studien aufgeführt, in denen TKI im direkten Vergleich mit anderen TKI untersucht wurden.

Tabelle 3-4: Phase-III-Studien zu TKI in der Erst- und Zweitlinien-Therapie von NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Studie	TKI vs. Vergleichstherapie	Anzahl der Patienten mit aktivierenden EGFR Mutationen	Ansprechraten vs. Komparator (%)	Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) HR [95%-KI] p-Wert	Medianes Gesamtüberleben (Monate) HR [95%-KI] p-Wert
<i>TKI in der Erstlinien-Therapie bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen</i>					
<i>NEJGSG002</i> [79, 91]	Gefitinib vs. Paclitaxel + Carboplatin	228	74 vs. 31%	10,8 vs. 5,4 0,30 [0,22; 0,41] 0,001	27,7 vs. 26,6 0,887 [0,634; 1,241] 0,483
<i>WJTOG3405</i> [77, 92]	Gefitinib vs. Docetaxel + Cisplatin	172	62 vs. 32%	9,2 vs. 6,3 0,489 [0,336; 0,710] <0,0001	34,8 vs. 37,3 1,252 [0,883; 1,775] 0,2070
<i>OPTIMAL</i> [78, 89]	Erlotinib vs. Gemcitabin + Carboplatin	154	83 vs. 36%	13,1 vs. 4,6 0,16 [0,10; 0,26] <0,0001	22,8 vs. 27,2 1,19 [0,83; 1,71] 0,2663

Studie	TKI vs. Vergleichstherapie	Anzahl der Patienten mit aktivierenden EGFR Mutationen	Ansprechrate Verum vs. Komparator (%)	Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) HR [95%-KI] p-Wert	Medianes Gesamtüberleben (Monate) HR [95%-KI] p-Wert
<i>EURTAC</i> [76]	Erlotinib vs. Standard Chemotherapie	173	56 vs. 15%	9,7 vs. 5,2 0,37 [0,25; 0,54] <0,0001	19,3 vs. 19,5 1,04 [0,65; 1,68] 0,87
<i>Lux-Lung 3</i> [80, 93]	Afatinib vs. Pemetrexed + Cisplatin	307 ^a	56 vs. 23%	13,6 vs. 6,9 0,47 [0,34; 0,65] <0,001	31,6 vs. 28,2 0,78 [0,58; 1,06] 0,11
<i>Lux-Lung 6</i> [87, 93]	Afatinib vs. Gemcitabin + Cisplatin	324	67 vs. 23%	11,0 vs. 5,6 0,28 [0,20; 0,39] <0,0001	23,6 vs. 23,5 0,83 [0,62; 1,09] 0,18
<i>FLAURA</i> [94, 95]	Osimertinib vs. EGFR TKI (Gefitinib oder Erlotinib)	556	80 vs. 76%	18,9 vs. 10,2 0,46 [0,37; 0,57] <0,0001	38,6 vs. 31,8 0,799 [0,641; 0,997] 0,0462
<i>TKI in der Zweitlinien-Therapie bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen</i>					
<i>AURA3</i> [96]	Osimertinib vs. Pemetrexed + Cisplatin/ Carboplatin	419	71 vs. 31%	10,1 vs. 4,4 0,30 [0,23; 0,41] <0,001	NB vs. NB 0,72 [0,48; 1,09] 0,121
Abkürzungen: Del 19: Deletion in Exon 19; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; k.A.: Keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858; NB: Nicht berechenbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; T790M: Substitution der Aminosäure Threonin durch Methionin an Position 790; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor. a: In der Publikation von Sequist et al. wird die Anzahl der Patienten mit N=308 berichtet.					

Die in Tabelle 3-4 aufgeführten TKI werden laut den DGHO-Leitlinien zur Behandlung des metastasierten NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen empfohlen [1]. Für Osimertinib erfolgte eine Erweiterung der Zulassung für die Erstlinien-Behandlung des metastasierten NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen im Juni 2018 basierend auf den Ergebnissen der FLAURA-Studie [94, 95]. Osimertinib zeigte im Vergleich zu den TKI der ersten Generation, Erlotinib und Gefitinib, eine in diesem Setting bis zu diesem Zeitpunkt nicht da gewesene signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (primärer Endpunkt) und ein günstigeres Toxizitätsprofil. Aufgrund der im Vergleich zu den anderen TKI verbesserten Effektivität stellt Osimertinib eine wichtige Behandlungsoption dar.

Bei quasi allen behandelten Patienten schreitet die Erkrankung unter der Erstlinien-Therapie mit TKI weiter fort [75, 76, 80]. Wie aus den in Tabelle 3-4 zitierten Studien ersichtlich, wird

mit einer TKI-Erstlinien-Therapie ein medianes progressionsfreies Überleben von ca. 9,2 – 18,9 Monaten erzielt. Eine Progression ist in der Regel verbunden mit der Entwicklung einer Resistenz gegenüber den eingesetzten TKI [1]. In vielen Fällen sind Patienten mit einer Resistenz nicht mehr mit weiteren zielgerichteten TKI behandelbar. Die Leitlinien der DGHO empfehlen in dieser Situation eine Platin-haltige Chemotherapie. Eine Besonderheit stellt in diesem Kontext die durch eine T790M-Mutation bedingte Resistenzentwicklung dar. Bei den Patienten, die in der Erstlinien-Therapie unter einem TKI der ersten oder zweiten Generation aufgrund einer T790M-Mutation einen Progress erleiden, ist Osimertinib als TKI der dritten Generation der einzige zielgerichtete, wirksame und von den Leitlinien [1] empfohlene Wirkstoff für die Zweitlinien-Therapie (Zulassung im Februar 2016) [96].

Die Möglichkeit, nach Resistenzentwicklung und Tumorprogression unter Therapie mit TKI der ersten und zweiten Generation mit Osimertinib einen weiteren TKI einzusetzen, ist von besonderer Bedeutung: Den Patienten mit einer T790M-Mutation kann mit Osimertinib eine im Vergleich zur Chemotherapie effektivere und weniger toxische, zielgerichtete Behandlung angeboten und auf diese Weise eine Chemotherapie möglichst lange hinausgezögert werden. So wurde in der AURA 3-Studie, in der Osimertinib in der Zweitlinien-Therapie mit einer Chemotherapie aus Pemetrexed und Carboplatin bei Patienten mit einer T790M-Mutation verglichen wurde, von einer statistisch signifikanten Verbesserung der Ansprechrate (71 vs. 31%) und von einer statistisch signifikanten Verbesserung des primären Endpunktes progressionsfreies Überleben (10,1 vs. 4,4 Monate) bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit (Anteil der Patienten mit einer Toxizität \geq Grad 3 Osimertinib vs. Chemotherapie 23 vs. 47%) berichtet [81].

Da der TKI Osimertinib auch zunehmend in der Erstlinie eingesetzt wird, fehlen in der Zweitlinie für Patienten, die durch eine T790M-Mutation gegen andere TKI resistent geworden sind, zielgerichtete Therapie-Alternativen. Bei einem Tumorprogress unter Osimertinib ist eine Platin-haltige Chemotherapie die einzige Option für die nächste Therapielinie, da in der Regel eine mit TKI nicht mehr therapierbare Resistenz vorliegt [1].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Ramucirumab

In der Studie RELAY zeigte die Kombination von Ramucirumab und Erlotinib gegenüber Placebo und Erlotinib statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile unter anderem im progressionsfreien Überleben und in der Dauer des Ansprechens. Bis auf die Gesamtrate der schwerwiegenden UE (CTCAE-Grad \geq 3) waren die Gesamtraten an UE, an SUE und an UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, in beiden Studienarmen vergleichbar; spezifische UE waren gut handhabbar.

Mit Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib steht damit eine effektive Therapieoption für die Erstlinien-Therapie zur Verfügung (siehe Tabelle 3-4).

Die ausgeprägte Wirksamkeit der Kombinationstherapie von Ramucirumab und Erlotinib bietet zudem den Vorteil eines gut abgestimmten Gesamttherapieplans unter Berücksichtigung sequenzieller zielgerichteter Therapieoptionen. So besteht bei Einsatz von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib in der Erstlinien-Therapie die Möglichkeit, bei Patienten, deren

Tumor aufgrund einer erworbenen T790M-Mutation progredient wird, Osimertinib in der Zweitlinie einzusetzen. Damit bietet sich der Vorteil, diese Patienten mit zwei effektiven zielgerichteten Therapiestrategien sequentiell zu behandeln und damit eine weniger effektive und toxischere Chemotherapie hinauszuzögern. Eine T790M-Mutation kann bei 30–65% der Patienten, die während einer Therapie mit EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation einen Progress zeigen, nachgewiesen werden [97-99]. In der Studie RELAY trat bei 43% der Patienten unter Behandlung mit Ramucirumab + Erlotinib eine T790M-Mutation auf. Die Mutationsrate ist damit ähnlich wie in der Literatur für eine Monotherapie mit TKI berichtet [100]. Somit steht für etwa die Hälfte der Patienten, die Ramucirumab + Erlotinib als Erstlinien-Therapie erhalten, in der Zweitlinien-Therapie mit Osimertinib anstelle einer Chemotherapie eine zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung [1, 36, 101, 102].

Nicht alle Patienten, die an einem NSCLC mit einer aktivierenden EGFR-Mutation erkrankt sind, profitieren in gleichem Maße von einer zielgerichteten Therapie, da Tumore je nach Art der aktivierenden EGFR-Mutation unterschiedlich sensitiv auf zielgerichtete Wirkstoffe ansprechen. Diese Situation gilt insbesondere für Patienten mit L858R.

In den Subgruppenanalysen von großen Phase-III-Studien zu TKI, wie der EURTAC für Erlotinib [76], der IPASS für Gefitinib [103] oder der Lux-Lung 3- bzw. der Lux-Lung 6-Studie für Afatinib [80, 87, 93], wurde für Patienten mit L858R im Vergleich mit Patienten del 19 ein kürzeres medianes progressionsfreies Überleben (primärer Endpunkt) berichtet (Tabelle 3-5). Folglich leitet sich für Patienten mit NSCLC und aktivierenden EGFR-Mutationen, die weniger gut auf die bisher verfügbaren TKI ansprechen, ein zusätzlicher therapeutischer Bedarf ab.

Tabelle 3-5: Phase-III-Studien zu TKI in der Erstlinien-Therapie von NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen – Ergebnisse getrennt nach Mutationstyp

Studie	TKI vs. Vergleichstherapie	Anzahl der Patienten mit aktivierenden EGFR Mutationen	Medianes progressionsfreies Überleben (Monate)	
			Deletion in Exon 19	Exon 21 L858R
			HR [95%-KI]	p-Wert
<i>Mutationstyp</i>			Deletion in Exon 19	Exon 21 L858R
<i>EURTAC [83]</i>	Erlotinib vs. Standard Chemotherapie	173	11,0 vs. 4,6 0,30 [0,18; 0,50] <0,0001	8,4 vs. 6,0 0,55 [0,29; 1,02] 0,0539
<i>Lux-Lung 3 [75]</i>	Afatinib vs. Pemetrexed + Cisplatin	307	13,8 vs. 5,6 0,26 [0,17; 0,42] <0,0001	10,8 vs. 8,1 0,75 [0,48; 1,19] 0,2191
<i>Lux-Lung 6 [75]</i>	Afatinib vs. Gemcitabin + Cisplatin	324	13,1 vs. 5,6 0,20 [0,13; 0,33] <0,0001	9,6 vs. 5,6 0,31 [0,19; 0,52] <0,0001

Studie	TKI vs. Vergleichstherapie	Anzahl der Patienten mit aktivierenden EGFR Mutationen	Medianes progressionsfreies Überleben (Monate)	
			HR [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
<i>Mutationstyp</i>			Deletion in Exon 19	Exon 21 L858R
<i>IPASS [97]</i>	Gefitinib vs. Paclitaxel + Carboplatin	168	11,0 vs. 6,9 0,43 [0,25, 0,73] 0,0018	8,6 vs. 7,7 0,81 [0,47, 1,41] 0,453
<i>FLAURA [87]</i>	Osimertinib vs. Gefitinib oder Erlotinib	556	21,4 vs. 11,0 0,43 [0,32–0,56] <0,001	14,4 vs. 9,5 0,51 [0,36–0,71] <0,001

Abkürzungen: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor.

Auch in der S3-Leitlinie wird im Hinblick auf den Einsatz von Afatinib zwischen Patienten mit del 19 bzw. L858R differenziert [3]. In der hier zitierten EURTAC- bzw. Lux-Lung 3- und Lux-Lung 6-Studie lag der Anteil der Patienten mit L858R bei 34, 40 und 38%.

Die in der Literatur für TKI beschriebenen Unterschiede bezüglich des progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit L858R im Vergleich zu Patienten del 19 sind in der Studie RELAY für die Kombination aus Ramucirumab und Erlotinib nicht beobachtet worden [100]. Für die Patienten mit del 19 wurde für den primären Endpunkt ein medianes PFS von 19,6 vs. 12,5 Monate (HR [95%-KI] 0,651 (0,469; 0,903), p=0,0098) und für Patienten mit L858R ein medianes PFS von 19,4 vs. 11,2 Monaten (HR [95%-KI] 0,618 (0,437; 0,874), p=0,0060) zugunsten von Ramucirumab + Erlotinib berichtet. Beide Ergebnisse erreichten statistische Signifikanz.

Der Einsatz der Kombination aus Ramucirumab und Erlotinib in der Erstlinie erlaubt es, Patienten mit Tumorprogress bei Auftreten einer T790M-Mutation in der Zweitlinie mit Osimertinib zu behandeln. Für diese Patienten kann dadurch der Einsatz einer im Vergleich toxischeren und weniger wirksamen Chemotherapie verzögert werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit L858R, da diese Patientengruppe von Ramucirumab + Erlotinib im gleichen Maße profitiert wie die Patienten mit del 19.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in

anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das Anwendungsgebiet von Ramucirumab (Cyramza®) in Kombination mit Erlotinib umfasst nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen [104].

Das Lungenkarzinom wird gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, *German Modification* (ICD-10-GM), unter der Kategorie C34 („Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“) kodiert [2].

Internationale Daten für das Lungenkarzinom

Das Lungenkarzinom stellt mit 2,09 Millionen neuen Fällen im Jahr 2018 weltweit die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung und gleichzeitig die häufigste Krebstodesursache (1,76 Millionen Todesfälle, entsprechend 18,4% aller Krebssterbefälle) dar [105]. Von den 2,09 Millionen Neuerkrankungen entfielen 1,37 Millionen auf Männer und 0,73 Millionen auf Frauen.

Epidemiologische Maßzahlen für das Lungenkarzinom in Deutschland

Als Hauptquelle für die epidemiologischen Maßzahlen (Inzidenz, Prävalenz und Sterbefälle) zum Lungenkarzinom in Deutschland werden Datenbankabfragen beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI sowie der gemeinsam mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) zweijährlich publizierten Berichte „Krebs in Deutschland“ herangezogen. Der aktuelle Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ basiert auf Daten bis zum Jahr 2016 [6].

Für Deutschland liegen spezifisch zu Patienten mit metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR, die eine Erstlinien-Therapie erhalten, keine bundesweiten epidemiologischen Daten vor, daher beziehen sich die allgemeinen Darstellungen zur Prävalenz, Inzidenz und Mortalität zunächst auf das Lungenkarzinom insgesamt. Auf dieser Basis wird mit Hilfe zusätzlicher Angaben aus Publikationen zu Beobachtungs- und Registerstudien die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet abgeleitet.

Die epidemiologischen Maßzahlen für Lungenkrebs in Deutschland für die Jahre 2010 bis 2016 sind in Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7 dargestellt. Im Jahr 2016 erkrankten 21.464 Frauen und 35.916 Männer in Deutschland an bösartigen Tumoren der Bronchien und der Lunge (C34), die Anzahl der Sterbefälle lag bei 16.471 Frauen und 29.305 Männern [4, 5].

Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen der Bronchien und der Lunge (C34) in den Jahren von 2010 bis 2016

Diagnose	Geschlecht	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<i>Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland</i>								
Bronchien und Lunge (C34)	weiblich	17.766	18.163	18.695	19.593	20.234	21.432	21.464
Bronchien und Lunge (C34)	männlich	36.302	36.224	35.882	36.777	36.390	36.812	35.916
	Gesamt	54.068	54.387	54.577	56.370	56.624	58.244	57.380
<i>Mortalität, Fallzahlen in Deutschland</i>								
Bronchien und Lunge (C34)	weiblich	13.615	14.281	14.738	15.129	15.513	15.870	16.471
Bronchien und Lunge (C34)	männlich	29.357	29.627	29.695	29.684	29.536	29.354	29.305
	Gesamt	42.972	43.908	44.433	44.813	45.049	45.224	45.776
Abkürzungen; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten								
Quelle: ZfKD Online-Datenbank, Datenstand: 31.07.2019 [4, 5]								

In Abbildung 3-4 sind die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten (nach Europabevölkerung bzw. Europastandard) jeweils pro 100.000 Personen dargestellt. Die Erkrankungs- und Sterberaten entwickeln sich bei beiden Geschlechtern gegenläufig. Seit Ende der 1990er Jahre stiegen sie bei den Frauen kontinuierlich an, wohingegen die Raten der Männer im gleichen Zeitraum zurückgingen. Diese unterschiedliche Entwicklung kann auf eine bereits länger zurückliegende Veränderung der Rauchgewohnheiten zurückgeführt werden und wird sich vermutlich noch weiter fortsetzen [6].

Obwohl die Inzidenzrate bei den Männern in den letzten Jahren abnahm, stieg die absolute Anzahl von Neuerkrankungen aufgrund der demografischen Entwicklung in Deutschland bis 2010 leicht an, um dann auf etwa gleichem Niveau zu bleiben (siehe Abbildung 3-5). Bei den Frauen führten die Zunahme der Inzidenzrate und die demografische Entwicklung insgesamt zu einer Zunahme der Zahl der Neuerkrankungen (siehe Tabelle 3-6 und Abbildung 3-5).

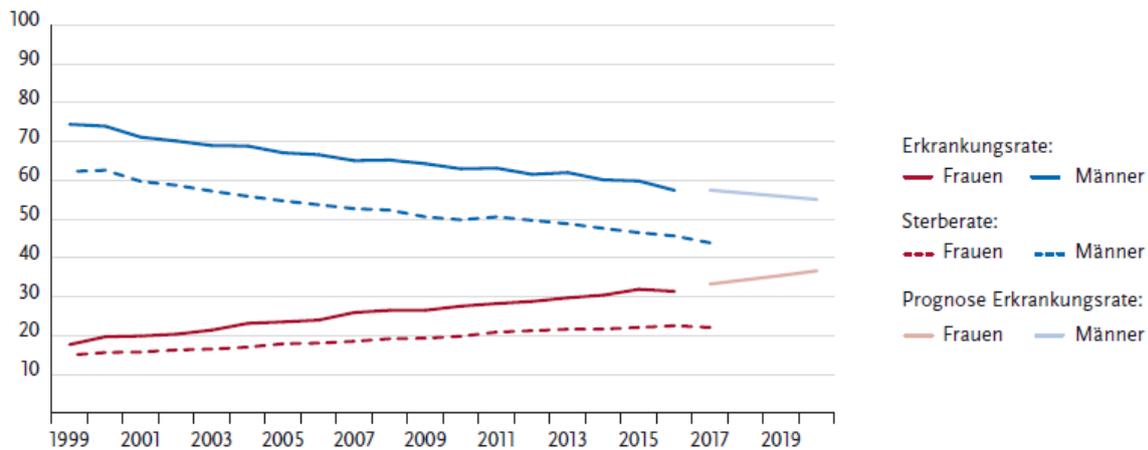


Abbildung 3-4: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020 (je 100.000, alter Europastandard)

Quelle: [6]

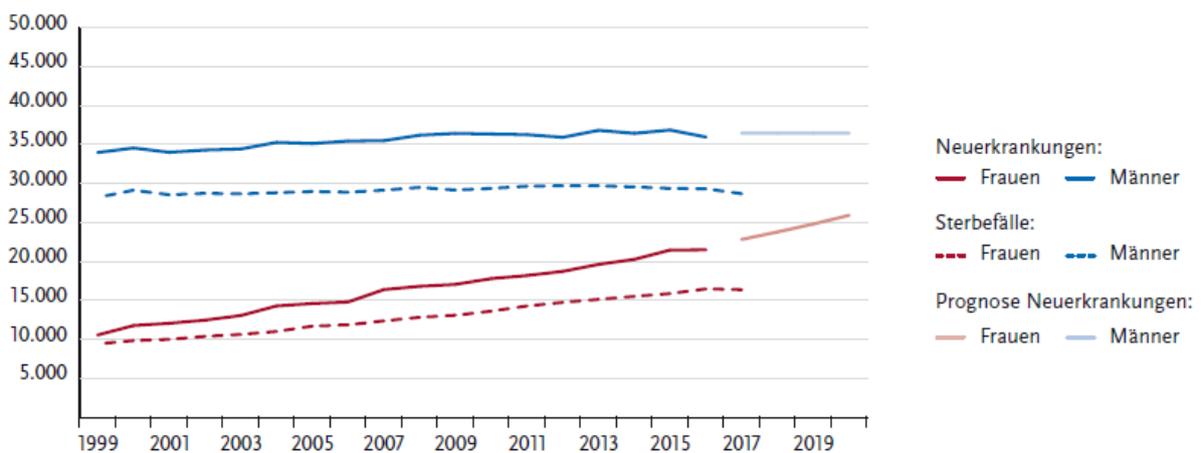


Abbildung 3-5: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020

Quelle: [6]

Prävalenz

Die 5-Jahres-Prävalenz beim Lungenkarzinom liegt nach Angaben des RKI im Jahr 2016 in Deutschland bei 38.151 Frauen und 58.264 Männern (gesamt: 96.415) (siehe Tabelle 3-7).

Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet in diesem Zusammenhang die Zahl der zu einem gegebenen Stichtag lebenden Personen (hier 31.12.2016), die innerhalb der fünf vorhergehenden Jahre neu an bösartigen Tumoren der Lunge erkrankt sind. Berechnet wurde die Prävalenz nach der

Methode von Pisani aus den geschätzten Inzidenzraten für Deutschland und den absoluten Überlebensraten [6].

Tabelle 3-7: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Bronchien, der Lunge oder der Trachea in den Jahren von 2010 bis 2016

Diagnose	Geschlecht	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Lunge (C33-C34) ^a	weiblich	30.626	32.306	33.215	34.349	35.575	37.100	38.151
Lunge (C33-C34) ^a	männlich	57.625	58.889	58.590	58.770	58.609	58.722	58.264
Lunge (C33-C34) ^a	Gesamt	88.251	91.195	91.805	93.119	94.184	95.822	96.415

Abkürzungen; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten
^a Bei den Angaben zur Prävalenz werden die bösartigen Neubildungen der Trachea (C33) miteinbezogen. Die Fallzahlen bösartiger Neubildungen der Trachea sind allerdings sehr gering und daher vernachlässigbar.
 Quelle: ZfKD Online-Datenbank, Datenstand: 31.07.2019 [106]

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.

Um für die nächsten fünf Jahre die zu erwartende Änderung der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz zu prognostizieren, werden die Angaben des ZfKD im RKI herangezogen. Basierend auf den derzeit verfügbaren Daten der Jahre 2010 bis 2016 erfolgt eine Extrapolation der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz bis zum Jahr 2025. Die Extrapolation erfolgt in Anlehnung an das Vorgehen im Verfahren zu Osimertinib in der Erstlinien-Behandlung des NSCLC und ermöglicht somit eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der G-BA legt in den entsprechenden Tragenden Gründen die so prognostizierte Inzidenz der weiteren Herleitung der Patientenzahlen zugrunde [107].

Extrapolation der Patientenzahlen

Aus den Daten der Jahre 2010 bis 2016 werden die jeweiligen jährlichen Steigerungsraten ermittelt und anschließend der Mittelwert gebildet:

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

Daraus ergeben sich für die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz mittlere Steigerungsraten von 1,01% und 1,49% (gerundet auf zwei Nachkommastellen).

Unter der Annahme einer gleichbleibenden Wachstumsrate werden die Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz anschließend für die nächsten Jahre linear fortgeschrieben:

$$\begin{aligned} & \text{Fallzahl vorheriges Jahr} \times (1 + \text{mittlere jährliche Steigerungsrate}) \\ & = \text{Fallzahl des jeweils betrachteten Jahres} \end{aligned}$$

Tabelle 3-8: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (C33-C44) in den Jahren 2020 bis 2025

	Jahr	Inzidenz (C34)	5-Jahres-Prävalenz (C33-C34) ^b
Historische RKI-Daten (ZfKD)	2010	54.068	88.251
	2011	54.387	91.195
	2012	54.577	91.805
	2013	56.370	93.119
	2014	56.624	94.184
	2015	58.244	95.822
	2016	57.380	96.415
Prognose ^a	2020	59.731	102.290
	2021	60.333	103.813
	2022	60.942	105.360
	2023	61.557	106.929
	2024	62.178	108.522
	2025	62.805	110.139

Abkürzungen: RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

^a Fortschreibung der historischen Zahlen des RKI mit Hilfe der ungerundeten mittleren jährlichen Steigerungsrate aus den Jahren 2010 bis 2016 (Inzidenz: 1,01%, 5-Jahres-Prävalenz: 1,49%). Die prognostizierten Patientenzahlen wurden auf ganze Zahlen gerundet. Die Berechnungen sind jeweils mit den nicht-gerundeten Werten erfolgt.

^b Bei den Angaben zur Prävalenz werden die bösartigen Neubildungen der Trachea (C33) miterfasst. Die Fallzahlen bösartiger Neubildungen der Trachea sind allerdings sehr gering und daher vernachlässigbar.

Quelle: [4, 5, 106]

Unter der Annahme einer mittleren jährlichen Steigerungsrate der Inzidenz von 1,01% ergeben sich 59.731 Neuerkrankungen für das Jahr 2020. Bis zum Jahr 2025 ist ein leichter Anstieg der Anzahl der neuerkrankten Patienten auf 62.805 zu erwarten (Tabelle 3-8).

Unter der Annahme einer mittleren jährlichen Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz von 1,49% lässt sich für das Jahr 2020 eine 5-Jahres-Prävalenz von 102.290 Patienten und für das Jahr 2025 von 110.139 Patienten prognostizieren.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich

das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)		Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib zur Erstlinien- Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen	Teilpopulation A: Patienten mit den aktivierenden EGFR- Mutationen del 19 oder L858R	576 – 1.953	505 – 1.712
	Teilpopulation B: Patienten mit anderen aktivierenden EGFR- Mutationen als del 19 oder L858R	74 – 316	65 – 277
Abkürzungen: Del 19: Deletion in Exon 19; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858 des EGFR; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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.

Für Deutschland liegen zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib, „erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die eine Erstlinien-Therapie erhalten“, keine öffentlichen Daten vor. Daher wird die Zielpopulation im Folgenden schrittweise hergeleitet. Die Herleitung der Patientenzahlen erfolgt analog zum vom G-BA beschriebenen Vorgehen zur Ermittlung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet [107]. Die prognostizierte Inzidenz des Lungenkarzinoms im Jahr 2020 wird als Grundlage der Berechnungen herangezogen.

Für das Jahr 2020 ergibt sich eine Anzahl von 59.731 Patienten, die neu am Lungenkarzinom erkranken (siehe Tabelle 3-8).

Über sieben Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt (siehe auch Tragende Gründe Osimertinib und Dacomitinib [107, 108]):

- Schritt 1 Ermittlung des Anteils der NSCLC-Patienten
- Schritt 2 Ermittlung des Anteils der NSCLC-Patienten in Stadium IV
- Schritt 3 Ermittlung des Anteils der Patienten, die eine Erstlinien-Therapie erhalten
- Schritt 4 Ermittlung des Anteils der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen
- Schritt 5 **Teilpopulation A:** Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R
- Schritt 6 **Teilpopulation B:** Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R
- Schritt 7 Berechnung des Anteils der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Schritt 1: Ermittlung des Anteils der NSCLC-Patienten

Entsprechend der Zulassung ist die Kombination von Ramucirumab mit Erlotinib zur Behandlung von Patienten mit NSCLC indiziert. Zur Ermittlung des Anteils der Patienten nach histologischem Subtyp werden Angaben aus Registeranalysen herangezogen.

Die Analyse der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) stellt die umfangreichste Auswertung deutscher klinischer Krebsregister dar. Diese Daten stammen aus 32 klinischen Krebsregistern aus 15 Bundesländern. Die aktuelle Auswertung der ADT erfasst für das Jahr 2014 insgesamt 14.059 Männer und 7.416 Frauen mit Lungenkarzinom. Diese Stichprobe entspricht etwa 39% der jährlichen Neuerkrankungen [109]. Von den zwischen 2000 und 2016 erfassten Patienten lagen für 279.235 Patienten Angaben zum histologischen Subtyp vor. Demnach waren 46.901 Patienten vom SCLC betroffen, was einem Anteil von 16,8% entspricht. Die übrigen histologischen Subtypen (Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, großzelliges Karzinom, Karzinoid, sonstige nicht-kleinzellige Karzinome) ergeben demnach zusammen 83,2% [109].

Zusätzlich werden die Daten des TRM sowie eine Registeranalyse des Tumorregisters Lungenkarzinom (TLK) berücksichtigt [110, 111]. Die Angaben des TLK sind nicht öffentlich zugänglich und wurden dem Dossier zu Nintedanib (Vorgangsnummer 2015-01-01-D-147) entnommen. Der Datensatz des TRM umfasst für die Auswertungen nach Histologie-Typ insgesamt 22.895 Patienten aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2016, von 21.552 dieser

Patienten liegen Angaben zur Tumorhistologie vor. Der Anteil der Patienten mit NSCLC liegt bei 79,64% [111].

Neben den Registeranalysen werden die Ergebnisse des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der Zielpopulation der GKV herangezogen [112]. Das ZfKD führt die Daten der epidemiologischen Landeskrebsregister für bundesweite Auswertungen zusammen und kann diese Daten Dritten auf Antrag zur Verfügung stellen (Scientific Use File). Von den Fallmeldungen mit erstdiagnostiziertem Lungenkarzinom in den Jahren 2009 bis 2014 (n = 261.707; nicht nur über Todesbescheinigungen identifizierte Fälle) ermittelt das IQWiG einen Anteil von ca. 73,6% bis ca. 83,6% mit NSCLC [112]. Diese Spanne umfasst die Angaben aus den Registeranalysen von ADT, TLK und TRM.

Der Anteil der NSCLC-Patienten an allen Patienten mit Lungenkarzinom wird in Tabelle 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-10: Anteil der Patienten mit NSCLC

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	Gesamtzahl Patienten	Anteil der Patienten mit NSCLC
ADT 2018 [109]	Registeranalyse (2000-2016)	Lungenkarzinom	279.235 ¹	83,2% ²
TLK 2014 [110]	Registeranalyse (2009-2014)	Lungenkarzinom	2.315	80,3%
TRM 2018 [111]	Registeranalyse (1998-2016)	Lungenkarzinom	21.552 ³	79,64% ⁴
IQWiG 2019 [112]	Scientific Use Files des ZfKD (2009-2014)	Lungenkarzinom	261.707 ⁵	73,6% - 83,6%

ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TLK: Tumorregister Lungenkarzinom; TRM: Tumorregister München

¹ Dies entspricht der Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom, die in dem Zeitraum von 2000 bis 2016 im Register erfasst wurden und für die Angaben zur Histologie vorlagen (Gesamt 296.736 abzüglich 17.501 Patienten ohne Angabe).

² Herleitung auf Basis verfügbarer Daten: $100\% - [\text{Anzahl der Patienten mit SCLC (n=46.901)} / \text{Gesamtzahl der Patienten mit Angaben zur Histologie (n=279.235)}] = 83,2\%$

³ Dies entspricht der Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom, die im Zeitraum von 1998 bis 2016 im Register erfasst wurden und für die Angaben zur Histologie vorlagen.

⁴ Herleitung auf Basis verfügbarer Daten: $100\% - [\text{Anzahl der Patienten mit SCLC (n=4.389)} / \text{Gesamtzahl der Patienten mit Angaben zur Histologie (n=21.552)}] = 79,64\%$

⁵ Nicht-Death Certificate Only (DCO)-Fälle (Nicht nur über Todesbescheinigungen identifizierte Fälle)

Folglich wird ein minimaler Wert von 73,6% und ein maximaler Wert von 83,6% – entsprechend 43.962 bis 49.935 Patienten – für die Ermittlung der NSCLC-Patienten aus der

Gesamtzahl der Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2020 (Inzidenz 2020: 59.731) angenommen und für die weiteren Berechnungsschritte verwendet.

Schritt 2: Ermittlung der NSCLC-Patienten in Stadium IV

Entsprechend der Zulassung ist die Kombination von Ramucirumab mit Erlotinib zur Behandlung von Patienten im metastasierten Stadium des NSCLC indiziert. Dies entspricht Stadium IV nach UICC-Klassifikation. Zur Ermittlung des Anteils der Patienten in Stadium IV werden die Krebsregisterdaten der ADT [109], die Ergebnisse der EPICLIN-Lung-Studie [17] und einer Beobachtungsstudie – Studie von Boch et al. (2013) [40] - herangezogen.

In der Analyse der ADT aus dem Jahr 2018, die 238.523 Patienten mit Lungenkarzinom und bekanntem UICC-Stadium aus den Jahren 2000-2016 einschließt, lag der Anteil der Patienten mit Lungenkarzinom in Stadium IV bei 54,34% [109]. In der multinationalen europäischen EPICLIN-LUNG-Beobachtungsstudie wurden insgesamt 513 deutsche Patienten aus zehn verschiedenen Zentren eingeschlossen. Von diesen Patienten wurden 41,3% in Stadium IV diagnostiziert [17]. In einer Beobachtungsstudie, die zwischen 2009 und 2010 in einer Klinik in Deutschland durchgeführt wurde, befanden sich 297 von 732 Patienten mit NSCLC bei Diagnose in Stadium IV, was einem Anteil von 40,6% entspricht [40]. Das IQWiG ermittelt auf Basis der identifizierten Fälle mit NSCLC einen Anteil von ca. 50,4% bis 51,8% [112].

Tabelle 3-11: Anteil der NSCLC-Patienten in Stadium IV

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	Gesamtzahl Patienten	Anteil der Patienten in Stadium IV
ADT 2018 [109]	Registeranalyse (2000-2016)	NSCLC	238.523 ¹	54,34%
Carrato 2015 [17]	Multizentrische Beobachtungsstudie EPICLIN-Lung NCT00831909 (2009-2010)	NSCLC	513 ²	41,3% ³
Boch 2013 [40]	Beobachtungsstudie (2009-2010)	NSCLC	732 ³	40,6%
IQWiG 2019 [112]	Scientific Use Files des ZfKD (2009-2014)	NSCLC	109.146 - 118.731 ⁴	50,4% - 51,8%

Abkürzungen: ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, UICC: Union for International Cancer Control

¹ Patienten mit bekanntem UICC-Stadium
² Anzahl der Patienten in deutschen Zentren
³ Bei 3,3% der Patienten wurde das Stadium als unbekannt angegeben
⁴ Patienten mit zugewiesenem UICC-Stadium für Unter- und Obergrenze der identifizierten Fälle mit NSCLC

Daraus ergibt sich eine Spanne für das UICC-Stadium IV von 40,6% bis 54,34% mit entsprechend 17.849 – 27.135 Patienten.

Schritt 3: Ermittlung der NSCLC-Patienten, die eine Erstlinien-Therapie erhalten

Entsprechend der Zulassung ist die Kombination von Ramucirumab mit Erlotinib zur Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten indiziert. Zur Ermittlung der Patienten, die eine Erstlinien-Therapie erhalten, werden die Daten des TLK und der EPICLIN-LUNG-Studie herangezogen.

In der multinationalen europäischen EPICLIN-LUNG-Beobachtungsstudie sind insgesamt 513 deutsche Patienten eingeschlossen. Von den 212 deutschen Patienten, die in Stadium IV diagnostiziert wurden, erhielten 76,9% eine Erstlinien-Therapie [17]. Dieser Wert wurde zur Berechnung der Untergrenze herangezogen. Als Obergrenze werden die Ergebnisse aus dem TLK-Register herangezogen, von insgesamt 1.858 Patienten erhielten 78,53% Patienten eine Erstlinien-Therapie [110].

Tabelle 3-12: Anteil der NSCLC-Patienten, die eine Erstlinien-Therapie erhalten

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	Gesamtzahl Patienten	Anteil Patienten, die eine Erstlinien-Therapie erhalten
TLK 2014 [110]	Registeranalyse (2009-2014)	NSCLC	1.858	78,53%
Carrato 2015 [17]	Multizentrische Beobachtungsstudie EPICLIN-Lung NCT00831909 (2009-2010)	NSCLC	513	76,9%

NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TLK: Tumorregister Lungenkarzinom

Demnach wird eine Erstlinien-Therapie in 76,9% bis 78,53% der Fälle durchgeführt, entsprechend ergeben sich daraus 13.726 – 21.309 Patienten für die Ableitung der Zielpopulation.

Schritt 4: Ermittlung des Anteils der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Entsprechend der Zulassung ist die Kombination von Ramucirumab mit Erlotinib zur Behandlung von Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen indiziert. Zur Bestimmung des Anteils von NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen werden eine Beobachtungsstudie von Boch et al. (2013), die REASON-Studie, und die Ergebnisse einer Auswertung von Routinedaten von Gahr et al. (2013) herangezogen.

Im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie, in der neu-diagnostizierte Fälle mit NSCLC erfasst und einer molekularen Analyse des EGFR und KRAS unterzogen wurden, zeigten 27 (4,9%) von insgesamt 552 NSCLC-Patienten eine Mutation des EGFR [40].

Eine weitere Quelle für die Häufigkeit von aktivierenden EGFR-Mutationen bei NSCLC-Patienten ist die REASON-Studie. Die REASON-Studie ist eine nicht-interventionelle, multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie, die im Auftrag von AstraZeneca

durchgeführt wurde. In dieser Registerstudie wurden Daten von 4.200 Patienten (≥ 18 Jahre) mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem NSCLC in Stadium IIIB / IV in Deutschland erhoben. Das primäre Ziel der Studie war es, Angaben über die Häufigkeit aktivierender EGFR-Mutationen in diesem Patientenkollektiv zu gewinnen und deren Einfluss auf die eingesetzten Therapieregime zu untersuchen. Von 4.196 Patienten, die die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, wurden 431 Patienten positiv auf eine EGFR-Mutation getestet, was einem Anteil von 10,3% entspricht [34].

In einer weiteren multizentrischen Beobachtungsstudie wurden 1.201 NSCLC-Patienten in deutschen Kliniken auf ihren EGFR-Mutationsstatus getestet. Dabei wiesen 9,8% der Patienten EGFR-mutationspositive Tumoren auf [39].

Tabelle 3-13: Anteil der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	Gesamtzahl Patienten	Anteil Patienten, die aktivierende EGFR-Mutationen aufweisen
Schuette 2015 [34]	Multizentrische Beobachtungsstudie NCT00997230 REASON (2009-2012)	NSCLC (Stadium IIIB/IV)	4.196	10,3%
Gahr 2013 [39]	Multizentrische Beobachtungsstudie (2010)	NSCLC	1.201	9,8%
Boch 2013 [40]	Beobachtungsstudie (2009-2010)	NSCLC	552	4,9%

Abkürzungen: EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Die in den Studien berichteten Häufigkeiten aktivierender EGFR-Mutationen bei Patienten mit NSCLC liegen demnach bei 4,9 – 10,3%. Entsprechend ergibt sich eine untere Grenze von 673 Patienten und eine obere Grenze von 2.195 Patienten.

Schritt 5 – Teilpopulation A: Ermittlung des Anteils der Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R

Entsprechend der Fragestellung des Dossiers ist die Zielpopulation getrennt nach EGFR-Mutationsstatus darzustellen. Zur Ermittlung der Patienten in Teilpopulation A ist der Anteil der aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R zu bestimmen. Dazu werden die Studie von Gahr et al. (2013) sowie Ergebnisse der randomisierten Studie LUX-Lung 3 herangezogen.

Aus der von Gahr et al. (2013) publizierten multizentrischen Beobachtungsstudie in Deutschland wurden die aktivierenden EGFR-Mutationen wie folgt differenziert: 4,2% in Exon 18, 61,9% in Exon 19 und 33,1% in Exon 21. In einem Fall wurden EGFR-Mutationen sowohl in Exon 18 als auch in Exon 21 detektiert (0,8%). Von allen detektierten EGFR-Mutationen waren die E746-A750-Deletion in Exon 19 (35,6% aller Mutationen) und die

Substitution (L858R) in Exon 21 (22,9%) die häufigsten [39]. Die für die Teilpopulation A relevanten Deletionen in Exon 19 (61,9%) und die Substitution (L858R) in Exon 21 (22,9%) ergeben zusammen mit der Zweifach-Mutation in Exon 18 und Exon 21 (0,8%) eine Summe von 85,6%.

In der randomisierten Phase-III-Studie LUX-Lung zu Afatinib als Erstlinien-Therapie bei TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen wiesen 89,0% der Patienten eine Deletion in Exon 19 oder die Substitution (L858R) in Exon 21 auf [113, 114].

Tabelle 3-14: Anteil der Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	Gesamtzahl Patienten	Anteil der NSCLC-Patienten nach Art der EGFR-Mutation
LUX-Lung 2015 [113, 114]	RCT NCT00949650 LUX-Lung 3 (2009-2012)	NSCLC, Stadium IIIB/IV, EGFR+	345	Del 19: 49,0% L858R: 40,0% Summe: 89,0% andere EGFR-Mutationen: 11%
Gahr 2013 [39]	Multizentrische Beobachtungsstudie (2010)	NSCLC, EGFR+	118	Del 19: 61,9% L858R: 22,9% 2-fach-Mutation: 0,8% Summe: 85,6% andere EGFR-Mutationen: 14,4%

Abkürzungen: Del 19: Deletion in Exon 19; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; EGFR+: Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858 des EGFR; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Aus den aufgeführten Studien ergibt sich eine Spanne für den Anteil mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R, die durch die Teilpopulation A abgedeckt werden von 85,6 – 89,0%, entsprechend 576 – 1.953 Patienten.

Schritt 6 – Teilpopulation B: Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R

Entsprechend der Fragestellung des Dossiers ist die Zielpopulation getrennt nach EGFR-Mutationsstatus darzustellen. Zur Ermittlung der Patientenzahlen in Teilpopulation B ist der Anteil der NSCLC-Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R zu bestimmen. Dazu werden ebenfalls die Studie von Gahr et al. (2013) sowie Ergebnisse der randomisierten Studie LUX-Lung 3 herangezogen.

Der Anteil der Patienten mit einer anderen aktivierenden EGFR-Mutation als del 19 oder L858R ergibt sich im Umkehrschluss zu Schritt 5 der Herleitung (siehe Tabelle 3-14). Demnach liegt der Anteil anderer EGFR-Mutationen zwischen 11,0% und 14,4%, entsprechend 74 – 316 Patienten.

Schritt 7: Berechnung des Anteils der Patienten in der GKV

Für die Berechnung der Anzahl an Patienten der Zielpopulation in der GKV, die für eine Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib in Frage kommen, wurde der aktuell verfügbare Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten für das Jahr 2018 in Relation zur Bevölkerungszahl des gleichen Jahres gestellt. Bei 72.781.000 GKV-Versicherten im Jahr 2018 und 83.019.213 Einwohnern in der Bundesrepublik ergibt sich ein GKV-Anteil von 87,67% [115, 116]. Dieser Anteil an GKV-Versicherten wird auch für die Jahre nach 2018 angenommen.

Die prognostizierte Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2020 für die Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib infrage kommen, beträgt somit in

Teilpopulation A: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R:

505 – 1.712 Patienten

Teilpopulation B: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R:

65 – 277 Patienten

Tabelle 3-15: Tabellarische Übersicht über die Herleitung der Zielpopulation

Population	Anteile	Anzahl Patienten	Referenzen
Patienten mit einer ICD-10 C34-Diagnose im Jahr 2020 in Deutschland	100%	59.731	ZfKD (2019) [4]
Schritt 1 Patienten mit NSCLC	73,6 – 83,6%	43.962 – 49.935	ADT (2018) [109] TLK (2014) [110] TRM (2018) [111] IQWiG (2019) [112]
Schritt 2 Patienten mit metastasiertem NSCLC (UICC-Stadium IV)	40,6 – 54,34%	17.849 – 27.135	ADT (2018) [109] Carrato (2015) [17] Boch (2013) [40] IQWiG (2019) [112]
Schritt 3 Patienten, die eine Erstlinien-Therapie erhalten	76,9 – 78,53%	13.726 – 21.309	TLK (2014) [110] Carrato (2015) [17]
Schritt 4 Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen	4,9 – 10,3%	673 – 2.195	Schuetz (2015) [34] Gahr (2013) [39] Boch (2013) [40]
Schritt 5 Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	85,6 – 89,0%	576 – 1.953	LUX-Lung (2015) [113, 114] Gahr (2013) [39]
Schritt 6 Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	11,0 – 14,4%	74 – 316	LUX-Lung (2015) [113, 114] Gahr (2013) [39]
Schritt 7 Patienten in der GKV Teilpopulation A	87,67%	505 – 1.712	BMG [115] Destatis [116]
Teilpopulation B	87,67%	65 – 277	
Abkürzungen: ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; del 19: Deletion in Exon 19; BMG: Bundesministerium für Gesundheit; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858 des EGFR; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TLK: Tumorregister Lungenkarzinom; UICC: Union for International Cancer Control; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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
Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib zur Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen	Teilpopulation A: Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	gering	505 – 1.712
	Teilpopulation B: Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	nicht belegt	65 – 277

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis einer epidemiologischen Herleitung (siehe Abschnitt 3.2.4) werden 505 – 1.712 GKV-versicherte erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R ermittelt, die für eine Erstlinien-Behandlung aus Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib in Frage kommen. Für diese Patienten wurde das Ausmaß des Zusatznutzens in Modul 4 als gering bewertet.

Für Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Für die Darstellung der Erkrankung und die Beschreibung des therapeutischen Bedarfs wurden die für Deutschland gültigen Leitlinien der DGHO und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) herangezogen. Zudem wurde eine orientierende (nicht-systematische) Recherche nach Publikationen in medizinischen Datenbanken durchgeführt.

Die Ermittlung der epidemiologischen Daten erfolgte über eine Datenbankabfrage beim ZfKD am RKI sowie auf Basis der gemeinsam mit der GEKID zweijährlich publizierten Berichte „Krebs in Deutschland“. Darüber hinaus wurden Veröffentlichungen der Arbeitsgemeinschaft ADT und des Tumorregisters München herangezogen. Des Weiteren wurden Quellen aus anderen Verfahren in der Indikation NSCLC verwendet; insbesondere wurden dabei die Quellen berücksichtigt, auf die sich der G-BA in den Tragenden Gründen zu den jeweiligen G-BA-Beschlüssen bezieht. Der Anteil der in der GKV versicherten Patienten wurde den „Kennzahlen und Faustformeln“ des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen, und die Angaben zu den Bevölkerungszahlen wurden von der Webseite des Statistischen Bundesamtes abgerufen.

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. Griesinger F EW, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Stand: Oktober. 2019. Verfügbar unter:

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nscl/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 16.12.2019]
2. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Bösartige Neubildungen der Atmungsorgane und sonstiger intrathorakaler Organe (C30-C39). 2019. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/block-c30-c39.htm>. [Zugriff am: 16.12.2019]
 3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL,. 2018.
 4. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage: Lunge und Bronchien (C34). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Datenstand: 31.07.2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 16.12.2019]
 5. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage: Lunge und Bronchien (C34). Mortalität, Fallzahlen in Deutschland. Datenstand: 31.07.2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 16.12.2019]
 6. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016, 12. Ausgabe 2019.
 7. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):29s-55s.
 8. Brownson RC, Loy TS, Ingram E, Myers JL, Alavanja MC, Sharp DJ, et al. Lung cancer in nonsmoking women. Histology and survival patterns. Cancer. 1995;75(1):29-33.
 9. Dutu T, Michiels S, Fouret P, Penault-Llorca F, Validire P, Benhamou S, et al. Differential expression of biomarkers in lung adenocarcinoma: a comparative study between smokers and never-smokers. Ann Oncol. 2005;16(12):1906-14.
 10. Sridhar KS, Raub WA, Jr. Present and past smoking history and other predisposing factors in 100 lung cancer patients. Chest. 1992;101(1):19-25.
 11. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. Lung Cancer. 2014;84(1):13-22.
 12. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. N Engl J Med. 2008;359(13):1367-80.
 13. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90.
 14. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30(5):863-70.
 15. National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. 2019. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq>. [Zugriff am: 16.12.2019]
 16. United States National Library of Medicine - MedlinePlus. Lung cancer - non-small cell. 2019. Verfügbar unter: <https://medlineplus.gov/ency/article/007194.htm>. [Zugriff am: 16.12.2019]

17. Carrato A, Vergnenegre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(3):447-61.
18. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med.* 2011;32(4):669-92.
19. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6(2):244-85.
20. Chan BA, Hughes BG. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(1):36-54.
21. Australian Institute of Health and Welfare & Cancer Australia. Lung cancer in Australia: an overview. Cancer series no. 64. Cat. no. CAN 58. Canberra: AIHW 2011.
22. American Cancer Society. Non-Small Cell Lung Cancer 2014.
23. Franklin WA NM, Gonzalez A., Chapter 22: Molecular and Cellular Pathology of Lung Cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Scagliotti GV, Turrisi III AT, editors. *Principles & Practice of Lung Cancer: The Official Reference Text of the IASLC - 4th Edition* 2012.
24. Drilon A, Rekhtman N, Ladanyi M, Paik P. Squamous-cell carcinomas of the lung: emerging biology, controversies, and the promise of targeted therapy. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):e418-26.
25. College of American Pathology (CAP). Lung Cancer, Squamous Cell Carcinoma. 2011.
26. Lubin JH, Blot WJ. Assessment of lung cancer risk factors by histologic category. *J Natl Cancer Inst.* 1984;73(2):383-9.
27. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res.* 2003;63(8):1727-30.
28. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):175-80.
29. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene.* 2012;31(46):4811-4.
30. Stinchcombe TE. Novel agents in development for advanced non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2014;6(5):240-53.
31. Gadgeel SM. New targets in non-small cell lung cancer. *Curr Oncol Rep.* 2013;15(4):411-23.
32. Jurmeister P, Lenze D, Berg E, Mende S, Schaper F, Kellner U, et al. Parallel screening for ALK, MET and ROS1 alterations in non-small cell lung cancer with implications for daily routine testing. *Lung Cancer.* 2015;87(2):122-9.
33. Park SJ, More S, Murtuza A, Woodward BD, Husain H. New Targets in Non-Small Cell Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(1):113-29.
34. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE, Fischer JR, von der Schulenburg JM, Mezger J, et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(8):1254-61.
35. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists,

- International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn.* 2013;15(4):415-53.
36. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®), Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1. 2020.
 37. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, Fu XH, Han XR, Threapleton D, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(48):78985-93.
 38. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res.* 2015;5(9):2892-911.
 39. Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, Ficker JH, Brueckl WM, Gschwendtner A, et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. *Br J Cancer.* 2013;109(7):1821-8.
 40. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Gruning W, et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open.* 2013;3(4).
 41. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Afatinib (Giotrif®). Modul 3A. 2013.
 42. Schmidt U DM, Assmann G, Kempel A. Assessment of patient population with NSCLC by stage, ECOG-PS, EGFR mutation status and line of therapy in Germany. ISPOR 16th Annual European Congress, 2.-6.11.2013 Dublin, Ireland. Poster presentation: PCN29. 2013.
 43. Petersen I, Fisseler-Eckhoff A, Warth A, Weichert W. Pathologie als Gatekeeper. *Der Onkologe.* 2014;20(10):933-42.
 44. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448(7153):561-6.
 45. Perner S, Wagner PL, Demichelis F, Mehra R, Lafargue CJ, Moss BJ, et al. EML4-ALK fusion lung cancer: a rare acquired event. *Neoplasia (New York, NY).* 2008;10(3):298-302.
 46. Moll HP, Pranz K, Musteanu M, Grabner B, Hruschka N, Mohrherr J, et al. Afatinib restrains K-RAS-driven lung tumorigenesis. *Sci Transl Med.* 2018;10(446).
 47. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature.* 2012;489(7417):519-25.
 48. Fontanini G, Vignati S, Bigini D, Mussi A, Lucchi H, Angeletti CA, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFr) expression in non-small cell lung carcinomas correlates with metastatic involvement of hilar and mediastinal lymph nodes in the squamous subtype. *Eur J Cancer.* 1995;31a(2):178-83.
 49. Franklin WA, Veve R, Hirsch FR, Helfrich BA, Bunn PA, Jr. Epidermal growth factor receptor family in lung cancer and premalignancy. *Semin Oncol.* 2002;29(1 Suppl 4):3-14.
 50. Marchetti A, Martella C, Felicioni L, Barassi F, Salvatore S, Chella A, et al. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):857-65.
 51. Rekhtman N, Paik PK, Arcila ME, Tafe LJ, Oxnard GR, Moreira AL, et al. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma

- of lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations. Clin Cancer Res. 2012;18(4):1167-76.
52. Tsao AS, Tang XM, Sabloff B, Xiao L, Shigematsu H, Roth J, et al. Clinicopathologic characteristics of the EGFR gene mutation in non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2006;1(3):231-9.
 53. Tsao MS, Sakurada A, Ding K, Aviel-Ronen S, Ludkovski O, Liu N, et al. Prognostic and predictive value of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutation status and gene copy number for adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2011;6(1):139-47.
 54. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015;10(12):1675-84.
 55. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, 3rd, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015;10(11):1515-22.
 56. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016;11(1):39-51.
 57. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, Beyruti R, Kubota K, Turrisi A, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016;11(3):300-11.
 58. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015;10(7):990-1003.
 59. Dettner FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. Chest. 2009;136(1):260-71.
 60. Goekenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer. Interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society--abridged version]. Pneumologie. 2011;65(8):e51-75. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft--Kurzfassung.
 61. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol. 2007;2(8):706-14.
 62. Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P. The new tumor, node, and metastasis staging system. Semin Respir Crit Care Med. 2011;32(1):44-51.
 63. Eli Lilly and Company. I4T-MC-JVCY (RELAY). A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of Erlotinib in Combination with Ramucirumab or Placebo in

- Previously Untreated Patients with EGFR Mutation-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 2019.
64. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):149s-60s.
 65. Heigener DF, Deppermann K-M, Sebastian M, Reck M. Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms - Aktueller Algorithmus. *Der Onkologe*. 2011;17(8):679-83.
 66. Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chevalier T, Manegold C, Perrone F, Thatcher N, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol*. 2004;15(3):419-26.
 67. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
 68. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC. Survival. Stand: 9. August 2018. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf. [Zugriff am: 16.12.2019]
 69. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(5):584-94.
 70. Grilli R, Oxman AD, Julian JA. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: how much benefit is enough? *J Clin Oncol*. 1993;11(10):1866-72.
 71. Reif MS, Rivera MP. Evidence-based outcomes for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med*. 2000;21(5):443-9.
 72. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol*. 2008;3(5):457-66.
 73. Schnabel PA, Smit E, Carpeno Jde C, Lesniewski-Kmak K, Aerts J, Kraaij K, et al. Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer*. 2012;78(3):263-9.
 74. Small AC, Tsao CK, Moshier EL, Gartrell BA, Wisnivesky JP, Godbold JH, et al. Prevalence and characteristics of patients with metastatic cancer who receive no anticancer therapy. *Cancer*. 2012;118(23):5947-54.
 75. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947-57.
 76. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239-46.
 77. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):121-8.

78. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):735-42.
79. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2380-8.
80. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-34.
81. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(7):629-40.
82. AstraZeneca AB. Fachinformation Iressa® 250 mg Filmtabletten (Gefitinib). Stand der Information: April 2018.
83. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Giotrif® Filmtabletten (Afatinib). Stand der Information: Juni 2018.
84. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tarceva® (Erlotinib). Stand der Information: November 2018.
85. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Vizimbro® (Dacomitinib). Stand der Information: April 2019.
86. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol.* 2011;29(21):2866-74.
87. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-22.
88. Wu YL, Zhou C, Liam CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol.* 2015;26(9):1883-9.
89. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol.* 2015;26(9):1877-83.
90. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Janne PA, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2442-9.
91. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Final overall survival results of NEJ002, a phase III trial comparing gefitinib to carboplatin (CBDCA) plus paclitaxel (TXL) as the first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations. *Journal of Clinical Oncology.* 2011;29(15_suppl):7519-.
92. Yoshioka H, Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, et al. Final overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase 3 trial comparing gefitinib

- (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(15_suppl):8117-.
93. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):141-51.
 94. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-25.
 95. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50.
 96. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40 mg/80 mg Filmtabletten (Osimertinib). Stand der Information: Oktober. 2019.
 97. Seto T, Nogami N, Yamamoto N, Atagi S, Tashiro N, Yoshimura Y, et al. Real-World EGFR T790M Testing in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Observational Study in Japan. *Oncology and Therapy*. 2018;6(2):203-15.
 98. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, Ramalingam SS, Sequist LV, Su WC, et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol*. 2017;35(12):1288-96.
 99. Tetsu O, Hangauer MJ, Phuchareon J, Eisele DW, McCormick F. Drug Resistance to EGFR Inhibitors in Lung Cancer. *Chemotherapy*. 2016;61(5):223-35.
 100. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, Nishio M, Ponce Aix S, Paz-Ares L, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1655-69.
 101. Garon EB, Reck M, Paz-Ares L, Ponce S, Jaime JC, Juan O, et al. Treatment Rationale and Study Design for the RELAY Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of Erlotinib With Ramucirumab or Placebo in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(1):96-9.
 102. Planchard D, Boyer MJ, Lee JS, Dechaphunkul A, Cheema PK, Takahashi T, et al. Postprogression Outcomes for Osimertinib versus Standard-of-Care EGFR-TKI in Patients with Previously Untreated EGFR-mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2019;25(7):2058-63.
 103. Wu YL, Saijo N, Thongprasert S, Yang JC, Han B, Margono B, et al. Efficacy according to blind independent central review: Post-hoc analyses from the phase III, randomized, multicenter, IPASS study of first-line gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in Asian patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC. *Lung Cancer*. 2017;104:119-25.
 104. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Ramucirumab: Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ramucirumab). Stand der Information: Januar 2020.
 105. International Agency for Research on Cancer. Cancer fact sheets: Lung (Source: Globocan 2018). 2019. Verfügbar unter: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>. [Zugriff am: 16.12.2019]

106. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage: Lunge (C33-C34). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. Datenstand: 31.07.2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 16.12.2019]
107. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). 2019.
108. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dacomitinib. 2019.
109. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. 7. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 23.02.2018.
110. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nintedanib (Vargatef®). Modul 3A. 2014.
111. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C33, C34: Lungentumor. Survival. Stand: 22. August 2018. Verfügbar unter: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC3334G-ICD-10-C33-C34-Lungentumor-Survival.pdf>. [Zugriff am: 16.12.2019]
112. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation - Arbeitspapier - Version 1.0 (IQWiG-Berichte – Nr. 798). 2019.
113. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Afatinib (Giotrif®). Modul 3A. 2015.
114. ClinicalTrials.gov. NCT00949650 - A Randomised, Open-label, Phase III Study of BIBW 2992 Versus Chemotherapy as First-line Treatment for Patients With Stage IIIB or IV Adenocarcinoma of the Lung Harboring an EGFR Activating Mutation 2019. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00949650>. [Zugriff am: 20.12.2019]
115. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli. 2019.
116. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand - Bevölkerung: Deutschland, Stichtag. 2019. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1576500981937&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf>. [Zugriff am: 16.12.2019]

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 3-17 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 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ramucirumab (in Kombination mit Erlotinib)	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen	Ramucirumab: In Zyklen: 10 mg/kg alle zwei Wochen ^b Erlotinib: kontinuierlich ^c	Ramucirumab: 26 Erlotinib: 365	Ramucirumab: 1 Tag pro Zyklus Erlotinib: 1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Teilpopulation A: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R</i>				
Afatinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	kontinuierlich ^d 1 x täglich	365	1
Erlotinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	kontinuierlich ^e 1 x täglich	365	1
Gefitinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	kontinuierlich ^e 1 x täglich	365	1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Osimertinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	kontinuierlich ^f 1 x täglich	365	1
Teilpopulation B: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R				
<i>Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib siehe Teilpopulation A</i>				
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Cisplatin + Vinorelbin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	Cisplatin: 1 x pro 21-Tage-Zyklus Vinorelbin: 2 x pro 21-Tage-Zyklus	17	Cisplatin: 1 Tag pro Zyklus Vinorelbin: 2 Tage pro Zyklus
Cisplatin + Gemcitabin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	Cisplatin: 1 x pro 21-Tage-Zyklus Gemcitabin: 2 x pro 21-Tage-Zyklus	17	Cisplatin: 1 Tag pro Zyklus Gemcitabin: 2 Tage pro Zyklus
Cisplatin + Docetaxel	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17	1
Cisplatin + Paclitaxel	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Cisplatin + Pemetrexed)	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17	1
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin + Vinorelbin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	Carboplatin: 1 x pro 21-Tage-Zyklus Vinorelbin: 2 x pro 21-Tage-Zyklus	17	Carboplatin: 1 Tag pro Zyklus Vinorelbin: 2 Tage pro Zyklus
Carboplatin + Gemcitabin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	Carboplatin: 1 x pro 21-Tage-Zyklus Gemcitabin: 2 x pro 21-Tage-Zyklus	17	Carboplatin: 1 Tag pro Zyklus Gemcitabin: 2 Tage pro Zyklus
Carboplatin + Docetaxel	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17	1
Carboplatin + Paclitaxel	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Carboplatin + Pemetrexed	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17	1
Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	Carboplatin: 1 x pro 21-Tage-Zyklus nab-Paclitaxel: 3 x pro 21-Tage-Zyklus	17	Carboplatin: 1 Tag pro Zyklus nab-Paclitaxel: 3 Tage pro Zyklus
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</i>				
Gemcitabin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13	3
Vinorelbin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: Del 19: Deletion in Exon 19; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858 des EGFR; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p> <p>a: In den jeweiligen Fachinformationen ist keine maximale Therapiedauer angegeben. Es wurde daher als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen.</p> <p>b: Behandlungsmodus: in Zyklen, Ramucirumab an Tag 1 eines 14-tägigen Behandlungszyklus; die Behandlung erfolgt entsprechend der Empfehlung der Fachinformation bis zur Tumorprogression oder einer nicht mehr akzeptablen Toxizität [1].</p> <p>c: Behandlungsmodus: Oral, einmal täglich [1].</p> <p>d: Behandlungsmodus: Oral, einmal täglich bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis der Patient das Arzneimittel nicht mehr verträgt [2].</p> <p>e: Behandlungsmodus: Oral, einmal täglich. Patienten, die eine weitere Behandlung trotz Therapieunterbrechung nicht vertragen, sollten Gefitinib nicht mehr einnehmen. Eine alternative Behandlung sollte in Betracht gezogen werden [3].</p> <p>f: Behandlungsmodus: Oral, einmal täglich bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität [4].</p> <p>Quellen: [1-5]</p>				

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Ramucirumab (in Kombination mit Erlotinib) wird für NSCLC in der Erstlinie alle zwei Wochen als intravenöse Infusion in physiologischer Kochsalzlösung verabreicht. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten einer nicht mehr akzeptablen Toxizität fortzusetzen [1].

Erlotinib wird einmal täglich oral eingenommen. Eine maximale Behandlungsdauer ist nicht angegeben [5].

Für beide Wirkstoffe gibt es keine maximal vorgegebene Behandlungsdauer. Rein formal soll in diesem Fall für die Berechnung eine Behandlungsdauer von einem Jahr angenommen werden. Damit werden für Ramucirumab 26 Therapiezyklen zur Berechnung der Jahrestherapiekosten zugrunde gelegt und für Erlotinib eine Therapiedauer von 365 Tagen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R (Teilpopulation A)***Afatinib***

Afatinib wird einmal täglich oral eingenommen. Gemäß Fachinformation kann die Behandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung fortgesetzt werden oder bis der Patient das Arzneimittel nicht mehr verträgt [2]. Für die Behandlungsdauer von Afatinib wird daher rechnerisch ein Jahr angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt.

Erlotinib

Erlotinib wird einmal täglich oral eingenommen. Eine maximale Behandlungsdauer ist nicht angegeben [5]. Für die Behandlungsdauer von Erlotinib wird daher rechnerisch ein Jahr angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt.

Gefitinib

Gefitinib wird einmal täglich oral eingenommen. Patienten, die eine weitere Behandlung trotz Therapieunterbrechung nicht vertragen, sollten Gefitinib nicht mehr einnehmen. Eine alternative Behandlung sollte in Betracht gezogen werden [3]. Für die Behandlungsdauer von Gefitinib wird daher rechnerisch ein Jahr angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt.

Osimertinib

Osimertinib wird einmal täglich oral eingenommen. Gemäß Fachinformation kann die Behandlung bis zu einer Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden [4]. Für die Behandlungsdauer von Osimertinib wird daher rechnerisch ein Jahr angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R (Teilpopulation B)***Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib***

Siehe Teilpopulation A

Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Dacomitinib erfolgt die Gabe von Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum 1 x pro 21-Tage-Zyklus [6]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 17 Behandlungstagen pro Jahr.

Vinorelbin (+ Cisplatin)

Vinorelbin wird als Monotherapie in einem einwöchigen Zyklus als intravenöse Infusion verabreicht. Bei Kombination mit anderen Zytostatika ist die exakte Dosierung dem Behandlungsprotokoll zu entnehmen [7]. In den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Dacomitinib wird für die Kombination mit Cisplatin von 2 Gaben pro 21-Tage-Zyklus ausgegangen [6]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 34 Behandlungstagen pro Jahr.

Gemcitabin (+ Cisplatin)

Gemcitabin wird als Kombinationstherapie beim NSCLC als 30-minütige intravenöse Infusion an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus empfohlen [8]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 34 Behandlungstagen pro Jahr.

Docetaxel (+ Cisplatin)

Docetaxel sollte alle 3 Wochen als eine 1-stündige Infusion verabreicht werden. Bei chemotherapeutisch nicht vorbehandelten Patienten mit NSCLC beträgt die empfohlene Dosierung 75 mg/m² Docetaxel, gefolgt von 75 mg/m² Cisplatin [9]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich somit 17 Behandlungszyklen, entsprechend 17 Behandlungstagen pro Jahr.

Paclitaxel (+ Cisplatin)

Zur Behandlung von fortgeschrittenem NSCLC ist die empfohlene Dosierung 175 mg/m² Körperoberfläche (KOF), angewendet über 3 Stunden, gefolgt von Cisplatin 80 mg/m² KOF, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen [10]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich somit 17 Behandlungszyklen, entsprechend 17 Behandlungstagen pro Jahr.

Pemetrexed (+ Cisplatin)

In Kombination mit Cisplatin beträgt die empfohlene Dosis Pemetrexed 500 mg/m² KOF, verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich somit 17 Behandlungszyklen, entsprechend 17 Behandlungstagen pro Jahr.

Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel

Carboplatin als Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum stellt eine Off-Label-Therapie dar. In den jeweiligen Fachinformationen sind daher keine Angaben zu den Dosierungen.

Die Dosierung für Carboplatin wurde der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA entnommen und beträgt unabhängig vom Drittgenerationszytostatikum 500 mg/m² KOF, in einem drei- bis vierwöchentlichen Zyklus [11]. Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Dacomitinib wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt [6]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 17 Behandlungstagen pro Jahr.

Vinorelbin (+ Carboplatin)

Vinorelbin wird als Monotherapie in einem einwöchigen Zyklus als intravenöse Infusion verabreicht. Bei Kombination mit anderen Zytostatika ist die exakte Dosierung dem Behandlungsprotokoll zu entnehmen [7]. In den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Dacomitinib wird für die Kombination mit Carboplatin von 2 Gaben pro 21-Tage-Zyklus ausgegangen [6]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 34 Behandlungstagen pro Jahr.

Gemcitabin (+ Carboplatin)

Gemcitabin wird als Kombinationstherapie beim NSCLC als 30-minütige intravenöse Infusion an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus empfohlen [8]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 34 Behandlungstagen pro Jahr.

Docetaxel (+ Carboplatin)

Docetaxel sollte alle 3 Wochen als eine 1-stündige Infusion verabreicht werden. Bei chemotherapeutisch nicht vorbehandelten Patienten mit NSCLC beträgt die empfohlene Dosierung 75 mg/m² Docetaxel, gefolgt von 75 mg/m² Cisplatin [9]. Für die Kombination mit Carboplatin werden in der Fachinformation keine Angaben gemacht, daher wird entsprechend den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Dacomitinib von einer Zyklusdauer von 21 Tagen ausgegangen [6]. Daraus ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 17 Behandlungstagen pro Jahr.

Paclitaxel (+ Carboplatin)

Zur Behandlung von fortgeschrittenem NSCLC ist die empfohlene Dosierung 175 mg/m² KOF, angewendet über 3 Stunden, gefolgt von Cisplatin 80 mg/m² KOF, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen [10]. Für die Kombination mit Carboplatin werden in der Fachinformation keine Angaben gemacht, daher wird entsprechend den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Dacomitinib von einer Zyklusdauer von 21 Tagen ausgegangen [6]. Daraus ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 17 Behandlungstagen pro Jahr.

Pemetrexed (+ Carboplatin)

In Kombination mit Cisplatin beträgt die empfohlene Dosis Pemetrexed 500 mg/m² KOF, verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus. Für die Kombination mit Carboplatin werden in der Fachinformation keine Angaben gemacht, daher wird entsprechend den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Dacomitinib von einer Zyklusdauer von 21 Tagen ausgegangen [6]. Daraus ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 17 Behandlungstagen pro Jahr.

nab-Paclitaxel (+ Carboplatin)

Zur Behandlung des NSCLC in Kombination mit Carboplatin wird nab-Paclitaxel als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 21-Tage-Zyklus

verabreicht [12]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 51 Behandlungstagen pro Jahr.

Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Gemcitabin

Gemcitabin wird als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht. Diese wird einmal wöchentlich für einen Zeitraum von 3 Wochen wiederholt, gefolgt von einer Woche Pause. Dieser 4-Wochen-Zyklus wird anschließend wiederholt [8]. Bei einer Zyklusdauer von 28 Tagen ergeben sich 13 Behandlungszyklen, entsprechend 39 Behandlungstagen pro Jahr.

Vinorelbin

Vinorelbin wird als Monotherapie in einem einwöchigen Zyklus als intravenöse Infusion verabreicht [7]. Bei einer Zyklusdauer von 7 Tagen ergeben sich 52 Behandlungszyklen, entsprechend 52 Behandlungstagen pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ramucirumab (in Kombination mit Erlotinib)	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR- Mutationen	Ramucirumab: In Zyklen: 10 mg/kg alle zwei Wochen Erlotinib: kontinuierlich	Ramucirumab: 26 (1 Tag x 26 Zyklen) Erlotinib: 365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Teilpopulation A: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R			
Afatinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	kontinuierlich 1 x täglich	365
Erlotinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	kontinuierlich 1 x täglich	365
Gefitinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	kontinuierlich 1 x täglich	365
Osimertinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	kontinuierlich 1 x täglich	365
Teilpopulation B: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R			
<i>Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib siehe Teilpopulation A</i>			
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>			
Cisplatin + Vinorelbin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	<u>Cisplatin:</u> 1 x pro 21-Tage- Zyklus <u>Vinorelbin:</u> 2 x pro 21-Tage- Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17 <u>Vinorelbin:</u> 34

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Cisplatin + Gemcitabin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	<u>Cisplatin:</u> 1 x pro 21-Tage-Zyklus <u>Gemcitabin:</u> 2 x pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17 <u>Gemcitabin:</u> 34
Cisplatin + Docetaxel	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17
Cisplatin + Paclitaxel	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17
Cisplatin + Pemetrexed	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>			
Carboplatin + Vinorelbin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	<u>Carboplatin:</u> 1 x pro 21-Tage-Zyklus <u>Vinorelbin:</u> 2 x pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17 <u>Vinorelbin:</u> 34
Carboplatin + Gemcitabin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	<u>Carboplatin:</u> 1 x pro 21-Tage-Zyklus <u>Gemcitabin:</u> 2 x pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17 <u>Gemcitabin:</u> 34
Carboplatin + Docetaxel	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	Mutationen als del 19 oder L858R		
Carboplatin + Paclitaxel	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR- Mutationen als del 19 oder L858R	1 x pro 21-Tage- Zyklus	17
Carboplatin + Pemetrexed	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR- Mutationen als del 19 oder L858R	1 x pro 21-Tage- Zyklus	17
Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR- Mutationen als del 19 oder L858R	Carboplatin: 1 x pro 21-Tage- Zyklus nab-Paclitaxel: 3 x pro 21-Tage- Zyklus	Carboplatin: 17 nab-Paclitaxel: 51
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</i>			
Gemcitabin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR- Mutationen als del 19 oder L858R	3 x pro 28-Tage- Zyklus	39
Vinorelbin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR- Mutationen als del 19 oder L858R	1 x pro 7-Tage- Zyklus	52
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: Del 19: Deletion in Exon 19; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858 des EGFR; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ramucirumab (in Kombination mit Erlotinib)	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen	Ramucirumab: 26 (1 Tag x 26 Zyklen) Erlotinib: 365	Ramucirumab: 770 mg (10 mg/kg Körpergewicht/ Zyklus; 77,0 kg als Durchschnitts- gewicht) entsprechend 1 Durchstechflasche 500 mg + 3 Durchstechflaschen 100 mg Erlotinib: 150 mg	Ramucirumab: 20.020 mg (26 Zyklen à 10 mg/kg Körpergewicht bei einem mittleren Körpergewicht von 77,0 kg) Erlotinib: 54.750 mg 438 DDD (amtliche DDD: 125 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Teilpopulation A: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R</i>				
Afatinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	365	40 mg	14.600 mg 365 DDD (amtliche DDD: 40 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Erlotinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	365	150 mg	54.750 mg 438 DDD (amtliche DDD: 125 mg)
Gefitinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	365	250 mg	91.250 mg 365 DDD (amtliche DDD: 250 mg)
Osimertinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	365	80 mg	29.200 mg 365 DDD (amtliche DDD: 80 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cisplatin + Docetaxel	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	17	<u>Cisplatin:</u> $75 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2$ = 142,5 mg entsprechend 1 Durchstechflasche 100 mg + 1 Durchstechflasche 50 mg <u>Docetaxel:</u> $75 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2$ = 142,5 mg entsprechend 1 Durchstechflasche 160 mg	<u>Cisplatin:</u> 17 x 100 mg + 17 x 50 mg <u>Docetaxel:</u> 17 x 160 mg
Cisplatin + Paclitaxel	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	17	<u>Cisplatin:</u> $80 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2$ = 152 mg entsprechend 1 Durchstechflasche 100 mg + 1 Durchstechflasche 50 mg + 1 Durchstechflasche 10 mg <u>Paclitaxel:</u> $175 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2$ = 332,5 mg entsprechend 2 Durchstechflaschen 100 mg + 1 Durchstechflasche 150 mg	<u>Cisplatin:</u> 17 x 100 mg + 17 x 50 mg + 17 x 10 mg + <u>Paclitaxel:</u> 34 x 100 mg + 17 x 150 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cisplatin + Pemetrexed	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	17	<u>Cisplatin:</u> 75 mg/m ² x 1,90 m ² = 142,5 mg entsprechend 1 Durchstechflasche 100 mg + 1 Durchstechflasche 50 mg <u>Pemetrexed:</u> 500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg entsprechend 2 Durchstechflaschen 500 mg	<u>Cisplatin:</u> 17 x 100 mg + 17 x 50 mg <u>Pemetrexed:</u> 34 x 500 mg
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin + Vinorelbin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	<u>Carboplatin:</u> 17	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg entsprechend 1 Durchstechflasche 600 mg + 1 Durchstechflasche 450 mg	<u>Carboplatin:</u> 17 x 600 mg + 17 x 450 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Vinorelbin:</u> 34	<u>Vinorelbin:</u> 25 – 30 mg/m ² x 1,90 m ² = 47,5 – 57,0 mg entsprechend 1 Durchstechflasche 50 mg bzw. 1 Durchstechflasche 50 mg + 1 Durchstechflasche 10 mg	<u>Vinorelbin:</u> 34 x 50 mg bzw. 34 x 50 mg + 34 x 10 mg
Carboplatin + Gemcitabin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	<u>Carboplatin:</u> 17 <u>Gemcitabin:</u> 34	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg entsprechend 1 Durchstechflasche 600 mg + 1 Durchstechflasche 450 mg <u>Gemcitabin:</u> 1.250 mg/m ² x 1,90 m ² = 2.375 mg entsprechend 1 Durchstechflasche 2.000 mg + 2 Durchstechflaschen 200 mg	<u>Carboplatin:</u> 17 x 600 mg + 17 x 450 mg <u>Gemcitabin:</u> 34 x 2.000 mg + 68 x 200 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin + Docetaxel	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	17	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg entsprechend 1 Durchstechflasche 600 mg + 1 Durchstechflasche 450 mg <u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² x 1,90 m ² = 142,5 mg entsprechend 1 Durchstechflasche 160 mg	<u>Carboplatin:</u> 17 x 600 mg + 17 x 450 mg <u>Docetaxel:</u> 17 x 160 mg
Carboplatin + Paclitaxel	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	17	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg entsprechend 1 Durchstechflasche 600 mg + 1 Durchstechflasche 450 mg <u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m ² x 1,90 m ² = 332,5 mg entsprechend 2 Durchstechflaschen 100 mg + 1 Durchstechflasche 150 mg	<u>Carboplatin:</u> 17 x 600 mg + 17 x 450 mg <u>Paclitaxel:</u> 34 x 100 mg + 17 x 150 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin + Pemetrexed	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	17	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg entsprechend 1 Durchstechflasche 600 mg + 1 Durchstechflasche 450 mg <u>Pemetrexed:</u> 500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg entsprechend 2 Durchstechflaschen 500 mg	<u>Carboplatin:</u> 17 x 600 mg + 17 x 450 mg <u>Pemetrexed:</u> 34 x 500 mg
Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	<u>Carboplatin:</u> 17 <u>nab-Paclitaxel:</u> 51	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg entsprechend 1 Durchstechflasche 600 mg + 1 Durchstechflasche 450 mg <u>nab-Paclitaxel:</u> 100 mg/m ² x 1,90 m ² = 190 mg entsprechend 2 Durchstechflaschen 100 mg	<u>Carboplatin:</u> 17 x 600 mg + 17 x 450 mg <u>nab-Paclitaxel:</u> 102 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</i>				
Gemcitabin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	39	<u>Gemcitabin:</u> 1.000 mg/m ² x 1,90 m ² = 1.900 mg entsprechend 1 Durchstechflasche 2.000 mg	<u>Gemcitabin:</u> 39 x 2.000 mg
Vinorelbin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	52	<u>Vinorelbin:</u> 25 – 30 mg/m ² x 1,90 m ² = 47,5 – 57 mg entsprechend 1 Durchstechflasche 50 mg bzw. 1 Durchstechflasche 50 mg + 1 Durchstechflasche 10 mg	<u>Vinorelbin:</u> 52 x 50 mg bzw. 52 x 50 mg + 52 x 10 mg
Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose; del 19: Deletion in Exon 19; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858 des EGFR; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 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 Grundlagen der Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient ergeben sich aus der eingesetzten Dosis des jeweiligen Arzneimittels, welche der aktuell gültigen Fachinformation entnommen wurde. Für die oral verabreichten Wirkstoffe erfolgt eine Angabe der Defined Daily Dose (DDD) für die hypothetische Behandlungsdauer von einem Jahr.

Hierbei wird auf die amtlichen ATC (Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch)- / DDD-Klassifikationen zurückgegriffen [13].

Zu bewertendes Arzneimittel

Die empfohlene Dosis von Ramucirumab (in der Kombination mit Erlotinib) für NSCLC in der Erstlinie beträgt 10 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen als intravenöse Infusion in physiologischer Kochsalzlösung über ca. 60 Minuten [1]. Ramucirumab wird in einer auf das Gewicht des Patienten bezogenen Dosierung verabreicht. Die gewählte Dosierung entspricht dabei der Standardtherapie und berücksichtigt keine patientenindividuellen Dosisanpassungen, die aufgrund von UE erforderlich werden können. Basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,0 kg über beide Geschlechter [14] ergibt sich ein Verbrauch von 770 mg pro Gabe und 20.020 mg pro Patient pro Jahr.

Die empfohlene Dosis von Erlotinib beträgt 150 mg einmal täglich [5]. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 54.750 mg pro Patient pro Jahr. Bei einer offiziellen DDD für Erlotinib von 125 mg ergeben sich pro Patient 438 DDD pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R (Teilpopulation A)

Afatinib

Die empfohlene Dosis für Afatinib beträgt 40 mg einmal täglich. [2]. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 14.600 mg pro Patient pro Jahr. Bei einer offiziellen DDD für Afatinib von 40 mg ergeben sich pro Patient 365 DDD pro Jahr.

Erlotinib

Die empfohlene Dosis für Erlotinib beträgt 150 mg einmal täglich [5]. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 54.750 mg pro Patient pro Jahr. Bei einer offiziellen DDD für Erlotinib von 125 mg ergeben sich pro Patient 438 DDD pro Jahr.

Gefitinib

Die empfohlene Dosis für Gefitinib beträgt 250 mg einmal täglich [3]. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 91.250 mg pro Patient pro Jahr. Bei einer offiziellen DDD für Gefitinib von 250 mg ergeben sich pro Patient 365 DDD pro Jahr.

Osimertinib

Die empfohlene Dosis für Osimertinib beträgt 80 mg einmal täglich [4]. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 29.200 mg pro Patient pro Jahr. Bei einer offiziellen DDD für Osimertinib von 80 mg ergeben sich pro Patient 365 DDD pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R (Teilpopulation B)

Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib

Siehe Teilpopulation A

Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

Laut Fachinformation wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin 75 – 100 mg/m² KOF, in Kombination mit Docetaxel oder Pemetrexed 75 mg/m² KOF und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m² KOF.

Die KOF wird mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,0 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2017 = 1,90 m² berechnet [14]. Unterschiede zwischen Frauen und Männern sind entsprechend den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Dacomitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zu berücksichtigen [6].

Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Cisplatin-Verbrauch von 142,5 – 190,0 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 100 mg Cisplatin und einer Durchstechflasche mit 50 mg bzw. zwei Durchstechflaschen mit 100 mg Cisplatin. Demzufolge liegt bei 17 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 17 Durchstechflaschen mit je 100 mg Cisplatin und 17 Durchstechflaschen mit je 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit je 100 mg Cisplatin. Für die Kombination von Cisplatin mit Paclitaxel (80 mg/m² KOF = 152 mg Cisplatin) werden 17 Durchstechflaschen mit je 100 mg zusätzlich 17 Durchstechflaschen mit je 50 mg und 17 Durchstechflaschen mit je 10 mg Cisplatin berechnet.

Vinorelbin (+ Cisplatin)

Vinorelbin wird laut Fachinformation in einer Dosierung von 25 – 30 mg/m² KOF verabreicht [7]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Vinorelbin-Verbrauch von 47,5 – 57,0 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 50 mg Vinorelbin oder einer Durchstechflasche mit 50 mg und einer Durchstechflasche mit 10 mg Vinorelbin. Demzufolge liegt bei 34 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34 Durchstechflaschen mit je 50 mg Vinorelbin bis 34 Durchstechflaschen mit je 50 mg und 34 Durchstechflaschen mit je 10 mg Vinorelbin.

Gemcitabin (+ Cisplatin)

Gemcitabin wird in der Kombination mit Cisplatin laut Fachinformation in einer Dosierung von 1.250 mg/m² KOF verabreicht [8]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Gemcitabin-Verbrauch von 2.375 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 2.000 mg Gemcitabin und zwei Durchstechflaschen mit 200 mg.

Demzufolge liegt bei 34 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34 Durchstechflaschen mit je 2.000 mg und 68 Durchstechflaschen mit je 200 mg Gemcitabin.

Docetaxel (+ Cisplatin)

Bei chemotherapeutisch nicht vorbehandelten Patienten mit NSCLC beträgt die empfohlene Dosierung 75 mg/m² Docetaxel, gefolgt von 75 mg/m² Cisplatin [9]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Docetaxel-Verbrauch von 142,5 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 160 mg Docetaxel. Demzufolge liegt bei 17 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 17 Durchstechflaschen mit je 160 mg Docetaxel.

Paclitaxel (+ Cisplatin)

Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in Kombination mit Cisplatin ist die empfohlene Dosierung 175 mg/m² KOF, gefolgt von Cisplatin 80 mg/m² KOF [10]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Paclitaxel-Verbrauch von 332,5 mg pro Verabreichung, entsprechend zwei Durchstechflaschen mit 100 mg Paclitaxel und einer Durchstechflasche mit 150 mg Paclitaxel. Demzufolge liegt bei 17 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34 Durchstechflaschen mit je 100 mg Paclitaxel und 17 Durchstechflaschen mit je 150 mg Paclitaxel.

Pemetrexed (+ Cisplatin)

In Kombination mit Cisplatin beträgt die empfohlene Dosis Pemetrexed 500 mg/m² KOF [15]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Pemetrexed-Verbrauch von 950 mg pro Verabreichung, entsprechend zwei Durchstechflaschen mit 500 mg Pemetrexed. Demzufolge liegt bei 17 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34 Durchstechflaschen mit je 500 mg Pemetrexed.

Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel

Carboplatin als Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum stellt eine Off-Label-Therapie dar. In den jeweiligen Fachinformationen sind daher keine Angaben zu den Dosierungen von Carboplatin bzw. den Kombinationspartnern enthalten. Für die Kombinationspartner wird entsprechend den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Dacomitinib die gleiche Dosierung wie für eine Kombination mit Cisplatin angenommen [6].

Die Dosierung für Carboplatin wurde der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA entnommen und beträgt unabhängig vom Drittgenerationszytostatikum 500 mg/m² in einem drei- bis vierwöchentlichen Zyklus [11]. Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Dacomitinib wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt [6]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Carboplatin-Verbrauch von 950 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 600 mg und einer Durchstechflasche mit 450 mg Carboplatin. Demzufolge liegt bei

17 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 17 Durchstechflaschen mit je 600 mg und 17 Durchstechflaschen mit je 450 mg Carboplatin.

Vinorelbin (+ Carboplatin)

Vinorelbin wird in einer Dosierung von 25 – 30 mg/m² KOF verabreicht [7]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Vinorelbin-Verbrauch von 47,5 – 57,0 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 50 mg Vinorelbin oder einer Durchstechflasche mit 50 mg und einer Durchstechflasche mit 10 mg Vinorelbin. Demzufolge liegt bei 34 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34 Durchstechflaschen mit je 50 mg Vinorelbin bis 34 Durchstechflaschen mit je 50 mg und 34 Durchstechflaschen mit je 10 mg Vinorelbin.

Gemcitabin (+ Carboplatin)

Gemcitabin wird in einer Dosierung von 1.250 mg/m² KOF verabreicht [8]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Gemcitabin-Verbrauch von 2.375 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 2.000 mg Gemcitabin und zwei Durchstechflaschen mit 200 mg. Demzufolge liegt bei 34 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34 Durchstechflaschen mit je 2.000 mg und 68 Durchstechflaschen mit je 200 mg Gemcitabin.

Docetaxel (+ Carboplatin)

Docetaxel wird in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF verabreicht [9]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Docetaxel-Verbrauch von 142,5 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 160 mg Docetaxel. Demzufolge liegt bei 17 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 17 Durchstechflaschen mit je 160 mg Docetaxel.

Paclitaxel (+ Carboplatin)

Paclitaxel wird in einer Dosierung von 175 mg/m² KOF verabreicht [10]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Paclitaxel-Verbrauch von 332,5 mg pro Verabreichung, entsprechend zwei Durchstechflaschen mit 100 mg Paclitaxel und einer Durchstechflasche mit 150 mg Paclitaxel. Demzufolge liegt bei 17 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34 Durchstechflaschen mit je 100 mg Paclitaxel und 17 Durchstechflaschen mit je 150 mg Paclitaxel.

Pemetrexed (+ Carboplatin)

Pemetrexed wird in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF verabreicht [15]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Pemetrexed-Verbrauch von 950 mg pro Verabreichung, entsprechend zwei Durchstechflaschen mit 500 mg Pemetrexed. Demzufolge liegt bei 17 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34 Durchstechflaschen mit je 500 mg Pemetrexed.

nab-Paclitaxel (+ Carboplatin)

Die empfohlene Dosis von nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin beträgt 100 mg/m² [12]. Die empfohlene Dosis von Carboplatin beträgt 500 mg/m² KOF. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein nab-Paclitaxel-Verbrauch von 190 mg pro Verabreichung, entsprechend zwei Durchstechflaschen mit 100 mg nab-Paclitaxel. Demzufolge liegt bei 51 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 102 Durchstechflaschen mit je 100 mg nab-Paclitaxel.

Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin***Gemcitabin***

Gemcitabin wird als Monotherapie in einer Dosierung von 1.000 mg/m² KOF verabreicht [8]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Gemcitabin-Verbrauch von 1.900 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 2.000 mg Gemcitabin. Demzufolge liegt bei 39 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 39 Durchstechflaschen mit je 2.000 mg Gemcitabin.

Vinorelbin

Vinorelbin wird als Monotherapie wöchentlich in einer Dosierung von 25 – 30 mg/m² KOF verabreicht [7]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Vinorelbin-Verbrauch von 47,5 – 57,0 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 50 mg Vinorelbin oder einer Durchstechflasche mit 50 mg und einer Durchstechflasche mit 10 mg Vinorelbin. Demzufolge liegt bei 52 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 52 Durchstechflaschen mit je 50 mg Vinorelbin bis 52 Durchstechflaschen mit je 50 mg und 52 Durchstechflaschen mit je 10 mg Vinorelbin.

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

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 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 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ramucirumab (in Kombination mit Erlotinib)	<p>Ramucirumab: CYRAMZA (Lilly) 10 ml à 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 440,85 €</p> <p>CYRAMZA (Lilly) 50 ml à 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2.141,01 €</p> <p>Erlotinib: TARCEVA (Roche) 30 Filmtabletten à 150 mg 2.887,67 €</p>	<p>Ramucirumab: 415,28 € (440,85 €-23,80 €-1,77 €)</p> <p>2.020,24 € (2.141,01 €-119,00 €-1,77 €)</p> <p>Erlotinib: 2.724,26 € (2.887,67 €-161,64 €-1,77 €)</p>
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>Teilpopulation A: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R</i>		
Afatinib	GIOTRIF (Boehringer Ingelheim) 28 Filmtabletten à 40 mg 2.514,93 €	2.372,81 € (2.514,93 €-140,35 €-1,77 €)
Erlotinib	TARCEVA (Roche) 30 Filmtabletten à 150 mg 2.887,67 €	2.724,26 € (2.887,67 €-161,64 €-1,77 €)
Gefitinib	GEFITINIB beta (betapharm) 30 Filmtabletten à 250 mg 1.138,75 €	1.083,46 € (1.138,75 €-53,52 €-1,77 €)
Osimertinib	TAGRISSO (AstraZeneca) 30 Filmtabletten à 80 mg 6.155,86 €	5.805,80 € (6.155,86 €-348,29 €-1,77 €)
<i>Teilpopulation B: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R</i>		
<i>Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib siehe Teilpopulation A</i>		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Cisplatin	CISPLATIN (Accord) 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 76,26 € CISPLATIN (Accord) 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 47,37 € CISPLATIN (Accord) 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 17,20 €	71,39 € (76,26 €-3,10 €-1,77 €) 43,87 € (47,37 €-1,73 €-1,77 €) 15,13 € (17,20 €-0,30 €-1,77 €)
Carboplatin	CARBOPLATIN (Bendalis) 600 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 300,51 € CARBOPLATIN (Bendalis) 450 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 227,91 €	285,00 € (300,51 €-13,74 €-1,77 €) 215,85 € (227,91 €-10,29 €-1,77 €)
Vinorelbin	VINOURELBIN (AxioNovo) 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1.424,23 € VINOURELBIN (AxioNovo) 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 293,68 €	1.355,39 € (1.424,23 €-67,07 €-1,77 €) 278,49 € (293,68 €-13,42 €-1,77 €)
Gemcitabin	GEMCITABIN (Stadapharm) 2.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 193,90 € GEMCITABIN (Stadapharm) 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 28,51 €	183,45 € (193,90 €-8,68 €-1,77 €) 25,91 € (28,51 €-0,83 €-1,77 €)
Docetaxel	DOCETAXEL (AxioNovo) 160 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1.397,30 €	1.220,09 € (1.397,30 €-175,44 €-1,77 €)

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
Paclitaxel	PACLITAXEL (Fresenius Kabi) 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 535,25 € PACLITAXEL (Fresenius Kabi) 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 360,21 €	508,60 € (535,25 €-24,88 €-1,77 €) 341,87 € (360,21 €-16,57 €-1,77 €)
Pemetrexed	ALIMTA (Lilly) 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates 2.533,24 €	1.972,83 € (2.533,24 €-558,64 €-1,77 €)
nab-Paclitaxel	ABRAXANE (Celgene) 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension 429,03 €	374,35 € (429,03 €-52,91 €-1,77 €)
Abkürzungen: Del 19: Deletion in Exon 19; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858 des EGFR; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom Quelle: [16]		

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

Für die angenommene Behandlungsdauer von einem Jahr wird grundsätzlich das wirtschaftlichste Arzneimittel in der entsprechenden Packungsgröße ausgewählt. Für alle nicht oral eingenommenen Arzneimittel wird pro Gabe ein Verwurf berücksichtigt. Für die oral verabreichten Arzneimittel, für die keine maximal vorgegebene Behandlungsdauer vorliegt, erfolgt die Berechnung der Jahrestherapiekosten tablettengenau, und es wird kein Verwurf berücksichtigt.

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, wie der Herstellerrabatt (§ 130a Sozialgesetzbuch V [SGB V]), wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.12.2019) entnommen. Vom AVP wurden anschließend die vom Hersteller zu gewährenden Rabatte (§ 130a SGB V, Abs. 1 und Abs. 1a) sowie der Apothekenabschlag für verschreibungspflichtige Arzneimittel in Höhe von derzeit 1,77 € (§ 130 Abs. 1 SGB V) abgezogen.

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 3-21 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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ramucirumab (in Kombination mit Erlotinib)	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen	Ramucirumab:		
		Kosten der Verabreichung durch einen Onkologen (EBM 02101)	1	26
		Herstellung parenteraler Lösungen (monoklonale Antikörper)	1	26
		Urinstreifen (Proteinurie), 100 Stück	1	26
		Erlotinib:		
		keine		

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Teilpopulation A: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R</i>				
Afatinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	keine		
Erlotinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	keine		
Gefitinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	keine		
Osimertinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	keine		
<i>Teilpopulation B: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R</i>				
<i>Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib siehe Teilpopulation A</i>				
Cisplatin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-	Forcierte Diurese mit Mannitol 10% Inf. Lsg., 37,5 g/Tag	1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Mutationen als del 19 oder L858R	Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3-4,4 l/Tag	1	17
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1	17
Carboplatin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
Vinorelbin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	Kombinations- therapie: 2	Kombinations- therapie: 34
			Monotherapie: 1	Monotherapie: 52
Gemcitabin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	Kombinations- therapie: 2	Kombinations- therapie: 34
			Monotherapie: 3	Monotherapie: 39
Docetaxel	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
Paclitaxel	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit	Prämedikation: Dexamethason 2x20 mg/Tag, oral	1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	Antihistaminikum: Dimentinden 1mg pro 10 kg KG, i.v.	1	17
		Ranitidin: 50 mg/Tag i.v.	1	17
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
Pemetrexed	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	Prämedikation: Dexamethason 2x4 mg/Tag, oral	3	51
		Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag	kontinuierlich	365
		Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	1x vor dem ersten Zyklus; sowie nach jedem dritten Zyklus	6
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
nab-Paclitaxel	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3	51
Abkürzungen: Del 19: Deletion in Exon 19; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KG: Körpergewicht; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858 des EGFR; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PTT: Partielle Thromboplastinzeit; TPZ: Thromboplastinzeit aus Plasma				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden anhand der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen ermittelt. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels im

Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt und das nur, sofern regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Testung auf eine EGFR-Mutation

Die Testung des Mutationsstatus stellt eine generelle Voraussetzung für die Einleitung einer Therapie beim lokal fortgeschrittenen und / oder metastasierten NSCLC dar. Entsprechend der deutschen S3-Leitlinie sollen anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen von allen nicht kurativ behandelbaren nicht-plattenepithelialen NSCLC-Patienten molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanter molekularer Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinien-Behandlung als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen, BRAF V600 Mutationen) eingeleitet werden [17]. Auch von den Leitlinien der ESMO und des National Comprehensive Cancer Network wird die Testung auf das Vorliegen von Mutationen als Basis für die weitere Behandlungsentscheidung empfohlen [18, 19].

Beim zu bewertenden Arzneimittel Ramucirumab (in Kombination mit Erlotinib) sowie den ZVT Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib handelt es sich zudem um zielgerichtete Therapien bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, vor deren Anwendung eine Testung auf EGFR-Mutationen und ein positiver Nachweis laut den jeweiligen Fachinformationen erfolgen sollte [1-5].

Die Testung des Mutationsstatus kann somit als Routineuntersuchung vor Beginn jedweder Therapie bei Patienten mit metastasiertem NSCLC angesehen werden, die dafür zusätzlich notwendigen GKV-Kosten werden im nachfolgenden nicht aufgeführt.

Ramucirumab

Entsprechend der Fachinformation sollten Patienten hinsichtlich einer Entstehung oder Verschlechterung einer Proteinurie während der Ramucirumab-Therapie beobachtet werden [1]. Die zusätzlich anfallenden Kosten für die Urinteststreifen zur Testung auf Proteinurie werden der Lauer-Taxe entnommen. Ramucirumab wird als Infusion über etwa 60 Minuten verabreicht, daher ist die entsprechende EBM-Ziffer für die Gabe einer Infusion von mindestens einer Stunde zu veranschlagen. Zusätzlich ist für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig [20]. Die Leistungen für Ramucirumab fallen jeweils einmal pro Zyklus an [1]. Für Ramucirumab gibt es keine maximal vorgegebene Behandlungsdauer, daher wird für die Berechnung eine Behandlungsdauer von einem Jahr angenommen. Bei einer Zyklusdauer von zwei Wochen ergeben sich 26 Zyklen pro Jahr. Die oben genannten Leistungen fallen entsprechend 26-mal pro Jahr an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die oral verabreichten Wirkstoffe entstehen keine zusätzlichen GKV-Leistungen. Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien, die nicht eingenommen, sondern parenteral appliziert werden, wurde gemäß der Hilfstaxe über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Anlage 3) ein Zuschlag von 81,00 € für die Herstellung Zytostatika-haltiger, parenteraler Zubereitungen berechnet [20]. Zudem wurden die Kosten für die nach der Fachinformation vorgesehene Begleitmedikation der jeweiligen ZVT entsprechend berücksichtigt. Der Behandlungsmodus, die sich daraus ergebende Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr sowie die Kosten der Begleitmedikation sind im folgenden Abschnitt beschrieben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Verabreichung durch einen Onkologen (EBM 02101)	16,99 €
Urinteststreifen (Proteinurie) (100 Stück-Packung = 9,00 €) (Lauer-Taxe)	0,09 €
Herstellung parenteraler Lösungen (monoklonale Antikörper (gemäß Hilfstaxe)	71,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Teilpopulation A: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	
keine	
Teilpopulation B: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	
<i>Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib siehe Teilpopulation A</i>	
Forcierte Diurese mit Mannitol (10% Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag)	9,11 €
Hydrierung: Natriumchlorid (0,9% Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag)	9,77 €- 15,12 €
Prämedikation: Dexamethason (2 x 4 mg/Tag, oral)	1,44 €
Folsäure (350 – 1.000 µg/Tag15, oral)	0,13 - 0,25 €
Vitamin B12 (1.000 µg/Tag, i.m.)	0,67 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Prämedikation: Dexamethason (2 x 20 mg/Tag, oral)	5,20 €
Antihistaminikum: Dimetinden (1 mg pro 10 kg KG, i.v.)	5,93 €
Ranitidin (50 mg/Tag, i.v.)	2,61 €
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	81,00 €
Abkürzungen: Del 19: Deletion in Exon 19; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KG: Körpergewicht; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858 des EGFR; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PTT: Partielle Thromboplastinzeit; TPZ: Thromboplastinzeit aus Plasma Quellen: [16, 20, 21]	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die GKV-Leistungen für die Verabreichung durch einen Onkologen wurde dem EBM-Katalog entnommen [21]. Für die Verabreichung durch einen Onkologen entstehen Kosten von 16,99 € pro Einheit.

Der günstigste Urinteststreifen (URINTESTSTREIFEN Tupp 3, 100 Stück, Ulti Med Ahren) zur Proteinbestimmung kostet entsprechend Lauer-Taxe (Stand: 16.12.2019) 9,00 €. Pro Teststreifen fallen entsprechend Kosten von 0,09 € an. Für Ramucirumab gibt es keine maximal vorgegebene Behandlungsdauer, daher wird für die Urinteststreifen kein Verwurf berücksichtigt, sondern es werden die Kosten pro Streifen berechnet.

Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ergeben sich Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit von 71,00 € [20].

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R (Teilpopulation A)

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R oder de 19 (Teilpopulation B)

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Für alle weiteren ZVT ergeben sich für die

Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteraler Lösungen Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit von 81,00 € [20].

Begleitmedikation für die Therapie mit Cisplatin

Gemäß der Fachinformation für Cisplatin ist bei allen Cisplatin-Kombinationstherapien eine forcierte Diurese ab Dosierungen über 60 mg/m² KOF Cisplatin obligat [22]. Einmal pro Zyklus werden 375 ml einer 10%-igen Mannitol-Infusionslösung verabreicht. Demzufolge ergibt sich bei 17 Behandlungstagen ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 17 Infusionsflaschen mit je 500 ml Mannitol-Infusionslösung.

Tabelle 3-23: Kosten pro Einheit - Diurese mit Mannitol (37,5 g/Tag)

Mannitol Inf.-Lsg. 10 (Serumwerk)	
Inhalt der Packung	10 x 500 ml (N2)
Herstellerabgabepreis	61,30 €
Apothekenverkaufspreis	106,22 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	5,31 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	3,68 €
Abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	6,13 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	91,10 €
Kosten je Flasche	9,11 €
Kosten pro Leistung	9,11 €
Quelle: [16]	

Neben der Diurese mit Mannitol muss gemäß der Fachinformation für Cisplatin eine Hydrierung mit 3 – 4,4 Liter Flüssigkeit (Natriumchlorid 0,9%) erfolgen. Die Hydrierung ist in eine Infusion vor Behandlungsbeginn und eine Infusion im Anschluss an die Behandlung aufgeteilt. Dies entspricht 3 Durchstechflaschen mit 1.000 mg Natriumchlorid-Lösung oder 4 Infusionsflaschen mit je 1.000 ml und 1 Infusionsflasche mit 500 ml Natriumchlorid-Lösung. Demzufolge ergibt sich bei 17 Behandlungstagen ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 51 Infusionsflaschen mit je 1.000 ml Natriumchlorid-Lösung bis 68 Infusionsflaschen mit je 1.000 ml und 17 Infusionsflaschen mit je 500 ml Natriumchlorid-Lösung.

Tabelle 3-24: Kosten pro Einheit - Hydrierung: Natriumchlorid (3-4,4 l/Tag)

ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lösung Inf.-Lsg. (Demo Pharmac)		
Inhalt der Packung	10 x 1.000 ml (N2)	10 x 500 ml (N2)
Herstellerabgabepreis	18,66 €	11,53 €
Apothekenverkaufspreis	35,47 €	22,72 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	1,77 €	1,14 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	1,12 €	0,69 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	32,58 €	20,89 €
Kosten je Flasche	3,26 €	2,09 €
Kosten pro Leistung	9,77 - 15,12 €	
Quelle: [16]		

Begleitmedikation für die Therapie mit Paclitaxel

Gemäß der Fachinformation für Paclitaxel ist eine Begleitmedikation mit Dexamethason, Diphenhydramin und Ranitidin angezeigt. Dexamethason wird als Begleitmedikation zweimal täglich oral à 20 mg verabreicht [10]. Demzufolge liegt bei 17 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34 Tabletten mit je 20 mg Dexamethason.

Tabelle 3-25: Kosten pro Einheit - Dexamethason (40 mg/Tag)

DEXAMETHASON 20 mg Tabletten (TAD Pharma)	
Inhalt der Packung	20 Tabletten à 20 mg (N1)
Festbetrag	53,75 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	1,77 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	51,98 €
Kosten je Tablette	2,60 €
Kosten pro Leistung	5,20 €
Quelle: [16]	

Neben Dexamethason wird bei der Therapie mit Paclitaxel Diphenhydramin oder ein vergleichbares Antihistaminikum als Begleitmedikation einmal pro Zyklus intravenös verabreicht. Dimetindenmaleat wird in einer Dosierung von 1 mg pro 10 kg Körpergewicht verabreicht [23]. Für einen Standardpatienten (77,0 kg) ergibt sich somit ein Verbrauch von 7,7 mg pro Verabreichung, entsprechend zwei Ampullen mit je 4 mg Dimetindenmaleat. Demzufolge liegt bei 17 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34 Ampullen mit je 4 mg Dimetindenmaleat.

Tabelle 3-26: Kosten pro Einheit - Dimetinden (8 mg/Tag)

PHARMORE HISTAKUT Dimetindenmaleat (Gebro Pharma)	
Inhalt der Packung	5 x 4 mg Ampullen
Herstellerabgabepreis	5,99 €
Apothekenverkaufspreis	18,56 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	1,77 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	1,97 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	14,82 €
Kosten je Ampulle	2,96 €
Kosten pro Leistung	5,93 €
Quelle: [16]	

Für die Therapie mit Paclitaxel werden zusätzlich 50 mg Ranitidin als Begleitmedikation einmal täglich intravenös verabreicht. Demzufolge liegt bei 17 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 17 Ampullen mit je 50 mg Ranitidin [10].

Tabelle 3-27: Kosten pro Einheit - Ranitidin (50 mg/Tag)

RANITIC Injekt Infusionslösungskonzentrat (Hexal)	
Inhalt der Packung	5 x 5 ml Ampullen
Herstellerabgabepreis	3,19 €
Apothekenverkaufspreis	15,02 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	1,77 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	0,19 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	13,06 €
Kosten je Ampulle	2,61 €
Kosten pro Leistung	2,61 €
Quelle: [16]	

Begleitmedikation für die Therapie mit Pemetrexed

Gemäß der Fachinformation für Pemetrexed ist eine Begleitmedikation mit Dexamethason, Vitamin B12 und Folsäure angezeigt. Dexamethason wird als Begleitmedikation zweimal täglich oral à 4 mg am Tag vor der Therapie, am Tag der Behandlung sowie einen Tag danach verabreicht [15]. Demzufolge liegt bei 17 Behandlungszyklen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 102 Tabletten mit je 4 mg Dexamethason.

Tabelle 3-28: Kosten pro Einheit - Dexamethason (8 mg/Tag)

FORTECORTIN 4 mg Tabletten (Merck Serono)	
Inhalt der Packung	100 Tabletten à 4 mg (N3)
Herstellerabgabepreis	53,96 €
Festbetrag	79,21 €
Abzgl. Rabatte [§ 130 Abs.1 SGB V und § 130a SGB V]	1,77 €; 5,40 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	72,04 €
Kosten je Tablette	0,72 €
Kosten pro Leistung	1,44 €
Quelle: [16]	

Neben der Begleitmedikation mit Dexamethason muss gemäß Fachinformation Folsäure (350 – 1.000 µg) eingenommen werden. Die Folsäuresupplementierung erfolgt kontinuierlich. Die handelsübliche Wirkstoffmenge für apothekenpflichtige Folsäurepräparate ist 400 µg bzw. 5 mg je Tablette. Es wird deshalb mit einer Dosisspanne von 1-2 Tabletten à 400 µg täglich an 365 Tagen gerechnet.

Tabelle 3-29: Kosten pro Einheit - Folsäure (400 – 800 µg/Tag)

FOLVERLAN 0,4 mg Tabletten (Verla Pharma)	
Inhalt der Packung	100 Tabletten à 0,4 mg (N3)
Herstellerabgabepreis	7,48 €
Apothekenverkaufspreis	15,55 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	0,78 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	2,14 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	12,63 €
Kosten je Tablette	0,13 €
Kosten pro Leistung	0,13 – 0,25 €
Quelle: [16]	

Für die Therapie mit Pemetrexed müssen Patienten außerdem eine intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis erhalten sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus. Die weiteren Vitamin B12-Injektionen können am selben Tag wie Pemetrexed gegeben werden [15]. Demzufolge liegt bei 17 Behandlungszyklen mit Pemetrexed der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 6 Ampullen mit je 1.000 µg Vitamin B12.

Tabelle 3-30: Kosten pro Einheit - Vitamin B12 (1.000 µg/Tag)

VITAMIN B12 1.000 µg Lichtenstein Ampullen (Zentiva Pharma)	
Inhalt der Packung	10 x 1 ml
Herstellerabgabepreis	3,68 €
Apothekenverkaufspreis	7,40 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	0,32 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	0,37 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	6,71 €
Kosten je Ampulle	0,67 €
Kosten pro Leistung	0,67 €
Quelle: [16]	

Geben Sie in Tabelle 3-31 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 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-16 (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 3-31: 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
Teilpopulation A: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ramucirumab (in Kombination mit Erlotinib)	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	Ramucirumab:		
		Kosten der Verabreichung durch einen Onkologen (EBM 02101)	441,74 €	223.078,70 € - 756.258,88 €
		Urinstreifen (Proteinurie), 100 Stück (Lauer-Taxe)	2,34 €	1.181,70 € - 4.006,08 €
		Herstellung parenteraler Lösungen (monoklonale Antikörper)	1.846,00 €	932.230,00 € - 3.160.352,00 €
		<i>Gesamt</i>	2.290,08 €	1.156.490,40 € - 3.920.616,96 €
		Erlotinib:-	keine	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Afatinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	keine		
Erlotinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	keine		

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Gefitinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	keine		
Osimertinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	keine		
Teilpopulation B: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ramucirumab (in Kombination mit Erlotinib)	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	Ramucirumab:		
		Kosten der Verabreichung durch einen Onkologen (EBM 02101)	441,74 €	28.713,10 € - 122.361,98 €
		Urinstreifen (Proteinurie), 100 Stück (Lauer-Taxe)	2,34 €	152,10 € - 648,18 €
		Herstellung parenteraler Lösungen (monoklonale Antikörper)	1.846,00 €	119.990,00 € - 511.342,00 €
		<i>Gesamt</i>	2.290,08 €	148.855,20 € - 634.352,16 €
		Erlotinib:-	keine	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib siehe Teilpopulation A</i>				
Cisplatin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen	Forcierte Diurese mit Mannitol 10% Inf. Lsg., 37,5 g/Tag	154,87 €	10.066,55 € - 42.898,99 €

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
	aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3-4,4 l/Tag	166,16 € - 257,06 €	10.800,40 € - 71.205,62 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	89.505,00 € - 381.429,00 €
		Gesamt	1.698,03 € - 1.788,93 €	110.371,95 € - 495.533,61 €
Carboplatin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	89.505,00 € - 381.429,00 €
Vinorelbin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	Kombinations- therapie: 2.754,00 € Monotherapie: 4.212,00 €	Kombinations- therapie: 179.010,00 € - 762.858,00 € Monotherapie: 273.780,00 € - 1.166.724,00 €
Gemcitabin	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	Kombinations- therapie: 2.754,00 € Monotherapie: 3.159,00 €	Kombinations- therapie: 179.010,00 € - 762.858,00 € Monotherapie: 205.335,00 € - 875.043,00 €
Docetaxel	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	89.505,00 € - 381.429,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Paclitaxel	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	Prämedikation: Dexamethason 2x20 mg/Tag, oral	88,37 €	5.744,05 € - 24.478,49 €
		Antihistaminikum: Dimetinden 1mg pro 10 kg KG, i.v.	100,78 €	6.550,70 € - 27.916,06 €
		Ranitidin: 50 mg/Tag i.v.	44,40 €	2.886,00 € - 12.298,80 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	89.505,00 € - 381.429,00 €
		Gesamt	1.610,55 €	104.685,75 € - 446.122,35 €
Pemetrexed	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	Prämedikation: Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral	73,48 €	4.776,20 € - 20.353,96 €
		Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag, oral	46,10 € - 92,20 €	2.996,50 € - 25.539,40 €
		Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	4,03 €	261,95 € - 1.116,31 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	89.505,00 € - 381.429,00 €
		Gesamt	1.500,61 € - 1.546,71 €	97.539,65 € - 428.438,67 €
nab-Paclitaxel	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	4.131,00 €	268.515,00 € - 1.144.287,00 €
<p>Abkürzungen: Del 19: Deletion in Exon 19; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KG: Körpergewicht; L858R: Substitution der Aminosäure Leucin durch Arginin an Position 858 des EGFR; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PTT: partielle Thromboplastinzeit; TPZ: Thromboplastinzeit aus Plasma</p> <p>Quellen: [16, 20, 21]</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-32 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 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16) 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 3-32: 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 € ^a
		Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Gesamt	
Teilpopulation A: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R						
Zu bewertendes Arzneimittel						
Ramucirumab	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	84.918,08	444,08	1.846,00	87.208,16	44.040.120,80 - 149.300.369,92
+ Erlotinib		33.145,16	-	-	33.145,16	16.738.305,80 - 56.744.513,92
Gesamt		118.063,24	444,08	1.846,00	120.353,32	60.778.426,60 - 206.044.883,84
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Afatinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	30.931,27	-	-	30.931,27	15.620.291,35 - 52.954.334,24
Erlotinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	33.145,16	-	-	33.145,16	16.738.305,80 - 56.744.513,92

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro				Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € ^a
		Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Gesamt	
Gefitinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	13.182,10	-	-	13.182,10	6.656.960,50 - 22.567.755,20
Osimertinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del 19 oder L858R	70.637,23	-	-	70.637,23	35.671.801,15 - 120.930.937,76

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro				Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € ^a
		Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Gesamt	
Teilpopulation B: Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R						
Zu bewertendes Arzneimittel						
Ramucirumab	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	84.918,08	444,08	1.846,00	87.208,16	5.668.530,40 - 24.156.660,32
+ Erlotinib		33.145,16	-	-	33.145,16	2.154.435,40 - 9.181.209,32
Gesamt		118.063,24	444,08	1.846,00	120.353,32	7.822.965,80 - 33.337.869,64
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Afatinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	30.931,27	-	-	30.931,27	2.010.532,55 - 8.567.961,79
Erlotinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	33.145,16	-	-	33.145,16	2.154.435,40 - 9.181.209,32

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro				Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € ^a
		Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Gesamt	
Gefitinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	13.182,10	-	-	13.182,10	856.836,50 - 3.651.441,70
Osimertinib	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	70.637,23	-	-	70.637,23	4.591.419,95 - 19.566.512,71

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro				Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € ^a
		Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Gesamt	
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>						
Cisplatin + Vinorelbin Gesamt	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	1.959,42 - 2.427,26	321,03 - 411,93	1.377	3.657,45 - 4.216,19	237.734,25 - 1.167.884,63
		4.608,33 - 5.555,19	-	2.754	7.362,33 - 8.309,19	478.551,45 - 2.301.645,63
		6.567,75 - 7.982,45	321,03 - 411,93	4.131	11.019,78 - 12.525,38	716.285,70 - 3.469.530,26
Cisplatin + Gemcitabin Gesamt	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	1.959,42 - 2.427,26	321,03 - 411,93	1.377	3.657,45 - 4.216,19	237.734,25 - 1.167.884,63
		7.999,18	-	2.754	10.753,18	698.956,70 - 2.978.630,86
		9.958,60 - 10.426,44	321,03 - 411,93	4.131	14.410,63 - 14.969,37	936.690,95 - 4.146.515,49
Cisplatin + Docetaxel Gesamt	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	1.959,42	321,03 - 411,93	1.377	3.657,45 - 3.748,35	237.734,25 - 1.038.292,95
		20.741,53	-	1.377	22.118,53	1.437.704,45 - 6.126.832,81
		22.700,95	321,03 - 411,93	2.754	25.775,98 - 25.866,88	1.675.438,70 - 7.165.125,76

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro				Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € ^a
		Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Gesamt	
Cisplatin + Paclitaxel Gesamt	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	2.216,63	321,03 - 411,93	1.377	3.914,66 - 4.005,56	254.452,90 - 1.109.540,12
		20.269,78	233,55	1.377	21.880,32	1.422.220,80 - 6.060.848,64
		22.486,41	554,57 - 645,47	2.754	25.794,98 - 25.885,88	1.676.673,70 - 7.170.388,76
Cisplatin + Pemetrexed Gesamt	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	1.959,42	321,03 - 411,93	1.377	3.657,45 - 3.748,35	237.734,25 - 1.038.292,95
		67.076,22	123,61 - 169,71	1.377	68.576,83 - 68.622,93	4.457.493,95 - 19.008.551,61
		69.035,64	444,64 - 581,64	2.754	72.234,28 - 72.371,28	4.695.228,20 - 20.046.844,56

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro				Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € ^a
		Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Gesamt	
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>						
Carboplatin + Vinorelbin Gesamt	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	8.514,45	-	1.377	9.891,45	642.944,25 - 2.739.931,65
		4.608,33 - 5.555,19	-	2.754	7.362,33 - 8.309,19	478.551,45 - 2.301.645,63
		13.122,78 - 14.069,64	-	4.131	17.253,78 - 18.200,64	1.121.495,70 - 5.041.577,28
Carboplatin + Gemcitabin Gesamt	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	8.514,45	-	1.377	9.891,45	642.944,25 - 2.739.931,65
		7.999,18	-	2.754	10.753,18	698.956,70 - 2.978.630,86
		16.513,63	-	4.131	20.644,63	1.341.900,95 - 5.718.562,51
Carboplatin + Docetaxel Gesamt	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	8.514,45	-	1.377	9.891,45	642.944,25 - 2.739.931,65
		20.741,53	-	1.377	22.118,53	1.437.704,45 - 6.126.832,81
		29.255,98	-	2.754	32.009,98	2.080.648,70 - 8.866.764,46

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro				Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € ^a
		Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Gesamt	
Carboplatin + Paclitaxel Gesamt	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	8.514,45	-	1.377	9.891,45	642.944,25 - 2.739.931,65
		20.269,78	233,55	1.377	21.880,33	1.422.221,45 - 6.060.851,41
		28.784,23	233,55	2.754	31.771,78	2.065.165,70 - 8.800.783,06
Carboplatin + Pemetrexed Gesamt	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	8.514,45	-	1.377	9.891,45	642.944,25 - 2.739.931,65
		67.076,22	123,61 - 169,71	1.377	68.576,83 - 68.622,93	4.457.493,95 - 19.008.551,61
		75.590,67	123,61 - 169,71	2.754	78.468,28 - 78.514,38	5.100.438,20 - 21.748.483,26
Carboplatin + nab-Paclitaxel Gesamt	Erstlinien-Therapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	8.514,45	-	1.377	9.891,45	642.944,25 - 2.739.931,65
		38.183,70	-	4.131	42.314,70	2.750.455,50 - 11.721.171,90
		46.698,15	-	5.508	52.206,15	3.393.399,75 - 14.461.103,55

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro				Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € ^a
		Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Gesamt	
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</i>						
Gemcitabin	Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	7.154,55	-	3.159	10.313,55	670.380,75 - 2.856.853,35
Vinorelbin	Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als del 19 oder L858R	7.048,03 - 8.496,18	-	4.212	11.260,03 - 12.708,18	731.901,95 - 3.520.165,86
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>Quellen: [16, 20, 21]</p>						

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden

Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation

Die Zielpopulation von Ramucirumab umfasst erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen del19 oder L858R in der Erstlinien-Therapie. Die GKV-Zielpopulation wurde im Abschnitt 3.2.4 hergeleitet und umfasst 505 bis 1.712 Patienten. Aufgrund verschiedener Therapieoptionen in der Erstlinien-Therapie (siehe Abschnitt 3.2) sind derzeit die zu erwartenden Marktanteile von Ramucirumab nicht zuverlässig abzuschätzen. Bei der Herleitung der Patientenzahlen wurde darüber hinaus nicht berücksichtigt, dass nicht alle NSCLC-Patienten vor Beginn der Erstlinien-Therapie (oder überhaupt) auf den EGFR-Status ihres Tumorgewebes getestet werden. Eine Untersuchung aus Deutschland zeigt, dass die Testrate für Patienten mit EGFR-positivem NSCLC bei 78% liegt [24].

Kontraindikationen

Die tatsächliche Patientenzahl in der Versorgung wird aufgrund von bestehenden Kontraindikationen besonderer Patientengruppen geringer ausfallen (siehe Abschnitt 3.4.1). Gemäß Fachinformation ist Ramucirumab nicht angezeigt, wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparats vorliegt. Für Patienten mit NSCLC ist Ramucirumab kontraindiziert, wenn eine Tumorkavitation oder eine Tumorbeteiligung an großen Gefäßen vorliegt. Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie darf eine Therapie mit Ramucirumab nicht begonnen werden. Die Behandlung mit Ramucirumab wird während einer Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne effektive Maßnahmen zur Kontrazeption nicht empfohlen [1]. Zudem ist die Kombination aus Ramucirumab und Erlotinib nicht angezeigt, wenn eine Überempfindlichkeit gegen Erlotinib oder einen der sonstigen Bestandteile vorliegt [5].

Die Rate an Therapieabbrüchen in der Versorgungsrealität ist zum jetzigen Zeitpunkt schwierig einzuschätzen. In der zulassungsrelevanten Studie RELAY brachen 12,7% der Patienten die Therapie aufgrund UE ab [25].

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Es ist zu erwarten, dass die Patienten in der Zielpopulation sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich mit Ramucirumab behandelt werden. Es wird vermutet, dass ein größerer Anteil im ambulanten Bereich (onkologische Praxis oder Klinikambulanzen) behandelt werden wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da zum aktuellen Zeitpunkt eine zuverlässige Schätzung zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen nicht möglich ist, können auch keine Änderungen von Jahrestherapiekosten plausibel dargelegt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Informationen bezüglich des Anwendungsmodus und der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen.

Für Informationen zu Preisen wurden die Lauer-Taxe (Stand: 16.12.2019) [16], die Hilfstaxe des GKV Spitzenverbands [20] sowie der einheitliche Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [21] herangezogen. Die Berechnungen wurden in Excel mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt.

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. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Ramucirumab: Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ramucirumab). Stand der Information: Januar 2020.
2. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Giotrif® Filmtabletten (Afatinib). Stand der Information: Juni 2018.
3. AstraZeneca AB. Fachinformation Iressa® 250 mg Filmtabletten (Gefitinib). Stand der Information: April 2018.
4. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40 mg/80 mg Filmtabletten (Osimertinib). Stand der Information: Oktober. 2019.
5. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tarceva® (Erlotinib). Stand der Information: November 2018.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dacomitinib. 2019.
7. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Navirel® 10 mg/ml Konzentrat (Vinorelbin). Stand der Information: August 2017.
8. onkovis GmbH. Fachinformation Gemcitabin onkovis 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Gemcitabin). Stand der Information: März 2019.
9. ratiopharm GmbH. Fachinformation Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Docetaxel). Stand der Information: März 2019.
10. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm (Paclitaxel). Stand der Information: Mai 2019.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am: 17. Oktober 2019.
12. Celgene Europe B.V. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension (nab-Paclitaxel). Stand der Information: November. 2019.
13. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019. 2019. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atcddd-amtlich-2019.pdf>. [Zugriff am: 16.12.2019]
14. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2018. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 16.12.2019]
15. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Pemetrexed medac 100 mg/500 mg/1000 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pemetrexed). Stand der Information: September. 2019.

16. WEBAPO Infosystem - Lauer - Fischer. Auszüge aus der Lauer-Taxe für das Nutzendossier Ramucirumab in der der Indikation der Erstlinientherapie des NSCLC. 2019. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>. [Zugriff am: 15.12.2019]
17. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL,. 2018.
18. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®), Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1. 2020.
19. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(5):863-70.
20. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 - Preisbildung für parenterale Lösungen i. d. F. des rechtskräftigen Schiedsspruches vom 19.01.2018 (Stand 31.01.2018) – gültig mit Wirkung ab dem 01.02. 2018. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Hilfstaxe_Anlage_3_i.d.F.des_rechtskraeftigen_Schiedsspruches_01-2018.pdf. [Zugriff am: 16.12.2019]
21. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 4. Quartal. 2019. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2019.pdf. [Zugriff am: 16.12.2019]
22. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm (Cisplatin). Stand der Information: Dezember. 2018.
23. Gebro Pharma GmbH. Fachinformation Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml (Pharmore). Stand der Information: Februar. 2018.
24. Ostermann H, Ukena D, Radke S. Werden Leitlinienempfehlungen umgesetzt? Ergebnisse von bundesweiten Erhebungen zum EGFR-Mutationstest bei Patienten mit NSCLC in Deutschland. *Journal Onkologie.* 2015;3:184-90.
25. Eli Lilly and Company. I4T-MC-JVCY (RELAY). A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of Erlotinib in Combination with Ramucirumab or Placebo in Previously Untreated Patients with EGFR Mutation-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 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.

Im Folgenden werden die Anforderungen, die sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, anhand von Auszügen aus der Ramucirumab Fachinformation dargestellt [1]:

Dosierung und Art der Anwendung

Ramucirumab darf nur von onkologisch erfahrenen Ärzten angewendet werden.

Dosierung NSCLC

Cyramza in Kombination mit Erlotinib zur Behandlung des NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Die empfohlene Dosis von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib beträgt 10 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen.

Der Status der EGFR-Mutation sollte vor Behandlungsbeginn mit Ramucirumab und Erlotinib mit einer validierten Testmethode bestimmt werden. Beachten Sie die Fachinformation von Erlotinib bezüglich Dosierung und Art der Anwendung.

Dauer der Therapie

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität fortzusetzen.

Prämedikation

Vor der Infusion von Ramucirumab wird eine Prämedikation mit einem Histamin-H1-Antagonisten (z.B. Diphenhydramin) empfohlen. Kam es bei einem Patienten bereits zu infusionsbedingten Reaktionen Grad 1 oder 2, muss vor allen folgenden Infusionen eine Prämedikation verabreicht werden. Bei einer zweiten infusionsbedingten Reaktion Grad 1 oder 2 muss Dexamethason (oder Äquivalent) gegeben werden. Vor allen nachfolgenden Infusionen muss folgende Prämedikation gegeben werden: Ein Histamin-H1-Antagonist intravenös (z. B. Diphenhydramin), Paracetamol und Dexamethason.

Dosisanpassungen für Ramucirumab*Infusionsbedingte Reaktionen*

Die Ramucirumab-Infusionsrate muss für die Dauer der Infusion und alle weiteren Infusionen um 50% reduziert werden, wenn bei einem Patienten eine Grad 1 oder 2 infusionsbedingte Reaktion auftritt. Ramucirumab muss sofort und endgültig abgesetzt werden, wenn eine Grad 3 oder 4 infusionsbedingte Reaktion auftritt [...].

Hypertonie

Der Blutdruck des Patienten muss vor jeder Verabreichung von Ramucirumab überprüft und entsprechend behandelt werden, wenn es klinisch notwendig ist. Im Fall einer schweren Hypertonie muss die Ramucirumab-Therapie vorübergehend unterbrochen werden, bis der Blutdruck mit entsprechender Therapie wieder unter Kontrolle ist. Falls es sich um eine medizinisch signifikante Hypertonie handelt, die mit antihypertensiver Therapie nicht angemessen kontrolliert werden kann, muss die Ramucirumab-Therapie endgültig abgesetzt werden [...].

Proteinurie

Patienten müssen hinsichtlich einer Entstehung oder Verschlechterung einer Proteinurie während der Ramucirumab-Therapie beobachtet werden. Falls der Urinteststreifen $\geq 2+$ für Proteine anzeigt, sollte 24-Stunden-Urin gesammelt werden. Die Ramucirumab-Therapie muss vorübergehend unterbrochen werden, falls die Proteinausscheidung im Urin bei ≥ 2 g/24 h liegt. Wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder unter 2 g/24 h liegt, kann die Behandlung mit einer reduzierten Dosis (siehe Tabelle 3-33) fortgesetzt werden. Eine zweite Dosisreduktion (siehe Tabelle 3-33) wird empfohlen, wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder auf ≥ 2 g/24 h ansteigt.

Im Fall eines nephrotischen Syndroms oder wenn die Proteinausscheidung im Urin bei > 3 g/24 h liegt, muss die Ramucirumab-Therapie endgültig abgesetzt werden.

Tabelle 3-33: Ramucirumab-Dosisreduktionen bei Proteinurie

Initiale Ramucirumab-Dosis:	Erste Dosisreduktion auf:	Zweite Dosisreduktion auf:
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Geplante Operationen oder beeinträchtigte Wundheilung

Die Ramucirumab-Therapie muss mindestens 4 Wochen vor einer geplanten Operation vorübergehend unterbrochen werden. Bei Wundheilungskomplikationen muss die Ramucirumab-Therapie vorübergehend unterbrochen werden, bis die Wunde vollständig verheilt ist [...].

Endgültiges Absetzen

Die Ramucirumab-Therapie muss bei folgenden Ereignissen endgültig abgesetzt werden:

- Schwere arterielle thromboembolische Ereignisse [...]

- Gastrointestinale Perforationen [...]
- Schwere Blutungen: Blutungen nach National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 3 oder 4 [...]
- Spontane Entwicklung von Fisteln [...]
- Hepatische Enzephalopathie oder hepatorenales Syndrom [...].

Eine Dosisverringerng oder eine Unterbrechung der Therapie mit Erlotinib sollte im Einklang mit den Empfehlungen aus der Fachinformation von Erlotinib erfolgen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In den pivotalen Studien gab es limitierte Hinweise darauf, dass Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, ein höheres Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen haben als Patienten, die jünger als 65 Jahre sind. Es werden keine Dosisreduzierungen empfohlen [...].

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurden keine formalen Studien mit Ramucirumab bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Aus klinischen Daten haben sich keine Hinweise ergeben, dass bei Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion eine Dosisanpassung notwendig ist [...]. Es werden keine Dosisreduzierungen empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Formale Studien wurden bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht durchgeführt. Aus klinischen Daten haben sich keine Hinweise ergeben, dass für Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Leberfunktion eine Dosisanpassung notwendig ist. Es gibt keine Daten zu einer Ramucirumab-Gabe bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz [...]. Es werden keine Dosisreduzierungen empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Cyramza bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahre) sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Es gibt keinen relevanten Nutzen von Ramucirumab bei Kindern und Jugendlichen in den Indikationen fortgeschrittenes Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs, Adenokarzinom des Kolons oder Rektums; Lungenkarzinom und hepatozelluläres Karzinom.

Art der Anwendung

Cyramza ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Nach der Verdünnung wird Cyramza als intravenöse Infusion über etwa 60 Minuten verabreicht. Cyramza darf nicht als intravenöser Bolus verabreicht werden. Um die erforderliche Infusionsdauer von etwa 60 Minuten zu erreichen, sollte eine maximale Infusionsrate von 25 mg/min nicht überschritten werden. Gegebenenfalls muss bei Bedarf die Infusionsdauer verlängert werden.

Während der Infusion ist der Patient auf Zeichen von infusionsbedingten Reaktionen zu beobachten [...], und es muss sichergestellt sein, dass eine Ausrüstung zur Reanimation verfügbar ist.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, [...].

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der [...] sonstigen Bestandteile.

Für Patienten mit NSCLC ist Ramucirumab kontraindiziert, wenn eine Tumorkavitation oder eine Tumorbeteiligung an großen Gefäßen vorliegt [...].

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Arterielle thromboembolische Ereignisse

Schwere, manchmal tödlich verlaufende, arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE) einschließlich Myokardinfarkt, Herzstillstand, Schlaganfall und zerebrale Ischämie wurden in klinischen Studien berichtet. Tritt bei Patienten ein schweres ATE auf, muss deren Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden [...].

Gastrointestinale Perforationen

Ramucirumab ist eine antiangiogene Therapie und kann das Risiko für eine gastrointestinale Perforation erhöhen. Bei Patienten, die mit Ramucirumab behandelt wurden, sind Fälle von gastrointestinaler Perforation gemeldet worden. Tritt bei Patienten eine gastrointestinale Perforation auf, muss deren Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden [...].

Schwere Blutung

Ramucirumab ist eine antiangiogene Therapie und kann das Risiko für schwere Blutungen erhöhen. Tritt bei Patienten eine Grad 3 oder 4 Blutung auf, muss die Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden [...]. Bei Patienten, die eine Behandlung mit Antikoagulantien oder andere das Blutungsrisiko erhöhende Begleittherapien erhalten oder prädisponiert für Blutungen sind, sollte regelmäßig das Blutbild und die Gerinnungsparameter überprüft werden.

Lungenblutung bei NSCLC

Patienten mit einer plattenepithelialen Histologie haben ein größeres Risiko für die Entstehung schwerer pulmonaler Blutungen, auch wenn in der REVEL-Studie kein Übermaß an Grad 5 pulmonaler Hämorrhagie bei mit Ramucirumab behandelten Patienten mit plattenepithelialer Histologie beobachtet wurde. Sowohl NSCLC-Patienten mit einer früheren Lungenblutung (> 2,5 ml oder hellrotes Blut) als auch Patienten mit einem Nachweis für eine Tumorkavitation

– unabhängig von der Histologie – oder Patienten mit einem Nachweis einer Tumordinvasion oder einer Einbeziehung großer Blutgefäße waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen [...]. Patienten mit jeglicher Art an therapeutischer Antikoagulation waren von der Teilnahme an der NSCLC-Studie REVEL ausgeschlossen. Patienten, die eine chronische Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs) oder Antithrombotika erhielten, waren von der Teilnahme an den NSCLC-Studien REVEL und RELAY ausgeschlossen. Die Einnahme von Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von bis zu 325 mg/Tag war erlaubt [...].

Infusionsbedingte Reaktionen

In klinischen Studien mit Ramucirumab wurden infusionsbedingte Reaktionen (IRR) berichtet. Die meisten Ereignisse traten während oder nach der ersten oder zweiten Ramucirumab-Infusion auf. Die Patienten sollten während der Infusion auf Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet werden. Die Symptome beinhalten Rigor / Tremor, Rückenschmerzen / Spasmen, Schmerzen und/oder Engegefühl in der Brust, Schüttelfrost, Hitzewallungen, Dyspnoe, Giemen, Hypoxie und Parästhesie. In schweren Fällen beinhalteten die Symptome Bronchospasmen, supraventrikuläre Tachykardien und Hypotonie. Bei Patienten mit einem IRR Grad 3 oder 4 muss die Behandlung mit Ramucirumab sofort und endgültig beendet werden [...].

Hypertonie

Mit Ramucirumab behandelte Patienten wiesen – verglichen mit der Placebo-Gruppe – eine erhöhte Inzidenz schwerer Hypertonien auf. In den meisten Fällen wurde die Hypertonie mit Antihypertensiva behandelt. Patienten mit unkontrollierter Hypertonie waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen: Bei solchen Patienten darf eine Therapie mit Ramucirumab nicht begonnen werden, bis die vorbestehende Hypertonie unter Kontrolle gebracht ist. Während einer Behandlung mit Ramucirumab muss der Blutdruck überwacht werden. Bei schwerer Hypertonie muss die Behandlung mit Ramucirumab vorübergehend unterbrochen werden, bis der Blutdruck mithilfe einer Therapie unter Kontrolle gebracht ist. Wenn eine medizinisch signifikante Hypertonie mit einer antihypertensiven Therapie nicht unter Kontrolle gebracht werden kann, muss die Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden [...].

Aneurysmen und Arteriendissektionen

Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arteriendissektionen begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Cyramza sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

Beeinträchtigte Wundheilung

Der Einfluss von Ramucirumab bei Patienten mit schweren oder nicht-heilenden Wunden wurde nicht untersucht. In einer Tierstudie beeinträchtigte Ramucirumab die Wundheilung nicht. Da Ramucirumab eine antiangiogene Therapie ist und ein Potential für einen negativen Einfluss auf die Wundheilung haben kann, muss die Ramucirumab-Therapie mindestens 4 Wochen vor einer geplanten Operation unterbrochen werden. Die Entscheidung über eine

Fortsetzung der Behandlung mit Ramucirumab sollte anhand der klinischen Beurteilung einer adäquaten Wundheilung getroffen werden.

Falls ein Patient während der Therapie eine Komplikation bei der Wundheilung erleidet, muss die Behandlung mit Ramucirumab unterbrochen werden, bis die Wunde vollständig verheilt ist [...].

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose (Child-Pugh B oder C), Zirrhose mit hepatischer Enzephalopathie, klinisch signifikantem Aszites durch Zirrhose oder einem hepatorenenalen Syndrom muss Ramucirumab mit Vorsicht angewendet werden. Für solche Patienten liegen nur sehr begrenzt Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit vor. Ramucirumab sollte bei diesen Patienten nur verwendet werden, wenn die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung positiv im Hinblick auf das Risiko eines progressiven Leberversagens eingeschätzt wird.

Fisteln

Patienten, die mit Cyramza behandelt werden, können ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Fisteln aufweisen. Sollten sich Fisteln entwickeln, muss die Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden [...].

Proteinurie

Bei Ramucirumab-Patienten wurde eine höhere Inzidenz an Proteinurie als bei Placebo-Patienten berichtet. Patienten müssen hinsichtlich einer Entstehung oder Verschlechterung einer Proteinurie während der Ramucirumab-Therapie beobachtet werden. Falls der Urinteststreifen $\geq 2+$ anzeigt, sollte 24-Stunden-Urin gesammelt werden. Die Ramucirumab-Therapie muss vorübergehend unterbrochen werden, falls die Proteinausscheidung im Urin bei ≥ 2 g/24 h liegt. Wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder unter 2 g/24 h liegt, kann die Behandlung mit einer reduzierten Dosis fortgesetzt werden. Eine zweite Dosisreduktion wird empfohlen, wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder auf ≥ 2 g/24 h ansteigt. Ramucirumab muss endgültig abgesetzt werden, wenn die Proteinausscheidung >3 g/24 h beträgt, oder wenn ein nephrotisches Syndrom auftritt [...].

Stomatitis

Bei Patienten, die Ramucirumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten, wurde eine erhöhte Stomatitis-Inzidenz im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo plus Chemotherapie behandelt wurden, berichtet. Mit einer symptomatischen Behandlung sollte unverzüglich begonnen werden, wenn eine Stomatitis auftritt.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15 bis 29 ml/min) sind für die Therapie mit Ramucirumab begrenzt Sicherheitsdaten verfügbar [...].

Ältere Patienten mit NSCLC

Ein Trend Richtung verringerter Wirksamkeit mit steigendem Alter wurde bei Patienten beobachtet, die Ramucirumab plus Docetaxel zur Behandlung von fortgeschrittenem NSCLC mit einem Tumorprogress nach einer platinbasierten Chemotherapie erhalten hatten [...]. Begleiterkrankungen, die mit einem erhöhten Alter zusammenhängen, der Performance Status und eine mögliche Verträglichkeit der Chemotherapie sollten vor einem Behandlungsbeginn bei Älteren umfassend evaluiert werden [...].

Bei Gabe von Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib zur Erstlinien-Therapie von NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen wurde bei Patienten, die 70 Jahre oder älter waren, im Vergleich zu Patienten unter 70 Jahren eine höhere Inzidenz an Grad ≥ 3 unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aller Grade beobachtet.

Natriumkontrollierte Diät

Jede 10 ml Durchstechflasche enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Jede 50 ml Durchstechflasche enthält ungefähr 85 mg Natrium. Dies entspricht etwa 4% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Ramucirumab und Paclitaxel beobachtet. Die Pharmakokinetik von Paclitaxel wurde durch eine Kombinationstherapie mit Ramucirumab nicht verändert, und die Pharmakokinetik von Ramucirumab wurde durch Paclitaxel nicht verändert. Die Pharmakokinetik von Irinotecan und seinem aktiven Metaboliten, SN-38, wurde durch eine Kombinationstherapie mit Ramucirumab nicht verändert. Die Pharmakokinetik von Docetaxel oder Erlotinib wurde durch eine Kombinationstherapie mit Ramucirumab nicht verändert.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen / Kontrazeption bei Frauen

Gebärfähige Frauen müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit Cyramza nicht schwanger zu werden und müssen über die potenzielle Gefährdung für die Schwangerschaft und den Fetus aufgeklärt werden. Gebärfähige Frauen müssen effektive Maßnahmen zur Kontrazeption während und bis zu 3 Monate nach der Behandlung anwenden.

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten über die Anwendung von Ramucirumab bei schwangeren Frauen. Tierstudien sind für die Beurteilung der Reproduktionstoxizität unzureichend [...]. Da die Angiogenese ein wesentlicher Faktor für den Erhalt der Schwangerschaft und die Entwicklung des Fetus ist, kann die Hemmung der Angiogenese durch Ramucirumab zu unerwünschten Ereignissen auf die Schwangerschaft und beim Fetus führen. Cyramza darf nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das Risiko während der Schwangerschaft rechtfertigt. Wenn eine Patientin während der Therapie mit Ramucirumab schwanger wird, muss sie

über das potenzielle Risiko für die Schwangerschaft und das Risiko für den Fetus aufgeklärt werden. Die Behandlung mit Cyramza wird während einer Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne effektive Maßnahmen zur Kontrazeption nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ramucirumab in die Muttermilch übergeht. Die Exkretion in die Milch und eine orale Aufnahme werden als gering eingeschätzt. Da ein Risiko für das gestillte Neugeborene / den Säugling nicht ausgeschlossen werden kann, sollten Frauen während der Therapie mit Cyramza das Stillen abbrechen und auch nach Therapieende mindestens 3 Monate nicht stillen.

Fertilität

Daten zur Wirkung von Ramucirumab auf die humane Fertilität sind nicht verfügbar. Basierend auf Tierstudien wird angenommen, dass die weibliche Fertilität während der Therapie mit Ramucirumab wahrscheinlich beeinträchtigt ist [...].

Überdosierung

Es gibt keine Daten zu einer Überdosierung beim Menschen. Cyramza ist in einer Phase 1-Studie mit bis zu 10 mg/kg alle 2 Wochen untersucht worden, ohne dabei eine maximal tolerierbare Dosis zu erreichen. Im Fall einer vermuteten Überdosierung sollte eine unterstützende Therapie erfolgen.

Pharmazeutische Angaben

Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin, Histidinmonohydrochlorid, Natriumchlorid, Glycin (E640), Polysorbat 80 (E433), Wasser für Injektionszwecke

Inkompatibilitäten

Cyramza darf nicht mit Dextrose-Lösungen verabreicht oder gemischt werden.

Dieses Arzneimittel darf mit keinen anderen Arzneimitteln außer den in der Fachinformation in Abschnitt 6.6 aufgeführten Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach Zubereitung

Eine Cyramza-Infusionslösung enthält keine antimikrobiellen Zusatzstoffe, wenn sie wie vorgeschrieben zubereitet wird.

Die chemische und physikalische Stabilität von Cyramza nach Zubereitung in einer 0,9%igen Natriumchlorid-Injektionslösung wurde für 24 Stunden bei 2°C bis 8°C und 4 Stunden bei 25°C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt unverzüglich anzuwenden. Sofern nicht unverzüglich angewendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und die Bedingungen nach der Zubereitung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung / Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zu Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe [...].

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht.

Verwenden Sie bei der Zubereitung der Infusionslösung eine aseptische Technik, um die Sterilität der zubereiteten Lösung zu gewährleisten.

Jede Durchstechflasche ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Überprüfen Sie den Inhalt der Durchstechflaschen vor der Verdünnung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen (das Konzentrat zur Herstellung einer Infusion sollte klar bis leicht opaleszent und farblos bis leicht gelblich sein, ohne sichtbare Partikel). Wenn Sie sichtbare Partikel und Verfärbungen feststellen, entsorgen Sie die Durchstechflasche.

Berechnen Sie Dosis und Volumen von Ramucirumab, wie es zur Herstellung einer Infusionslösung benötigt wird. Eine Durchstechflasche enthält entweder 100 mg oder 500 mg als 10 mg/ml Lösung Ramucirumab. Verwenden Sie nur Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung als Verdünnungsmittel.

Bei Nutzung von vorgefüllten Infusionsbehältnissen:

Basierend auf dem berechneten Volumen Ramucirumab entnehmen Sie das entsprechende Volumen der Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung aus dem vorgefüllten 250 ml Infusionsbehältnis. Überführen Sie das berechnete Volumen Ramucirumab auf aseptische Weise in das Infusionsbehältnis. Das Endvolumen in dem Behältnis sollte 250 ml betragen. Das Behältnis soll vorsichtig gewendet werden, um eine adäquate Durchmischung sicherzustellen. Die Infusionslösung nicht schütteln und nicht einfrieren. Nicht mit anderen Infusionslösungen

verdünnen. Nicht mit anderen elektrolythaltigen Infusionen oder Arzneimitteln über den gleichen venösen Zugang verabreichen.

Bei Nutzung von nicht-vorgefüllten Infusionsbehältnissen:

Überführen Sie auf aseptische Weise das berechnete Volumen an Ramucirumab in das leere Infusionsbehältnis. Geben Sie eine entsprechende Menge an Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung in das Infusionsbehältnis für ein Endvolumen von 250 ml. Das Behältnis soll vorsichtig gewendet werden, um eine adäquate Durchmischung sicherzustellen. Die Infusionslösung nicht schütteln und nicht einfrieren. Nicht mit anderen Infusionslösungen verdünnen. Nicht mit anderen elektrolythaltigen Infusionen oder Arzneimitteln über den gleichen venösen Zugang verabreichen.

Parenteral zu applizierende Arzneimittel müssen vor der Anwendung visuell auf Partikel kontrolliert werden. Bei sichtbaren Partikeln ist die Infusionslösung zu verwerfen.

Verwerfen Sie die nicht genutzte Menge an Ramucirumab, die in der Durchstechflasche verbleibt, da das Produkt keine antimikrobiellen Konservierungsmittel enthält.

Applizieren Sie über eine Infusionspumpe: Für die Ramucirumab-Infusion muss ein separates Infusionsbesteck mit einem 0,22 µm-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität genutzt werden, und das Infusionsbesteck muss mit einer Natriumchlorid 0,9% Lösung am Ende der Infusion gespült werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

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.

Da der EPAR zu Ramucirumab in der neuen Indikation noch nicht vorliegt, wird stattdessen auf die europäischen Zulassungstexte referenziert. In Annex II B der europäischen Zulassungstexte werden folgende Angaben gemacht [2]:

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

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

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

Für die Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

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

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

Nicht zutreffend.

Es ist für Ramucirumab kein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedstaaten umzusetzen sind) vorgesehen [2]:

In Annex II D der europäischen Zulassungstexte (EU-Risk-Management-Plan, EU-RMP) werden zur Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung folgende Angaben gemacht [2, 3]:

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten EU-RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

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 RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen [2].

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Ramucirumab sieht der RMP Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung vor sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Summary of Product Characteristics (SmPC) [2], siehe Tabelle 3-34.

Tabelle 3-34: Zusammenfassung der Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Arterielle thromboembolische Ereignisse	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8)
Gastrointestinale Perforation	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8)
Schwerwiegende hämorrhagische Ereignisse	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8)
Leberschädigung / Leberversagen (einschließlich hepatische Enzephalopathie)	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.2)

Wichtige potenzielle Risiken	
Schwere Infektion sekundär zu Neutropenie	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2)
Reversibles posteriores Enzephalopathie-Syndrom	Keine Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung, aber routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Schwere klinische Outcomes von venösen thromboembolischen Ereignissen	Keine Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung, aber routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Fortpflanzungs- und Entwicklungstoxizität	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.6 und 5.3)
Fehlende Information	
Keine.	Nicht zutreffend.
Abkürzungen: SmPC: Summary of Product Characteristics; HCC: Hepatozelluläres Karzinom;	

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

Für die Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

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 sind keine über die aufgeführten Anforderungen der Fachinformation und des EU-RMP hinausgehenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anforderung zu berücksichtigen.

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

Für die Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine gesonderten Anforderungen zu berücksichtigen.

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 zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden der Fachinformation [1], den europäischen Zulassungstexten [2] und dem EU-RMP [3] von Ramucirumab entnommen.

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. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Ramucirumab: Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ramucirumab). Stand der Information: Januar 2020.
2. Eli Lilly Nederland B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2020.
3. Eli Lilly and Company. EU Risk Management Plan (Version 9.2). 2019.

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 3-11 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 3-35: 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	Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation in bis zu 20 Kilobasen kodierender Sequenz einschließlich zugehöriger regulatorischer Sequenzen EBM 19453	Der Status der EGFR-Mutation sollte vor Behandlungsbeginn mit Ramucirumab und Erlotinib mit einer validierten Testmethode bestimmt werden. <i>Seite 1 Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</i>	ja

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)
2	Verordnung von Prämedikation	<p>Vor der Infusion von Ramucirumab wird eine Prämedikation mit einem Histamin-H1-Antagonisten (z.B. Diphenhydramin) empfohlen.</p> <p>Kam es bei einem Patienten bereits zu infusionsbedingten Reaktionen Grad 1 oder 2, muss vor allen folgenden Infusionen eine Prämedikation verabreicht werden. Bei einer zweiten infusionsbedingten Reaktion Grad 1 oder 2 muss Dexamethason (oder Äquivalent) gegeben werden. Vor allen nachfolgenden Infusionen muss folgende Prämedikation gegeben werden: Ein Histamin-H1-Antagonist intravenös (z. B. Diphenhydramin), Paracetamol und Dexamethason.</p> <p><i>Seite 1 Abschnitt 4.2, Prämedikation</i></p>	<p>nein</p> <p>ja</p>
3	Messen des Blutdrucks (enthalten in Versichertenpauschale)	<p>Der Blutdruck des Patienten muss vor jeder Verabreichung von Ramucirumab überprüft und entsprechend behandelt werden, wenn es klinisch notwendig ist.</p> <p><i>Seite 2, Abschnitt 4.2, Hypertonie</i></p>	Ja
4	Messung Proteinurie (Urinteststreifen)	<p>Patienten müssen hinsichtlich einer Entstehung oder Verschlechterung einer Proteinurie während der Ramucirumab-Therapie beobachtet werden. Falls der Urinteststreifen $\geq 2+$ für Proteine anzeigt, sollte 24-Stunden-Urin gesammelt werden.</p> <p><i>Seite 2, Abschnitt 4.2, Proteinurie</i></p>	Ja

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)
5	Verabreichung durch einen Onkologen (Infusionstherapie) EBM 02101	<p>Cyramza ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Nach der Verdünnung wird Cyramza als intravenöse Infusion über etwa 60 min. verabreicht. Cyramza darf nicht als intravenöser Bolus verabreicht werden. Um die erforderliche Infusionsdauer von etwa 60 min. zu erreichen, sollte eine maximale Infusionsrate von 25 mg/min nicht überschritten werden. Gegebenenfalls muss bei Bedarf die Infusionsdauer verlängert werden.</p> <p>Während der Infusion ist der Patient auf Zeichen von infusionsbedingten Reaktionen zu beobachten (siehe Abschnitt 4.4), und es muss sichergestellt sein, dass eine Ausrüstung zur Reanimation verfügbar ist.</p> <p><i>Seite 3, Abschnitt 4.2, Art der Anwendung</i></p>	Ja
6	Überprüfung Blutbild und Gerinnungsparameter <ul style="list-style-type: none"> • Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (EBM 32112) • Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (EBM 32113) • Vollständiger Blutstatus (EBM 32122) 	<p>Bei Patienten, die eine Behandlung mit Antikoagulantien oder andere das Blutungsrisiko erhöhende Begleittherapien erhalten oder prädisponiert für Blutungen sind, sollte regelmäßig das Blutbild und die Gerinnungsparameter überprüft werden.</p> <p><i>Seite 3, Abschnitt 4.4, Schwere Blutung</i></p>	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: Januar 2020 [1].

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.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-35 sind bereits vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet.

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

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2019 [2].

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. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Ramucirumab: Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ramucirumab). Stand der Information: Januar 2020.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 4. Quartal. 2019. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2019.pdf. [Zugriff am: 16.12.2019]